

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rybrewant 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rybrewant w monoterapii wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rybrewant należy określić dodatni status mutacji insercyjnej w eksonie 20 genu kodującego EGFR, za pomocą zwalidowanej metody badawczej (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie

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

Zalecana dawka produktu Rybrevant podana została w tabeli 1, a schemat dawkowania podano w tabeli 2 (patrz „Szybkości infuzji” poniżej).

Tabela 1. Zalecana dawka produktu Rybrevant

Masa ciała pacjenta (w punkcie początkowym*)	Zalecana dawka	Liczba fiolek
Poniżej 80 kg	1050 mg	3
80 kg lub więcej	1400 mg	4

* W przypadku późniejszych zmian masy ciała nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Tabela 2. Schemat dawkowania produktu Rybrevant

Tygodnie	Schemat
Tygodnie od 1 do 4	Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)
Od tygodnia 5.	Co 2 tygodnie, począwszy od tygodnia 5.

Czas leczenia

Zaleca się, aby leczenie produktem Rybrevant było kontynuowane aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pominięcie dawki

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

Modyfikacje dawki

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

Tabela 3. Zalecane zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Masa ciała (w punkcie początkowym)	Dawka początkowa	Dawka po pierwszym przerwaniu po wystąpieniu działania niepożądanego	Dawka po drugim przerwaniu po wystąpieniu działania niepożądanego	Dawka po trzecim przerwaniu po wystąpieniu działania niepożądanego
Poniżej 80 kg	1050 mg	700 mg	350 mg	Przerwać podawanie produktu Rybrevant
80 kg lub więcej	1400 mg	1050 mg	700 mg	

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

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

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

Zaburzenia skóry i paznokci

Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja ze strony skóry lub paznokci stopnia 2., należy rozpocząć leczenie objawowe; jeśli po 2 tygodniach nie nastąpi poprawa, należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz Tabela 3). Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja ze strony skóry lub paznokci stopnia 3., należy rozpocząć leczenie objawowe i rozważyć przerwanie podawania produktu Rybrevant, aż do momentu poprawy stanu związanego z tym działaniem niepożądanym. Po złagodzeniu reakcji ze strony skóry lub paznokci do stopnia ≤ 2 ., należy wznowić podawanie produktu Rybrevant w zmniejszonej dawce.

Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja skórna stopnia 4., należy przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego Rybrevant (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc

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

Zalecane jednocześnie stosowane produkty lecznicze

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

Tabela 4. Schemat dawkowania premedykacji

Premedykacja	Dawka	Droga podawania	Zalecane okno dawkowania przed podaniem produktu Rybrevant
Lek przeciwhistaminowy*	Difenhydramina (25 do 50 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	15 do 30 minut
		Doustnie	30 do 60 minut
Lek przeciwgorączkowy*	Paracetamol/acetaminofen (650 do 1000 mg)	Dożylnie	15 do 30 minut
		Doustnie	30 do 60 minut
Glikokortykosteroid‡	Deksametazon (10 mg), metyloprednizolon (40 mg) lub odpowiednik	Dożylnie	45 do 60 minut

* Wymagany przy wszystkich dawkach.

‡ Wymagany przy dawce początkowej (tydzień 1., dni 1. i 2.); opcjonalny w przypadku kolejnych dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

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

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

Szybkości infuzji

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

Tabela 5. Szybkości infuzji produktu Rybrevant

Dawka 1050 mg			
Tydzień	Dawka (na worek 250 ml)	Początkowa szybkość infuzji	Późniejsza szybkość infuzji[‡]
Tydzień 1 (infuzja z dawką podzieloną)			
Tydzień 1., <i>dzień 1.</i>	350 mg	50 ml/godz.	75 ml/godz.
Tydzień 1., <i>dzień 2.</i>	700 mg	50 ml/godz.	75 ml/godz.
Tydzień 2.	1050 mg	85 ml/godz.	
Kolejne tygodnie*	1050 mg	125 ml/godz.	
Dawka 1400 mg			
Tydzień	Dawka (na worek 250 ml)	Początkowa szybkość infuzji	Późniejsza szybkość infuzji[‡]
Tydzień 1. (infuzja z dawką podzieloną)			
Tydzień 1., <i>dzień 1.</i>	350 mg	50 ml/godz.	75 ml/godz.
Tydzień 1., <i>dzień 2.</i>	1050 mg	35 ml/godz.	50 ml/godz.
Tydzień 2.	1400 mg	65 ml/godz.	
Tydzień 3.	1400 mg	85 ml/godz.	
Kolejne tygodnie*	1400 mg	125 ml/godz.	

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Reakcje związane z infuzją

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

Przed przystąpieniem do początkowej infuzji (tydzień 1.) należy podawać leki przeciwhistaminowe i przeciwgorączkowe oraz glikokortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji

związanych z infuzją. W przypadku kolejnych dawek, wymagane jest podawanie leków przeciwhistaminowych i przeciwgorączkowych. Początkowa infuzja powinna zostać podana w dawkach podzielonych w tygodniu 1. (dni 1. i 2.).

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

Choroba śródmiąższowa płuc

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

Zaburzenia skóry i paznokci

U pacjentów leczonych amiwantamabem wystąpiły takie objawy, jak wysypka (w tym trądzikopodobne zapalenie skóry), świąd i sucha skóra (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjentów, aby w trakcie leczenia produktem Rybrevant oraz 2 miesiące po jego zakończeniu ograniczyli ekspozycję na słońce. Zalecana jest odzież ochronna i stosowanie kremów przeciwsłonecznych o szerokim spektrum UVA/UVB. Do suchych obszarów skóry zalecany jest bezalkoholowy emolient w kremie. W przypadku wystąpienia reakcji skórnych należy podawać kortykosteroidy miejscowe oraz antybiotyki miejscowe i (lub) doustne. W przypadku wystąpienia działań stopnia 3. lub źle tolerowanych działań stopnia 2., należy również podawać ogólnoustrojowe antybiotyki i doustne steroidy. Pacjentów, u których wystąpiła ciężka wysypka o nietypowym wyglądzie lub rozmieszczeniu, a także w przypadku braku poprawy w ciągu 2 tygodni, należy skierować niezwłocznie do dermatologa. W zależności od nasilenia objawów, należy zmniejszyć dawkę produktu Rybrevant albo tymczasowo lub na stałe przerwać jego podawanie (patrz punkt 4.2).

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

Zaburzenia oka

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

Zawartość sodu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Szczepionki

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi każdego stopnia były: wysypka (76%), reakcje związane z infuzją (67%), toksyczne działanie na paznokcie (47%), hipoalbuminemia (31%), obrzęk (26%), zmęczenie (26%), zapalenie jamy ustnej (24%), nudności (23%) i zaparcia (23%). Ciężkie działania niepożądane to: ILD (1,3%), reakcje związane z infuzją (1,1%) oraz wysypka (1,1%).

U trzech procent pacjentów przerwano podawanie produktu Rybrevant ze względu na działania niepożądane. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, prowadzącymi do przerwania leczenia, były: reakcje związane z infuzją (1,1%), ILD (0,5%) oraz toksyczne działanie na paznokcie (0,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących amiwantamab, przedstawiono w Tabeli 6.

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

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

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

Tabela 6. Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących amiwantamab

Klasyfikacja organów i narządów Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Każdego stopnia (%)	Stopień 3.-4. (%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
hipoalbuminemia ^a (patrz punkt 5.1)	Bardzo często	31	2*
zmniejszony apetyt		16	0,5*
hipokalcemia		10	0,3*
hipokaliemia	Często	9	2
hipomagnezemia		8	0
Zaburzenia układu nerwowego			
zawroty głowy ^b	Bardzo często	13	0,3*
Zaburzenia oka			
zaburzenia widzenia ^c	Często	3	0
wzrost rzęs ^d		1	0
inne zaburzenia oka ^e		6	0
zapalenie rogówki	Niezbyt często	0,5	0
zapalenie błony naczyniowej		0,3	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
choroba śródmiąższowa płuc ^f	Często	3	0,5*
Zaburzenia żołądka i jelit			
biegunka	Bardzo często	11	2*
zapalenie jamy ustnej ^g		24	0,5*
nudności		23	0,5*
zaparcia		23	0
wymioty		12	0,5*
ból brzucha ^h	Często	9	0,8*

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

* Tylko zdarzenia stopnia 3.

^a Hipoalbuminemia: zmniejszone stężenie albumin we krwi, hipoalbuminemia.

^b Zawroty głowy: zawroty głowy, zawroty głowy wysiłkowe, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

^c Zaburzenia widzenia: niewyraźne widzenie, zmniejszona ostrość wzroku, zaburzenia widzenia.

^d Wzrost rzęs: wzrost rzęs, trichomegalia.

^e Inne zaburzenia oka: zapalenie brzegów powiek, przekrwienie spojówek, podrażnienie rogówki, zespół suchego oka, zapalenie blaszki nadtwardówkowej, zaburzenie oka, świąd oka, nieinfekcyjne zapalenie spojówek, przekrwienie oka.

^f Choroba śródmiąższowa płuc: choroba śródmiąższowa płuc, zapalenie płuc.

^g Zapalenie jamy ustnej: owrzodzenie aftowe, zapalenie warg, zapalenie języka, owrzodzenie warg, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej.

^h Ból brzucha: uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu, uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, ból żołądka i jelit.

ⁱ Wysypka: trądzik, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, rumień, rumień wielopostaciowy, zapalenie mieszków włosowych, liszajec, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka w okolicy krocza, okołoustne zapalenie skóry, krostki, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, złuszczenie skóry, zmiany skórne.

^j Toksyczne działania na paznokcie: wrastający paznokieć, zakażenie łożyska paznokcia, pęknięcie obrąbka naskórkowego paznokci, zaburzenia paznokcia, zgrubienie paznokci, łamliwość paznokci, onycholiza, zanokcica.

^k Sucha skóra: sucha skóra, egzema, wyprysk asteatyczny, pęknięcie skóry, kserodermia.

^l Obrzęk: obrzęk oka, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy, obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk okołoooczodołowy, opuchlizna okołoooczodołowa, opuchlizna obwodowa, opuchlizna twarzy.

^m Zmęczenie: astenia, zmęczenie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją wystąpiły u 67% pacjentów leczonych amiwantamabem. Dziewięćdziesiąt osiem procent reakcji związanych z infuzją było stopnia 1.–2. Dziewięćdziesiąt dziewięć procent tych reakcji wystąpiło przy pierwszej infuzji, z medianą czasu do wystąpienia wynoszącą 60 minut, a większość z nich wystąpiła w ciągu 2 godzin od rozpoczęcia infuzji. Najczęstsze oznaki i objawy obejmowały dreszcze, duszność, nudności, zaczerwienienie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej i wymioty (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc

Podczas stosowania amiwantamabu lub innych inhibitorów EGFR zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc (ILD) oraz działań niepożądanych, podobnych do tych w jej przebiegu. Chorobę śródmiąższową płuc lub zapalenie płuc zgłoszono u 2,6% pacjentów. Pacjenci z ILD

w wywiadzie, polekowąILD, popromiennym zapaleniem płuc, wymagającym leczenia steroidowego lub z jakimikolwiek dowodami wskazującymi na aktywnąILD, zostali wykluczeni z badania klinicznego (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i paznokci

U 76% pacjentów leczonych amiwantamabem wystąpiła wysypka (w tym trądzikopodobne zapalenie skóry), świąd i sucha skóra. Większość przypadków było stopnia 1. lub 2., z wystąpieniem wysypki stopnia 3. u 3% pacjentów. Wysypka prowadząca do zaprzestania podawania amiwantamabu wystąpiła u 0,3% pacjentów. Wysypka zazwyczaj występowała w trakcie pierwszych 4 tygodni terapii, z medianą czasu do wystąpienia wynoszącą 14 dni. U pacjentów leczonych amiwantamabem wystąpiły toksyczne działania na paznokcie. Większość zdarzeń było stopnia 1. lub 2., z wystąpieniem toksycznych działań na paznokcie stopnia 3. u 1,8% pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia oka

U 9% pacjentów leczonych amiwantamabem wystąpiły zaburzenia oka, w tym zapalenie rogówki (0,5%). Inne zgłoszone działania niepożądane to: wzrost rzęs, zaburzenia widzenia oraz inne zaburzenia oka. Wszystkie zdarzenia były stopnia 1.–2. (patrz punkt 4.4).

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko immunogenności. W badaniu klinicznym pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, leczonych amiwantamabem, u 3 (0,9%) spośród 347 pacjentów poddawanych ocenie, test na obecność przeciwciał przeciw amiwantamabowi dał wynik dodatni. Nie było żadnych dowodów wskazujących na zmianę farmakokinetyki, skuteczności czy profilu bezpieczeństwa ze względu na obecność przeciwciał przeciw amiwantamabowi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

W badaniu w klinicznym, w którym pacjenci otrzymywali dawki do 1750 mg, podawane dożylnie, nie określono maksymalnej tolerowanej dawki. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania amiwantamabu. W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie produktem Rybrevant, monitorować pacjenta pod kątem wszelkich objawów podmiotowych lub przedmiotowych zdarzeń niepożądanych i natychmiast zastosować odpowiednie ogólne środki wspomagające, do czasu zmniejszenia lub ustąpienia toksyczności klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Amiwantamab to w pełni ludzkie dwuswoiste przeciwciało na bazie IgG1 przeciwko EGFR-MET, o niskiej zawartości fukozy, o działaniu ukierunkowującym komórki odpornościowe na guzy z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 genu kodującego EGFR. Amiwantamab wiąże się z domenami zewnątrzkomórkowymi EGFR i MET.

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

Działanie farmakodynamiczne

Albuminy

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki skuteczności w badaniu CHRYSALIS

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

CI = przedział ufności

^a Potwierdzona odpowiedź.

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

^c W oparciu o estymację Kaplana-Meiera.

Aktywność przeciwnowotworową zaobserwowano w badanych podtypach mutacji.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności Charakterystyka Produktu Leczniczego zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Pole powierzchni pod krzywą stężenia amiwantamabu w zależności od czasu ($AUC_{1tydzień}$) rośnie proporcjonalnie w zakresie dawek od 350 do 1750 mg.

Po podaniu produktu leczniczego Rybrevant zgodnie z zalecaną dawką i schematem, średnia wartość $AUC_{1tydzień}$ w surowicy była w przybliżeniu 2,9 razy większa po piątej dawce po cotygodniowym dawkowaniu w porównaniu z pierwszą dawką.

Stan stacjonarny amiwantamabu był osiąganym w przybliżeniu po 2 miesiącach okresu dawkowania co 2 tygodnie (przed dziewiątą infuzją) w dawce 1050 mg, a średnie $AUC_{1tydzień}$ w surowicy było około 2,4 razy większe w stanie stacjonarnym w porównaniu z pierwszą dawką.

Dystrybucja

Średnia geometryczna (CV%) całkowitej objętości dystrybucji amiwantamabu, oszacowana na podstawie parametrów populacji PK, wyniosła 5,37 (21%) L po podaniu zalecanej dawki produktu leczniczego Rybrevant.

Eliminacja

Klirens amiwantamabu jest większy w przypadku małych dawek (<350 mg), ale liniowy w zakresie dawek klinicznych. Średnia geometryczna (CV%) liniowego klirensu została oszacowana na

225 (25%) ml/dobę w oparciu o modelowanie PK populacji. Średnia geometryczna (CV%) szacowanego końcowego okresu półtrwania, związanego z klirensem liniowym, uzyskana na podstawie szacunków parametrów PK populacji, wyniosła 15,7 (26%) dni, po podaniu zalecanej dawki produktu leczniczego Rybrevant w monoterapii.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce amiwantamabu w zależności od wieku (32–87 lat).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce amiwantamabu u pacjentów z lekkimi ($60 \leq \text{klirens kreatyniny (CrCl)} < 90 \text{ ml/min}$) i umiarkowanymi ($29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) zaburzeniami czynności nerek. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/min}$) na farmakokinetykę amiwantamabu jest nieznan.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce amiwantamabu w oparciu o lekkie zaburzenia czynności wątroby – (bilirubina całkowita \leq górna granica normy (GGN) oraz AspAT $>$ GGN) lub (GGN $<$ bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN). Wpływ umiarkowanych (bilirubina całkowita od 1,5 do 3 razy GGN) oraz ciężkich (bilirubina całkowita $>$ 3 razy GGN) zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę amiwantamabu jest nieznan.

Dzieci i młodzież

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Rybrevant u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Rakotwórczość i mutagenność

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dwuwodna sól disodowa kwasu etylenodiaminotetraoctowego (EDTA)

L-histydyna

L-histydyny chlorowodorek jednowodny

L-metionina

Polisorbat 80 (E433)

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Po rozcieńczeniu

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

Przygotowanie

- Określić wymaganą dawkę (1050 mg dla pacjentów < 80 kg albo 1400 mg dla pacjentów ≥ 80 kg) oraz liczbę potrzebnych fiolek produktu leczniczego Rybrevant na podstawie masy ciała pacjenta w punkcie początkowym (patrz punkt 4.2). Każda fiolka zawiera 350 mg amiwantamabu.
- Sprawdzić, czy roztwór produktu leczniczego Rybrevant jest bezbarwny do jasnożółtego. Nie stosować, jeśli wystąpiło odbarwienie lub występują widoczne cząstki.
- Pobrać z 250 ml worka infuzyjnego, a następnie usunąć, objętość 5% roztworu glukozy lub roztworu 9 mg/ml (0.9%) chlorku sodu do wstrzykiwań równą wymaganej objętości roztworu

produktu leczniczego Rybrevant, która ma być dodana (usunąć 7 ml rozcieńczalnika z worka infuzyjnego na każdą fiolkę). Worki infuzyjne muszą być wykonane z polichlorku winylu (PVC), polipropylenu (PP), polietylenu (PE) lub mieszanki poliolefinowej (PP + PE).

- Pobrać 7 ml produktu leczniczego Rybrevant z każdej potrzebnej fiolki i dodać do worka infuzyjnego. Każda fiolka zawiera 0,5 ml nadmiaru, aby zapewnić wystarczającą objętość do pobrania. Końcowa objętość w worku infuzyjnym powinna wynosić 250 ml. Należy wyrzucić fiolkę z całą niewykorzystaną porcją leku.
- Delikatnie odwrócić worek, aby wymieszać roztwór. Nie wstrząsać.
- Przed podaniem skontrolować wzrokowo na obecność cząstek stałych i odbarwienia. Nie stosować, jeśli wystąpiło odbarwienie lub widoczne są cząstki.

Podawanie

- Podać rozcieńczony roztwór za pomocą infuzji dożylniej z użyciem zestawu infuzyjnego z regulatorem przepływu oraz sterylnym, niepirogennym filtrem z polieterosulfonu o niskim stopniu wiązania białek (PES) na linii (rozmiar porów 0,22 lub 0,2 mikrometra). Zestaw do podawania musi być wykonany z poliuretanu (PU), polibutadienu (PBD), PVC, PP albo PE.
- Nie należy prowadzić infuzji produktu leczniczego Rybrevant równocześnie w tej samej linii dożylniej z innymi środkami.
- Rozcieńczony roztwór należy podać w ciągu 10 godzin (łącznie z czasem infuzji) w temperaturze pokojowej (15°C do 25°C) i w świetle pomieszczenia
- Ze względu na częstość występowania IRR przy podawaniu pierwszej dawki, w tygodniu 1. i tygodniu 2. amiwantamab należy podawać w infuzji do żyły obwodowej; w kolejnych tygodniach, gdy ryzyko IRR jest mniejsze, można zastosować infuzję przez dożylnie dojsście centralne. Należy zapoznać się z szybkością infuzji w punkcie 4.2.

Usuwanie

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1594/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 grudnia 2021
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 września 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ I WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

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

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irlandia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dalszego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amiwantamabu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 genu kodującego EGFR, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki badania 61186372NSC3001, randomizowanego, otwartego badania fazy 3, porównującego amiwantamab w skojarzeniu z karboplatyną i pemetreksedem w porównaniu z karboplatyną i pemetreksedem, u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 genu kodującego EGFR w pierwszej linii leczenia.	31/03/2024

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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

Rybrevant 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
amiwantamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA), L-histydyna, L-histydyny chlorowoderek jednowodny, L-metionina, polisorbit 80, sacharoza oraz woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1594/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rybrevant 350 mg jałowy koncentrat
amiwantamab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

7 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Rybrevant 350 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji amiwantamab

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

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

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

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest lek Rybrevant

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

W jakim celu stosuje się lek Rybrevant

Rybrevant jest stosowany u osób dorosłych z nowotworem płuc o nazwie „niedrobnokomórkowy rak płuca”. Stosuje się go, gdy rak rozprzestrzenił się do innych części ciała i przeszedł pewne zmiany (mutacje insercyjne w eksonie 20) w genie kodującym „EGFR”.

Jak działa lek Rybrevant

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

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

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

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rybrevant

Kiedy nie przyjmować leku Rybrevant

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

- pacjent miał zapalenie płuc lub śródmiąższową chorobę płuc.

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

- Wszelkie działania niepożądane w trakcie podawania tego leku do żyły.
- Nagłe trudności z oddychaniem, kaszel lub gorączka, które mogą wskazywać na zapalenie płuc.
- Problemy dotyczące skóry. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia problemów dotyczących skóry podczas przyjmowania tego leku pacjent powinien unikać słońca, nosić ubranie ochronne, stosować filtr przeciwsłoneczny i regularnie nakładać środki nawilżające na skórę i paznokcie. Pacjent powinien kontynuować te czynności przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia.
- Problemy dotyczące oczu. Jeżeli u pacjenta wystąpią problemy z widzeniem lub ból oczu, należy natychmiast zgłosić się do lekarza lub pielęgniarki. Jeżeli pacjent używa soczewek kontaktowych i występują nowe objawy związane z oczami, należy zaprzestać stosowania soczewek kontaktowych i natychmiast poinformować o tym lekarza.

Dzieci i młodzież

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

Rybrevant a inne leki

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

Antykoncepcja

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Rybrevant zawiera sól

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

3. Jak podawany jest lek Rybrevant

Jaka dawka jest podawana

Lekarz ustali dawkę leku Rybrevant. Dawka leku zależy od masy ciała pacjenta na początku leczenia.

Zalecana dawka leku Rybrevant wynosi:

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

Jak podawany jest lek

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

Lek Rybrevant jest podawany w następujący sposób:

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

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

Leki podawane w trakcie leczenia lekiem Rybrevant

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

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

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rybrevant

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

Jeśli pacjent zapomni o wizycie z przyjęciem leku Rybrevant

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Ciężkie działania niepożądane

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

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

- Objawy reakcji na infuzję, takie jak dreszcze, uczucie duszności, złe samopoczucie (nudności), zaczerwienienie, odczuwanie dyskomfortu w klatce piersiowej oraz wymioty w trakcie podawania tego leku. Mogą one wystąpić zwłaszcza przy pierwszej dawce. W takiej sytuacji lekarz może podać pacjentowi inne leki albo konieczne może być spowolnienie infuzji lub jej zatrzymanie.
- Problemy dotyczące skóry – takie jak wysypka (w tym trądzik), zakażenie skóry wokół paznokci, sucha skóra, swędzenie, ból i zaczerwienienie skóry. Jeżeli problemy dotyczące skóry lub paznokci nasilają się, pacjent powinien poinformować o tym lekarza.

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

- Problemy dotyczące oczu – takie jak zespół suchego oka, opuchnięte powieki, swędzące oczy, problemy ze wzrokiem, rośnięcie rzęs.
- Objawy zapalenia płuc – takie jak nagłe trudności z oddychaniem, kaszel lub gorączka. Może to prowadzić do trwałego uszkodzenia płuc („śródmiąższowa choroba płuc”). W przypadku wystąpienia tego działania niepożądanego lekarz może zdecydować o zaprzestaniu podawania pacjentowi leku Rybrevant.

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

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

Inne działania niepożądane

Jeżeli pacjent zauważy którekolwiek wymienione poniżej działania niepożądane, powinien poinformować o tym lekarza:

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

- małe stężenie białek „albumin” we krwi
- obrzęk spowodowany gromadzeniem się płynu w organizmie
- silne zmęczenie
- owrzodzenia w jamie ustnej
- zaparcia lub biegunka
- zmniejszony apetyt
- zwiększona aktywność enzymu wątrobowego o nazwie „aminotransferaza alaninowa” we krwi, co może wskazywać na problemy dotyczące wątroby
- zwiększona aktywność enzymu wątrobowego o nazwie „aminotransferaza asparaginianowa” we krwi, co może wskazywać na problemy dotyczące wątroby
- zawroty głowy
- zwiększona aktywność enzymu o nazwie „fosfataza alkaliczna” we krwi
- bóle mięśni
- małe stężenie wapnia we krwi.

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

- ból brzucha
- małe stężenie potasu we krwi
- małe stężenie magnezu we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Rybrevant

Lek Rybrevant jest przechowywany w szpitalu lub klinice.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

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

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rybrevant

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

Jak wygląda lek Rybrevant i co zawiera opakowanie

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu.

Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

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

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

Przygotowanie

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

Podawanie

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

Usuwanie

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