

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rybrevant 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține amivantamab 50 mg.  
Un flacon de 7 ml conține 350 mg de amivantamab.

Amivantamab este un anticorp bispecific complet uman, pe bază de imunoglobulină G1 (IgG1), care vizează factorul de creștere epidermică (FCE) și receptorii de tranziție mezenchimal-epidermică (TME), produși de o linie de celule ale mamiferelor (ovar de hamster chinezesc [CHO]) utilizând tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluția este de la incoloră până la galben deschis, are un pH de 5,7 și osmolalitate de aproximativ 310 mOsm/Kg.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Rybrevant în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a receptorilor factorului de creștere epidermică (RFCE) după eșecul terapiei pe bază de platină.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Rybrevant trebuie inițiat și supervizat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Rybrevant trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, care să aibă acces la asistență medicală adecvată pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse legate de perfuzie (RALP-uri), dacă apar.

Înainte de inițierea tratamentului cu Rybrevant, trebuie determinată existența mutației inserției Exon 20 RFCE utilizând o metodă de testare validată (vezi pct. 5.1).

#### Doze

Trebuie administrate medicații prelabile pentru a reduce riscul de RALP-uri asociate cu Rybrevant (vezi mai jos „Ajustările dozei” și „Medicația concomitentă recomandată”).

Doza recomandată de Rybrevant este prezentată în Tabelul 1, iar schema de administrare este prezentată în Tabelul 2 (vezi mai jos „Vitezele de perfuzare”).

**Tabelul 1: Doza recomandată de Rybrevant**

Greutatea corporală a pacientului (la momentul inițial*)	Doza recomandată	Număr de flacoane
Mai mică de 80 kg	1050 mg	3
Mai mare sau egală cu 80 kg	1400 mg	4

\* Ajustările dozei nu sunt necesare pentru modificările ulterioare ale greutății corporale

**Tabelul 2: Schema de administrare pentru Rybrevant**

Săptămâni	Schema
Săptămânile 1 până la 4	Săptămânal (în total 4 doze)
Începând din săptămâna 5	La fiecare 2 săptămâni începând cu săptămâna 5

#### Durata tratamentului

Se recomandă ca pacienților să li de administreze Rybrevant până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

#### Doza omisă

Dacă se omite o doză planificată, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie ajustată în consecință, menținând intervalul de tratament.

#### Ajustările dozei

În cazul reacțiilor adverse de grad 3 sau 4, administrarea trebuie întreruptă până la momentul ameliorării reacțiilor adverse până la reacții adverse de grad  $\leq 1$  sau revenirea la starea inițială. Dacă o întrerupere durează 7 zile sau mai puțin, reîncepeți cu doza curentă. Dacă o întrerupere durează mai mult de 7 zile, se recomandă reînceperea tratamentului cu o doză redusă, așa cum este prezentat în Tabelul 3. După Tabelul 3 sunt prezentate, de asemenea, și modificările specifice ale dozei în funcție de reacțiile adverse specifice.

**Tabelul 3: Recomandări privind micșorarea dozei în cazul apariției reacțiilor adverse**

Greutate corporală (la momentul inițial)	Doza inițială	Doza după prima întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse	Doza după a doua întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse	A treia întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse
Mai mică de 80 kg	1050 mg	700 mg	350 mg	Se oprește tratamentul cu Rybrevant
Mai mare sau egală cu 80 kg	1400 mg	1050 mg	700 mg	

#### Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse legate de perfuzie

Perfuzia trebuie întreruptă la primul semn de RALP. Tratamente suplimentare de susținere a funcțiilor vitale (de exemplu, glucocorticoizi i, antihistaminice, antipiretice și antiemetice suplimentare) trebuie administrate conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4).

- Gradul 1-3 (ușor-sever): După recuperarea simptomelor, se reia perfuzia cu 50% din viteza anterioară. Dacă nu există alte simptome, viteza de perfuzare poate fi crescută în funcție de viteza de perfuzare recomandată (vezi Tabelul 5). Medicamentele administrate concomitent trebuie administrate cu următoarea doză (vezi Tabelul 4).
- Recidivă de grad 3 sau grad 4 (cu potențial letal): Întrerupeți definitiv tratamentul cu Rybrevant.

#### Reacții cutanate și unghiale

Dacă pacientul dezvoltă o reacție cutanată sau unghială de grad 2, trebuie inițiată terapia de susținere; dacă nu există nicio ameliorare după 2 săptămâni, trebuie luată în considerare reducerea dozei (vezi Tabelul 3). Dacă pacientul dezvoltă o reacție cutanată sau unghială de grad 3, trebuie inițiat

tratamentul de susținere și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Rybrevant până la ameliorarea reacției adverse. După dispariția reacției cutanate sau unghiale  $\leq$  grad 2, tratamentul cu Rybrevant trebuie reluat cu o doză redusă. Dacă pacientul dezvoltă reacții cutanate de gradul 4, tratamentul cu Rybrevant trebuie întrerupt permanent (vezi pct. 4.4).

#### *Boala pulmonară interstițială*

Tratamentul cu Rybrevant trebuie oprit dacă se suspectează boală pulmonară interstițială (BPI) sau reacții adverse asemănătoare BPI (pneumonită). Dacă se confirmă că pacientul a dezvoltat BPI sau reacții adverse similare BPI (de exemplu, pneumonită), tratamentul cu Rybrevant trebuie oprit permanent (vezi pct. 4.4).

#### Medicația concomitentă recomandată

Înainte de perfuzie (săptămâna 1, zilele 1 și 2), trebuie administrate antihistaminice, antipiretice și glucocorticoizi pentru a reduce riscul de RALP-uri (vezi Tabelul 4). Pentru dozele ulterioare, este necesară administrarea de antihistaminice și antipiretice. Trebuie administrate antiemetice, dacă este necesar.

**Tabelul 4: Schema de administrare a premedicației**

<b>Medicație prealabilă</b>	<b>Doză</b>	<b>Cale de administrare</b>	<b>Recomandată interval de dozare înainte de administrarea Rybrevant</b>
<b>Antihistaminic*</b>	Difenhidramină (25 până la 50 mg) sau echivalent	Intravenoasă	15 până la 30 de minute
		Orală	30 până la 60 de minute
<b>Antipiretic*</b>	Paracetamol/Acetaminofen (650 până la 1 000 mg)	Intravenoasă	15 până la 30 de minute
		Orală	30 până la 60 de minute
<b>Glucocorticoid‡</b>	Dexametazonă (10 mg) sau Metilprednisolon (40 mg) sau echivalent	Intravenoasă	45 până la 60 de minute

\* Necesară la toate dozele.

‡ Necesară la doza inițială (săptămâna 1, zilele 1 și 2); opțional pentru dozele ulterioare.

#### Categorii speciale de populație

##### Copii și adolescenți

Utilizarea amivantamab nu se justifică la copii și adolescenți în tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici.

##### Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 4.8, pct. 5.1 și pct. 5.2).

##### Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii specifice cu amivantamab la pacienți cu insuficiență renală. Pe baza analizelor de farmacocinetică (FC) populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece amivantamabul nu a fost studiat la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.2). În cazul inițierii tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor adverse, cu modificări ale dozei, conform recomandărilor de mai sus.

##### Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice cu amivantamab la pacienți cu insuficiență hepatică. Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, deoarece amivantamab nu a fost studiat la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.2). În cazul inițierii tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse, cu ajustări ale dozei, conform recomandărilor de mai sus.

### Mod de administrare

Rybrewant este destinat administrării intravenoase. Se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluarea cu soluție injectabilă sterilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Rybrewant trebuie administrat cu un filtru inclus în linia de perfuzie.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### Vitezele de perfuzare

După diluare, perfuzia trebuie administrată intravenos la vitezele de perfuzare prezentate în Tabelul 5 de mai jos. Din cauza frecvenței RALP-urilor la prima doză, amivantamab trebuie perfuzat în vena periferică în săptămâna 1 și în săptămâna 2; perfuzia cu o linie centrală poate fi administrată în săptămânile următoare, când riscul de RALP este mai mic (vezi pct. 6.6). Se recomandă ca prima doză să fie preparată cât mai aproape posibil de administrare, pentru a maximiza probabilitatea terminării perfuziei în cazul unei RALP.

**Tabelul 5: Vitezele de perfuzare pentru administrarea Rybrewant**

<b>Doza de 1050 mg</b>			
<b>Săptămână</b>	<b>Doză (per pungă de 250 ml)</b>	<b>Viteza de perfuzare inițială</b>	<b>Viteza de perfuzare ulterioară<sup>‡</sup></b>
<b>Săptămâna 1 (perfuzare cu doză împărțită)</b>			
Săptămâna 1 Ziua 1	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Săptămâna 1 Ziua 2	700 mg	50 ml/h	75 ml/h
<b>Săptămâna 2</b>	1050 mg	85 ml/h	
<b>Săptămânile ulterioare*</b>	1050 mg	125 ml/h	
<b>Doza de 1400 mg</b>			
<b>Săptămână</b>	<b>Doză (per pungă de 250 ml)</b>	<b>Viteza de perfuzare inițială</b>	<b>Viteza de perfuzare ulterioară<sup>‡</sup></b>
<b>Săptămâna 1 (perfuzare cu doză împărțită)</b>			
Săptămâna 1 Ziua 1	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Săptămâna 1 Ziua 2	1050 mg	35 ml/h	50 ml/h
<b>Săptămâna 2</b>	1400 mg	65 ml/h	
<b>Săptămâna 3</b>	1400 mg	85 ml/h	
<b>Săptămânile ulterioare*</b>	1400 mg	125 ml/h	

\* După săptămâna 5, se administrează pacienților la fiecare 2 săptămâni.

‡ Creșteți viteza de perfuzare inițială la viteza de perfuzare ulterioară după 2 ore, în absența RALP-urilor.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Reacții adverse legate de perfuzie

Reacțiile adverse legate de perfuzie au apărut frecvent la pacienții tratați cu amivantamab (vezi pct. 4.8).

Înainte de perfuzia inițială (Săptămâna 1), trebuie administrate antihistaminice, antipiretice și glucocorticoizi pentru a reduce riscul de RALP-uri. Pentru dozele ulterioare, trebuie administrate

antihistaminice și antipiretice. Perfuzia inițială trebuie administrată în doze divizate în Săptămâna 1, Ziua 1 și 2.

Pacienții trebuie tratați în unități medicale adecvate abordului terapeutic al RALP. Perfuziile trebuie întrerupte la primul semn de RALP-uri de orice severitate, iar medicamentele administrate după perfuzie trebuie administrate conform indicațiilor clinice. După remisiunea simptomelor, perfuzia trebuie reluată la 50% din viteza anterioară. În cazul RALP-urilor recurente de grad 3 sau grad 4, tratamentul cu Rybrevant trebuie întrerupt permanent (vezi pct. 4.2).

#### Boala pulmonară interstițială

La pacienții cărora li se administrează amivantamab au fost raportate boli pulmonare interstițiale (BPI) sau reacții adverse similare BPI (de exemplu, pneumonită) (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome care indică BPI/pneumonită (de exemplu, dispnee, tuse, febră). Dacă apar simptome, tratamentul cu Rybrevant trebuie întrerupt până la evaluarea acestor simptome. Trebuie evaluată BPI suspectată sau reacțiile adverse asemănătoare BPI și, dacă este cazul, trebuie inițiat tratamentul adecvat. Rybrevant trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu BPI confirmată sau reacții adverse asemănătoare BPI (vezi pct. 4.2).

#### Reacții cutanate și unghiale

La pacienții cărora li se administrează amivantamab au apărut erupții cutanate (inclusiv dermatită acneiformă), prurit și xerodermie (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie instruiți să limiteze expunerea la soare în timpul și timp de 2 luni după tratamentul cu Rybrevant. Se recomandă echipament de protecție și utilizarea de creme cu factor protecție solară cu spectru larg UVA/UVB. Crema emolientă fără alcool este recomandată pentru zonele uscate. Dacă apar reacții cutanate, trebuie administrați corticosteroizi topici și antibiotice topice și/sau orale. În cazul evenimentelor de grad 3 sau al celor slab tolerate de grad 2, trebuie administrate, de asemenea, antibiotice sistemice și corticosteroizi cu administrare orală. Pacienții care prezintă erupții cutanate severe care au un aspect sau o distribuție atipică sau care nu prezintă o ameliorare în decurs de 2 săptămâni trebuie să se adreseze imediat unui dermatolog. Rybrevant trebuie redus, întrerupt sau întrerupt permanent în funcție de severitate (vezi pct 4.2).

S-a raportat apariția necrolizei epidermice toxice (NET). Tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt dacă se confirmă NET.

#### Tulburări oculare

La pacienții cărora li se administrează amivantamab au apărut tulburări oculare, inclusiv cheratită (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă agravarea simptomelor oculare trebuie îndrumați imediat către un oftalmolog și trebuie să întrerupă utilizarea lentilelor de contact până la evaluarea simptomelor. Vezi pct. 4.2 pentru modificările de doză în cazul reacțiilor adverse oculare de grad 3 sau 4.

#### Conținutul de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Pentru a prepara soluția perfuzabilă, acest medicament trebuie diluat în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Acest aspect trebuie avut în vedere în cazul pacienților care urmează o dietă cu restricție sodată (vezi pct. 6.6).

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente. Ca anticorp monoclonal IgG1, este puțin probabil ca excreția renală și metabolizarea mediată prin intermediul enzimelor hepatice a amivantamabului neschimbat să fie căi majore de eliminare. Ca atare, nu se așteaptă ca variațiile enzimelor de metabolizare a medicamentului să afecteze eliminarea amivantamab. Datorită afinității mari față de un epitop unic al RFCE și TME, nu se anticipează ca amivantamab să modifice enzimele care metabolizează medicamentul.

#### Vaccinare

Nu există informații clinice disponibile legate de eficacitatea și profilul de siguranță ale administrării vaccinurilor la pacienții cărora li se administrează amivantamab. Evitați administrarea de vaccinuri cu virusuri vii sau cu virusuri vii-atenuate la pacienții cărora li se administrează amivantamab.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la 3 luni după întreruperea tratamentului cu amivantamab.

##### Sarcina

Nu există date la om pentru a evalua riscul utilizării amivantamab în timpul sarcinii. Nu au fost efectuate studii de reproducere pe animale pentru a identifica un risc asociat medicamentului. Administrarea moleculelor inhibitoare de TME și RFCE la animalele gestante a determinat o incidență crescută a afectării dezvoltării embrio-fetale, a mortalității embrionare și a avortului. Prin urmare, pe baza mecanismului său de acțiune și a rezultatelor obținute pe modele animale, amivantamab poate dăuna fătului atunci când este administrat unei femei gravide. Amivantamabul nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul tratamentului cu amivantamab depășește riscurile potențiale pentru făt. Dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt (vezi pct. 5.3).

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă amivantamabul este excretat în laptele matern uman. Se știe că IgG uman este excretat în laptele matern în primele câteva zile după naștere, concentrația acestuia scăzând ulterior până la valori joase. În timpul acestei scurte perioade nu poate fi exclus un anumit risc pentru copilul alăptat la sân, deși imunoglobulinele de tip IgG sunt degradate în tractul gastro-intestinal al sugarului alăptat la sân și, astfel, nu sunt absorbite. Trebuie luată o decizie fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/a omite tratamentul cu amivantamab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

##### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date pentru determinarea efectelor amivantamabului asupra fertilității la om. Efectele asupra fertilității la bărbați și femei nu au fost evaluate în cadrul unor studii efectuate pe animale.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Rybrewant poate avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Vă rugăm să consultați pct. 4.8 (de ex., amețală, oboseală, tulburări de vedere). Dacă în urma tratamentului pacienții prezintă simptome, inclusiv reacții adverse legate de vedere, care le afectează capacitatea de concentrare și reacție, acestora li se recomandă să nu conducă sau să nu folosească utilaje până la dispariția efectului medicamentului.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse de toate gradele au fost erupții cutanate tranzitorii (76%), reacții adverse legate de perfuzie (67%), toxicitatea unghială (47%), hipoalbuminemie (31%), edem (26%), oboseală (26%), stomatită (24%), greață (23%) și constipație (23%). Reacțiile adverse grave au inclus BPI (1,3%), RALP (1,1%) și erupții cutanate (1,1%). Trei procente dintre pacienți au întrerupt tratamentul cu Rybrewant din cauza reacțiilor adverse. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului au fost RALP (1,1%), BPI (0,5%) și toxicitatea unghială (0,5%).

##### Tabelul reacțiilor adverse

Tabelul 6 prezintă pe scurt reacțiile adverse la medicament care au apărut la pacienții cărora li s-a administrat amivantamab.

Datele reflectă expunerea la amivantamab a 380 de pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, după eșecul chimioterapiei pe bază de platină. Pacienților li s-a administrat amivantamab 1050 mg (pentru pacienții cu greutatea < 80 kg) sau 1 400 mg (pentru pacienții cu greutatea ≥ 80 kg). Valoarea mediană a expunerii la amivantamab a fost de 4,1 luni (interval: 0,0 până la 39,7 luni).

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate mai jos pe categorii de frecvență. Categoriile de frecvențe sunt definite după cum urmează: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100); rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000); foarte rare (< 1/10 000); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 6: Reacții adverse la pacienții cărora li se administrează amivantamab**

Sisteme și Organe Reacții adverse	Categoria de frecvență	Toate gradele (%)	Grad 3-4 (%)
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			
Hipoalbuminemie <sup>a</sup> (vezi pct.5.1)	Foarte frecvente	31	2*
Scăderea poftei de mâncare		16	0,5*
Hipocalcemie		10	0,3*
Hipopotasemie	Frecvente	9	2
Hipomagnezemie		8	0
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Amețeală <sup>b</sup>	Foarte frecvente	13	0,3*
<b>Tulburări oculare</b>			
Tulburări de vedere <sup>c</sup>	Frecvente	3	0
Creșterea genelor <sup>d</sup>		1	0
Alte tulburări oculare <sup>e</sup>		6	0
Cheratită	Mai puțin frecvente	0,5	0
Uveită		0,3	0
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			
Boală pulmonară interstițială <sup>f</sup>	Frecvente	3	0,5*
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>			
Diaree	Foarte frecvente	11	2*
Stomatită <sup>g</sup>		24	0,5*
Greață		23	0,5*
Constipație		23	0
Vărsături		12	0,5*
Durere abdominală <sup>h</sup>	Frecvente	9	0,8*
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			
Valori crescute ale alanin-aminotransferazei	Foarte frecvente	15	2
Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei		13	1
Valori crescute ale fosfatazei alcaline serice		12	0,5*
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Erupție cutanată tranzitorie <sup>i</sup>	Foarte frecvente	76	3*
Toxicitate unghială <sup>i</sup>		47	2*
Xerodermie <sup>k</sup>		19	0
Prurit		18	0
Necroliză epidermică toxică	Mai puțin frecvente	0,3	0,3*
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
Mialgie	Foarte frecvente	11	0,3*
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
Edem <sup>l</sup>	Foarte frecvente	26	0,8*



Fatigabilitate <sup>m</sup>		26	0,8*
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>			
Reacții adverse legate de perfuzie	Foarte frecvente	67	2

\* Doar reacții de Grad 3

<sup>a</sup> Hipoalbuminemie: scăderea albuminei sanguine, hipoalbuminemie

<sup>b</sup> Amețeli: amețeli, amețeli la efort, vertij

<sup>c</sup> Deficiențe vizuale: vedere încețoșată, reducerea acuității vizuale, afectarea vederii

<sup>d</sup> Creșterea genelor: creșterea genelor, tricomegalie

<sup>e</sup> Alte tulburări oculare: blefarită, hiperemie conjunctivală, iritație corneană, xeroftalmie, episclerită, tulburări oculare, prurit ocular, conjunctivită neinfecțioasă, hiperemie oculară

<sup>f</sup> Boala pulmonară interstițială: boală pulmonară interstițială, pneumonită

<sup>g</sup> Stomatită: ulcer aftos, cheilită, glosită, ulceratii ale buzelor, ulceratii bucale, inflamații ale mucoaselor, stomatită

<sup>h</sup> Dureri abdominale: disconfort abdominal, durere abdominală, durere la nivelul abdomenului inferior, durere la nivelul abdomenului superior, disconfort epigastric, durere gastro-intestinală

<sup>i</sup> Erupecie cutanată tranzitorie: acnee, dermatită, dermatită acneiformă, eritem, eritem polimorf, foliculită, impetigo, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, erupție cutanată tranzitorie perineală, dermatită periorală, pustule, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, erupție cutanată tranzitorie papulară, erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă, erupție cutanată tranzitorie pustuloasă, erupție cutanată tranzitorie veziculară, exfoliere cutanată, leziuni cutanate

<sup>j</sup> Toxicitate unghială: incarnarea unghiilor, infecția patului unghiilor, fisura cuticulei unghiilor, afecțiuni ale unghiilor, ridarea unghiilor, onicoclazie, onicoliză, paronichie

<sup>k</sup> Piele uscată: uscăciune a pielii, eczemă, eczemă asteatotică, fisuri ale pielii, xerodermie

<sup>l</sup> Edem: edem ocular, edem al pleoapelor, edem al feței, edem generalizat, edem localizat, edem, edem periferic, edem perorbital, tumefiere periferică, tumefiere periferică, tumefiere a feței

<sup>m</sup> Oboseală: astenie, fatigabilitate

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### Reacții adverse legate de perfuzie

Reacțiile adverse legate de perfuzie au apărut la 67% dintre pacienții tratați cu amivantamab. 98% din RALP-uri au fost de gradul 1-2. 99% din RALP-uri au apărut la prima perfuzie, cu un timp median până la debut de 60 de minute iar majoritatea a survenit în primele 2 ore de la debutul perfuziei. Cele mai frecvente semne și simptome includ frisoane, dispnee, greață, înroșirea feței, disconfort toracic și vărsături (vezi pct. 4.4).

### Boala pulmonară interstițială

Boala pulmonară interstițială sau reacțiile adverse similare BPI au fost raportate la utilizarea amivantamab, precum și la administrarea altor inhibitori ai RFCE. Boala pulmonară interstițială sau pneumonita au fost raportate la 2,6% dintre pacienți. Pacienții cu istoric medical de BPI, BPI indusă medicamentos, pneumonită de iradiere care a necesitat tratament cu steroizi sau orice dovadă de BPI activă clinic au fost excluși din studiul clinic (vezi pct. 4.4).

### Reacții cutanate și unghiale

Erupțiile cutanate tranzitorii (inclusiv dermatita acneiformă), pruritul și pielea uscată au apărut la 76% dintre pacienții tratați cu amivantamab. Majoritatea cazurilor au fost de grad 1 sau 2, cu evenimente de erupții cutanate tranzitorii de gradul 3 care au apărut la 3% dintre pacienți. Erupțiile cutanate tranzitorii care au dus la întreruperea tratamentului cu amivantamab au apărut la 0,3% dintre pacienți. Erupțiile cutanate au apărut, de obicei, în primele 4 săptămâni de tratament, cu un timp median până la debut de 14 zile. Au fost înregistrate cazuri de toxicitate unghială la pacienții tratați cu amivantamab. Majoritatea evenimentelor au fost de grad 1 sau 2, toxicitatea unghială de grad 3 apărând la 1,8% dintre pacienți (vezi pct. 4.4).

### Tulburări oculare

Tulburările oculare, inclusiv cheratita (0,5%), au apărut la 9% dintre pacienții tratați cu amivantamab. Alte reacții adverse raportate au inclus creșterea genelor, afectarea vederii și alte tulburări oculare. Toate evenimentele au fost de grad 1-2 (vezi pct. 4.4).

## Categorii speciale de populație

### Vârșnici

Există informații clinice limitate privind administrarea amivantamab la pacienții cu vârstă  $\geq 75$  ani (vezi pct. 5.1). În general, nu s-au observat diferențe în ceea ce privește siguranța administrării la pacienții cu vârstă  $\geq 65$  ani față de pacienții cu vârstă  $< 65$  ani.

### Imunogenitatea

Similar tuturor proteinelor terapeutice, există un potențial de imunogenitate. Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu NSCLC avansat local sau metastazat tratați cu amivantamab, 3 (0,9%) dintre cei 347 de pacienți evaluabili au fost testați pozitiv pentru anticorpi anti-amivantamab. Nu au existat dovezi de modificare a profilului farmacocinetic, a eficacității sau a profilului de siguranță din cauza apariției anticorpilor anti-amivantamab.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice suspiciune de reacție adversă prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

Nu s-a determinat doza maximă tolerată într-un studiu clinic în care pacienților li s-au administrat intravenos până la 1750 mg. Nu se cunoaște un antidot specific pentru supradozajul cu amivantamab. În cazul unui supradozaj, tratamentul cu Rybrevant trebuie întrerupt, pacientul trebuie monitorizat pentru orice semne sau simptome de evenimente adverse și trebuie instituite imediat măsuri generale adecvate de asistență până la diminuarea sau remisiunea toxicității clinice.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Anticorpi monoclonali și conjugați anticorp-medicament, codul ATC: L01FX18.

#### Mecanism de acțiune

Amivantamab este un anticorp bispecific RFCE-TME cu conținut scăzut de fucoză, complet uman, de tip IgG1, cu activitate imunitară mediată celular, care vizează tumorile cu mutații activatoare de inserție în Exon 20 RFCE. Amivantamab se leagă de domeniile extracelulare ale RFCE și TME.

Amivantamab întrerupe RFCE și îndeplinește funcțiile de semnalizare prin blocarea legării ligandului și intensificarea degradării RFCE și a TME, prevenind astfel creșterea și progresia tumorii. Prezența EGFR și MET pe suprafața celulelor tumorale permite, de asemenea, țintirea acestor celule pentru distrugere de către celulele efectoare imune, cum ar fi celulele natural killer și macrofagele, prin citotoxicitate dependentă de anticorpi mediată celular (CDAC) și, respectiv, mecanisme de trogocitoză.

#### Efecte farmacodinamice

##### Albumină

Amivantamabul a scăzut concentrația serică de albumină, un efect farmacodinamic al inhibării TME, de obicei în primele 8 săptămâni (vezi pct. 4.8); ulterior, concentrația de albumină s-a stabilizat pentru restul tratamentului cu amivantamab.

### Eficacitate și siguranță clinică

CHRYSALIS este un studiu multicentric, în regim deschis, cu mai multe cohorte, efectuat pentru a evalua siguranța și eficacitatea Rybrevant la pacienții cu NSCLC avansat local sau metastazat. Eficacitatea a fost evaluată la 114 pacienți cu NSCLC avansat local sau metastazat, care prezentau mutații de inserție Exon 20 RFCE, a căror boală progresase în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină și care au avut o perioadă mediană de urmărire de 12,5 luni. Eșantioane de țesut tumoral (93%) și/sau plasmatic (10%) pentru toți pacienții au fost testate la nivel local pentru a determina statusul mutației de inserție Exon 20 RFCE utilizând secvențierea de generație următoare (NGS) la 46% dintre pacienți și/sau reacția în lanț a polimerazei (PCR) la 41% dintre pacienți; pentru 4% dintre pacienți, metodele de testare nu au fost specificate. Pacienții care au prezentat în ultimii 2 ani metastaze cerebrale netratate sau cu antecedente de boli pulmonare interstițiale (BPI) care necesită tratament cu steroizi cu acțiune prelungită sau alți agenți imunosupresori nu au fost eligibili pentru studiu. Rybrevant a fost administrat intravenos în doză de 1050 mg la pacienți cu greutatea < 80 kg sau 1400 mg la pacienți cu greutatea ≥ 80 kg, o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni, apoi la fiecare 2 săptămâni, începând cu săptămâna 5, până la dispariția beneficiului clinic sau a toxicității inacceptabile. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost rata de răspuns global (RRG) evaluată de investigator, definită ca răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP) confirmat pe baza RECIST v1.1. În plus, criteriul de evaluare final principal a fost evaluat prin intermediul unei evaluări centrale independente în regim orb (BICR). Criteriile finale secundare de evaluare a eficacității au inclus durata răspunsului (DR).

Vârsta mediană a fost de 62 ani (interval: 36–84) ani, cu 41% dintre pacienți cu vârsta ≥ 65 ani; 61% au fost femei; și 52% au fost asiatici și 37% au fost caucazieni. Numărul median de tratamente anterioare a fost de 2 (interval: 1 până la 7 terapii). La momentul inițial, 29% din pacienți aveau scorul de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 și 70% aveau scorul de performanță ECOG de 1; 57% nu au fumat niciodată; 100% aveau cancer în stadiul IV; iar 25% aveau tratament anterior pentru metastaze cerebrale. Inserțiile din Exon 20 au fost observate la 8 reziduuri diferite; cele mai frecvente reziduuri au fost A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) și N771 (11%).

Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate pe scurt în Tabelul 7.

**Tabelul 7: Rezultatele eficacității în CHRYSALIS**

	<b>Evaluare Investigator (N=114)</b>
<b>Rata de răspuns global<sup>a, b</sup> (ÎI 95%)</b>	37% (28%, 46%)
Răspuns complet	0%
Răspuns parțial	37%
<b>Durata răspunsului</b>	
Valoarea mediană <sup>c</sup> (ÎI 95%), luni	12,5 (6,5; 16,1)
Pacienți cu DR ≥ 6 luni	64%

ÎI = Interval de încredere

<sup>a</sup> Răspuns confirmat

<sup>b</sup> Rezultatele RRG și DR obținute în urma evaluării efectuate de investigator au fost similare cu cele raportate în urma evaluării BICR; valorile RRG obținute de BICR au fost 43% (34%, 53%), cu 3% rata RC și 40% rata RP, DR mediană obținută de BICR a fost 10,8 luni (ÎI 95%: 6,9, 15,0) iar pacienții cu DR ≥ 6 luni conform evaluării BICR au reprezentat 55%.

<sup>c</sup> Pe baza estimării Kaplan-Meier.

Activitatea antitumorală a fost observată în toate cazurile purtătoare de mutație.

### Vârșnici

Nu s-au observat diferențe la modul general în ceea ce privește eficacitatea la pacienții cu vârstă ≥ 65 ani față de pacienții cu vârstă < 65 ani.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rybrevant la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### Aprobarea condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ( $ASC_{1 \text{ săptămână}}$ ) a amivantamabului crește proporțional în intervalul de doze de la 350 la 1750 mg.

După administrarea Rybrevant în doza și conform schemei recomandate, valoarea serică medie  $ASC_{1 \text{ săptămână}}$  a fost de aproximativ 2,9 ori mai mare după cea de-a cincea doză administrată după administrarea săptămânală, comparativ cu prima doză.

Starea de echilibru a fost atinsă la aproximativ 2 luni după fiecare 2 săptămâni de administrare (prin a noua perfuzie) a dozei de 1050 mg, iar valoarea serică medie  $ASC_{1 \text{ săptămână}}$  a fost de aproximativ 2,4 ori mai mare la starea de echilibru față de prima doză.

### Distribuție

Volumul total al distribuției mediei geometrice (CV%) a amivantamab, pe baza estimărilor parametrilor farmacocinetici populaționali a fost de 5,37 (21%) l după administrarea dozei recomandate de Rybrevant.

### Eliminare

Clearance-ului amivantamab este mai mare la administrarea de doze mici (< 350 mg) dar este liniar la administrarea de doze în limitele intervalului clinic. Valoarea mediei geometrice (CV%) a clearance-ului liniar a fost estimată la 225 (25%) ml/zi, pe baza parametrilor farmacocinetici populaționali. Valoarea mediei geometrice (CV%) a timpului de înjumătățire plasmatică asociat cu clearance-ul liniar estimat pe baza parametrilor farmacocinetici populaționali a fost de 15,7 (26%) zile după administrarea dozei recomandate de Rybrevant în monoterapie.

### Categorii speciale de populație

#### Vârstnici

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica amivantamab în funcție de vârstă (32-87 de ani).

#### Insuficiență renală

Nu s-a observat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii amivantamab la pacienții cu insuficiență renală ușoară ( $60 \leq \text{clearance-ul creatininei [ClCr]} < 90 \text{ ml/min}$ ) și moderată ( $29 \leq \text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$ ). Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe ( $15 \leq \text{ClCr} < 29 \text{ ml/min}$ ) asupra farmacocineticii amivantamabului.

#### Insuficiență hepatică

Este puțin probabil ca modificările funcției hepatice să aibă vreun efect asupra eliminării amivantamabului, deoarece moleculele pe bază de IgG1, cum este amivantamabul, nu sunt metabolizate pe cale hepatică.

Nu s-a observat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii amivantamab pe baza insuficienței hepatice ușoare [(bilirubina totală  $\leq \text{LSVN}$  și  $\text{AST} > \text{LSVN}$ ) sau ( $\text{LSVN} < \text{bilirubina totală} \leq 1,5 \times \text{LSVN}$ )]. Nu se cunoaște efectul insuficienței hepatice moderate (bilirubină totală de 1,5 până la 3 ori LSVN) și severe (bilirubină totală  $> 3$  ori LSVN) asupra farmacocineticii amivantamabului.

### Copii și adolescenți

Nu s-a studiat farmacocinetica Rybrevant la copii și adolescenți.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate.

### Carcinogenitate și mutagenitate

Nu au fost efectuate studii la animale pentru a stabili potențialul carcinogen al amivantamabului. Studiile de genotoxicitate și carcinogenitate de rutină nu sunt, în general, aplicabile produselor farmaceutice biologice, deoarece proteinele mari nu pot difuza în celule și nu pot interacționa cu ADN-ul sau materialul cromozomial.

### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu au fost efectuate studii la animale pentru a evalua efectele asupra reproducerii și dezvoltării fetale; cu toate acestea, pe baza mecanismului său de acțiune, amivantamabul poate provoca leziuni fetale sau anomalii de dezvoltare. Așa cum este raportat în literatura de specialitate, reducerea, eliminarea sau întreruperea semnalizării RFCE embrionare sau materno pot preveni implantarea, pot provoca pierderea embrionului fetal în timpul diferitelor etape ale gestației (prin efecte asupra dezvoltării placentare), pot provoca anomalii de dezvoltare la nivelul mai multor organe sau moartea precoce la feteșii supraviețuitori. În mod similar, inactivarea TME sau a factorului său de creștere hepatocit ligand (HGF) a fost embrionar letal datorită defectelor severe în dezvoltarea placentară, iar feteșii au prezentat defecte în dezvoltarea musculară la nivelul mai multor organe. Se cunoaște că IgG1 uman traversează placentă; prin urmare, amivantamabul are potențial de a fi transmis de la mamă la fătul în dezvoltare.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Sare disodică a acidului etilendiaminotetraacetic (EDTA) dihidrat

L-histidină

Clorhidrat de L-histidină monohidrat

L-metionină

Polisorbat 80 (E433)

Zahăr

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Flacon nedeschis

3 ani

#### După diluare

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru o perioadă de 10 ore la temperaturi de 15 °C până la 25 °C la lumina camerei. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția situației în care metoda de diluție a soluției exclude riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie administrat imediat. Dacă soluțiile nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de folosire revine utilizatorului.

#### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C la 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluția medicamentului, vezi pct. 6.3.

#### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

7 ml de concentrat într-un flacon din sticlă de tip 1 cu capac din elastomer și capsă din aluminiu cu cap detașabil, conținând amivantamab 350 mg. Pachet cu 1 flacon.

#### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se prepara soluția pentru perfuzie intravenoasă utilizând o tehnică aseptică după cum urmează:

##### Preparare

- A se determina doza necesară (fie 1050 mg în cazul pacienților cu greutate corporală < 80 kg, fie 1400 mg în cazul pacienților cu greutate corporală ≥ 80 kg) și numărul de flacoane de Rybrevant necesare în funcție de greutatea inițială a pacientului (vezi pct. 4.2). Fiecare flacon conține amivantamab 350 mg.
- A se verifica dacă soluția de Rybrevant este incoloră până la galben deschis. A nu se utiliza în caz de decolorare sau dacă sunt prezente particule vizibile.
- A se extrage și apoi a se arunca un volum de soluție injectabilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) din punga de perfuzie de 250 ml, care este egal cu volumul necesar de soluție de Rybrevant care trebuie adăugată (aruncați 7 ml de solvent din punga de perfuzie pentru fiecare flacon). Pungile de perfuzie trebuie să fie fabricate din clorură de polivinil (PVC), polipropilenă (PP), polietilenă (PE) sau amestec poliolefinic (PP+PE).
- A se extrage 7 ml de Rybrevant din fiecare flacon necesar, apoi adăugați-l în punga de perfuzie. Fiecare flacon este umplut în exces cu 0,5 ml pentru a asigura un volum extractibil suficient. Volumul final din punga de perfuzie trebuie să fie de 250 ml. A se arunca orice cantitate neutilizată rămasă în flacon.
- A se răsturna ușor punga de perfuzie pentru a amesteca soluția. A nu se agita.
- A se inspecta vizual înainte de administrare, pentru detectarea conținutului de particule și a modificărilor de culoare. A nu se utiliza în caz de decolorare sau dacă se observă particule vizibile.

##### Administrare

- A se administra soluția diluată prin perfuzie intravenoasă utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un regulator de debit și cu un filtru de polietersulfonă (PES) în linie, steril, apirogen, cu capacitate redusă de fixare a proteinelor (dimensiunea porilor de 0,22 sau 0,2 micrometri). Seturile de administrare trebuie realizate fie din poliuretanic (PU), polibutadienă (PBD), PVC, PP sau PE.
- A nu se perfuza Rybrevant concomitent cu alte medicamente prin intermediul aceleiași linii intravenoase.
- Soluția diluată trebuie administrată în decurs de 10 ore (inclusiv timpul de perfuzare) la temperatura camerei (15 °C până la 25 °C) și la lumina camerei.
- Datorită apariției frecvente a reacțiilor adverse legate de perfuzie la momentul administrării primei doze, amivantamab trebuie administrat prin intermediul unei căi venoase periferice în Săptămâna 1 și Săptămâna 2; administrarea perfuzabilă pe cale centrală se va efectua în următoarele săptămâni când riscul de RALP este mai mic. Vezi vitezele de perfuzare la pct. 4.2.

##### Eliminare

Acest medicament este de unică folosință și orice medicament neutilizat care nu este administrat în decurs de 10 ore trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/21/1594/001

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 9 decembrie 2021  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 septembrie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**



## **A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy, Co. Cork  
Ireland

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Țările de Jos

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

<b>Descrierea</b>	<b>Data de finalizare</b>
Pentru a confirma în continuare eficacitatea și siguranța amivantamab în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20, DAPP trebuie să prezinte rezultatele studiului 61186372NSC3001, un studiu randomizat, deschis, de fază 3, care compară amivantamab în combinație cu terapie cu carboplatină-permetrexed versus carboplatină-pemetrexed, la pacienți NSCLC în stadiu avansat sau metastatici cu mutații activatoare ale inserției EGFR Exon 20 în prima linie.	31/03/2024

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rybrevant 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă  
amivantamab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Un flacon de 7 ml conține amivantamab 350 mg (50 mg/ml).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: acid etilendiaminotetraacetic (EDTA), L-histidină, Clorhidrat de L-histidină monohidrat, L-metionină, polisorbit 80, zahăr și apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă  
1 flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru administrare intravenoasă, după diluare.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A nu se agita.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.  
A nu se congela.  
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/21/1594/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR AL  
UNITĂȚILOR DE DIMENSIUNI MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Rybrevant 350 mg concentrat steril  
amivantamab  
IV

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

7 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru pacient

### Rybrevent 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă amivantamab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rybrevent și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Rybrevent
3. Cum vi se administrează Rybrevent
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rybrevent
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Rybrevent și pentru ce se utilizează

##### Ce este Rybrevent

Rybrevent este un medicament împotriva cancerului. Acesta conține substanța activă „amivantamab”, care este un anticorp (un tip de proteină) conceput pentru a recunoaște și a se atașa de ținte specifice din organism.

##### Pentru ce se utilizează Rybrevent

Rybrevent se utilizează la adulți cu un tip de cancer pulmonar numit „cancer pulmonar fără celule mici”. Se utilizează atunci când cancerul s-a răspândit și în alte părți ale organismului și a suferit anumite modificări (mutații ale inserției Exon 20) la nivelul unei gene numite „RFCE”.

##### Cum acționează Rybrevent

Substanța activă din Rybrevent, amivantamabul vizează două proteine ale celulelor canceroase:

- receptorul factorului de creștere epidermică (RFCE) și
- factorul de tranziție mezenchimo-epitelială (TME).

Acest medicament acționează prin atașarea de aceste proteine. Acest lucru poate ajuta la încetinirea sau oprirea creșterii cancerului pulmonar. De asemenea, poate ajuta la reducerea dimensiunii tumorii.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Rybrevent

##### Nu utilizați Rybrevent dacă

- sunteți alergic la amivantamab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Nu utilizați acest medicament dacă oricare din cele de mai sus se aplică și în cazul dvs. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra acest medicament.

### **Atenționări și precauții**

Înainte de a vi se administra Rybrevant, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- ați avut o inflamație a plămânilor (o afecțiune numită „boală pulmonară interstițială” sau „pneumonită”).

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în timp ce luați acest medicament dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse (vezi pct. 4 pentru mai multe informații):**

- Orice reacție adversă apărută în timp ce medicamentul vă este administrat intravenos.
- Dificultăți bruște de respirație, tuse sau febră care pot sugera o inflamație a plămânilor.
- Probleme ale pielii. Pentru a reduce riscul de probleme ale pielii, nu stați la soare, purtați îmbrăcăminte de protecție, aplicați cremă de protecție solară și folosiți cu regularitate creme hidratante pe piele și unghii în timpul tratamentului cu acest medicament. Trebuie să continuați să faceți acest lucru timp de 2 luni după ce încetați tratamentul.
- Probleme la nivelul ochilor. Dacă aveți probleme de vedere sau dureri oculare, contactați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Dacă utilizați lentile de contact și aveți orice simptome noi la nivelul ochilor, nu mai utilizați lentile de contact și spuneți imediat medicului dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Nu administrați acest medicament la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru se datorează faptului că nu se știe dacă medicamentul este eficient și se poate administra în siguranță la acest grup de vârstă.

### **Rybrevant împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Contracepție**

- Dacă este posibil să rămâneți gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Rybrevant și timp de 3 luni după încetarea acestuia.

### **Sarcina**

- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale înainte de a vi se administra acest medicament.
- Este posibil ca acest medicament să afecteze în mod negativ copilul nenăscut. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, informați imediat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă beneficiul administrării medicamentului este mai mare decât riscul pentru copilul dumneavoastră nenăscut.

### **Alăptarea**

Nu se știe dacă Rybrevant trece în laptele matern. Cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte să vă fie administrat acest medicament. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă beneficiul alăptării este mai mare decât riscul pentru copilul dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Dacă vă simțiți obosit, vă simțiți amețit sau dacă ochii vă sunt iritați sau vederea vă este afectată după ce luați Rybrevant, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

### **Rybrevant conține sodiu**

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Totuși, înainte de a vă fi administrat, Rybrevant este amestecat cu o soluție care conține sodiu. Discutați cu medicul dumneavoastră în cazul în care urmați o dietă hiposodată.

### **3. Cum să vi se administreze Rybrevant**

#### **Ce cantitate se administrează**

Medicul decide care este doza potrivită de Rybrevant pentru dumneavoastră. Doza acestui medicament va depinde de greutatea dumneavoastră corporală la începutul tratamentului.

Doza recomandată de Rybrevant este:

- 1 050 mg dacă aveți greutatea mai mică de 80 kg.
- 1 400 mg dacă aveți greutatea mai mare sau egală cu 80 kg.

#### **Cum se administrează medicamentul**

Acest medicament vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală. Acesta este administrat prin injecție lentă într-o venă („perfuzare intravenoasă”), în decurs de câteva ore.

Rybrevant trebuie administrat după cum urmează:

- o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni
- apoi o dată la 2 săptămâni începând cu săptămâna 5, atâta timp cât continuați să beneficiați de tratament.

În prima săptămână, medicul dumneavoastră vă va administra doza de Rybrevant împărțită în două zile.

#### **Medicamente administrate în timpul tratamentului cu Rybrevant**

Înainte de fiecare perfuzie cu Rybrevant, vi se vor administra medicamente care ajută la reducerea riscului de apariție a reacțiilor adverse legate de perfuzie. Acestea pot include:

- medicamente pentru o reacție alergică (antihistaminice)
- medicamente pentru tratamentul inflamației (corticosteroizi)
- medicamente pentru febră (cum este paracetamolul).

De asemenea, este posibil să vi se administreze medicamente suplimentare pe baza oricăror simptome pe care le puteți prezenta.

#### **Dacă vi se administrează mai mult Rybrevant decât trebuie**

Acest medicament va fi administrat de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. În cazul puțin probabil în care vi se administrează o doză prea mare (supradozaj), medicul dumneavoastră vă va verifica pentru a detecta eventualele reacții adverse.

#### **Dacă uitați de programarea pentru a vi se administra Rybrevant**

Este foarte important să mergeți la toate programările. Dacă ratați o programare, faceți alta cât mai curând posibil.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### **Reacții adverse grave**

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați următoarele reacții adverse grave:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- Semne de reacție la perfuzie - cum sunt frisoane, senzație de lipsă de aer, senzație de rău (greață), înroșirea feței, disconfort toracic și vărsături în timpul administrării medicamentului. Acest lucru se poate întâmpla în special la prima doză. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie alte medicamente sau poate fi necesară încetinirea sau oprirea perfuziei.
- Probleme ale pielii - cum sunt erupția trecătoare pe piele (inclusiv acnee), piele infectată în jurul unghiilor, piele uscată, mâncărime, durere și înroșire. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă problemele dumneavoastră cu pielea sau unghiile se agravează.

**Frecvente** (pot afecta până 1 persoană din 10):

- Probleme la nivelul ochilor- cum sunt uscăciunea ochilor, umflarea pleoapelor, mâncărimea ochilor, probleme de vedere, creșterea genelor.
- Semne de inflamație a plămânilor - cum sunt dificultăți de respirație, tuse sau febră apărute brusc. Aceasta ar putea conduce la leziuni permanente („boală pulmonară interstițială”). Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să oprească tratamentul cu Rybrevant dacă prezentați această reacție adversă.

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până 1 persoană din 100)

- inflamarea corneei (partea din față a ochiului)
- inflamarea interiorului ochiului care poate afecta vederea
- erupție trecătoare pe piele care pune viața în pericol, cu vezicule și descumare a pielii pe o mare parte a corpului (necroliză epidermică toxică)

### **Alte reacții adverse**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- valoare scăzută a proteinei ‘albumină’ din sânge
- umflare cauzată de acumularea de lichid în organism
- vă simțiți foarte obosit
- ulcerații la nivelul gurii
- constipație sau diaree
- scăderea poftei de mâncare
- valori crescute ale enzimei hepatice ‘alanin-aminotransferază’ în sânge, semn de posibile probleme hepatice
- valori crescute ale enzimei ‘aspartat-aminotransferază’ în sânge, semn de posibile probleme hepatice
- simțiți amețeli
- valoare crescută a enzimei ‘fosfatază alcalină’ din sânge
- dureri musculare
- valoare scăzută a calcemiei.

**Frecvente** (pot afecta până 1 persoană din 10 )

- durere de stomac
- valoare scăzută a potasiului din sânge
- valoare scăzută a magneziului din sânge

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nenumționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Rybrevant**

Rybrevant va fi depozitat la spital sau clinică.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru o perioadă de 10 ore la temperaturi de 15 °C până la 25 °C la lumina camerei. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția situației în care metoda de diluție a soluției exclude riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie administrat imediat. Dacă soluțiile nu sunt utilizate imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de folosire revine utilizatorului.

A se păstra la frigider (2 °C la 8 °C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Medicamentele nu trebuie eliminate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății va arunca orice medicamente care nu mai sunt utilizate. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Rybrevant**

- Substanța activă este amivantamabul. Un ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține amivantamab 50 mg. Un flacon a 7 ml concentrat conține amivantamab 350 mg.
- Celelalte componente sunt acid etilendiaminotetraacetic (EDTA), L-histidină, Clorhidrat de L-histidină monohidrat, L-metionină, polisorbitat 80, zahăr și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2).

### **Cum arată Rybrevant și conținutul ambalajului**

Rybrevant este un concentrat pentru soluție perfuzabilă și este un lichid incolor până la galben deschis. Acest medicament este disponibil într-o cutie de carton care conține 1 flacon din sticlă a 7 ml concentrat.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**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

**Acest prospect a fost revizuit în.**

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

### **Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

Acest medicament nu trebuie combinat cu alte medicamente cu excepția celor menționate mai jos.

Preparați soluția pentru perfuzie intravenoasă utilizând o tehnică aseptică după cum urmează:

#### Preparare

- Determinați doza necesară (fie 1050 mg, fie 1400 mg) și numărul de flacoane de Rybrevant necesare în funcție de greutatea inițială a pacientului. Fiecare flacon de Rybrevant conține 350 mg de amivantamab.
- Verificați dacă soluția de Rybrevant este incoloră până la galben deschis. A nu se utiliza în caz de decolorare sau dacă sunt prezente particule vizibile.
- Extrageți și apoi aruncați un volum de soluție injectabilă de glucoză 5% sau de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) din punga de perfuzie de 250 ml, care este egal cu volumul necesar de soluție de Rybrevant care trebuie adăugată (aruncați 7 ml de solvent din punga de perfuzie pentru fiecare flacon). Pungile de perfuzie trebuie să fie fabricate din clorură de polivinil (PVC), polipropilenă (PP), polietilenă (PE) sau amestec poliolefinic (PP+PE).
- Extrageți 7 ml de Rybrevant din fiecare flacon necesar, apoi adăugați-l în punga de perfuzie. Fiecare flacon este umplut în exces cu 0,5 ml pentru a asigura un volum extractibil suficient. Volumul final din punga de perfuzie trebuie să fie de 250 ml. Aruncați orice cantitate neutilizată rămasă în flacon.
- Răsturnați ușor punga de perfuzie pentru a amesteca soluția. Nu agitați.
- Inspectați vizual înainte de administrare, pentru detectarea conținutului de particule și a modificărilor de culoare. Nu utilizați în caz de decolorare sau dacă se observă particule vizibile.

#### Administrare

- Administrați soluția diluată prin perfuzie intravenoasă utilizând un set de perfuzie prevăzut cu un regulator de debit și cu un filtru de polietersulfonă (PES) în linie, steril, apirogen, cu nivel redus de fixare a proteinelor (dimensiunea porilor de 0,22 sau 0,2 micrometri). Seturile de administrare trebuie realizate fie din poliuretan (PU), polibutadienă (PBD), PVC, PP sau PE.
- Nu perfuzați Rybrevant concomitent cu alte medicamente prin intermediul aceleiași linii intravenoase.
- Soluția diluată trebuie administrată în decurs de 10 ore (inclusiv timpul de perfuzare) la temperatura camerei (15 °C până la 25 °C) și la lumina camerei.
- Datorită apariției frecvente a reacțiilor adverse legate de perfuzie la momentul administrării primei doze, amivantamab trebuie administrat prin intermediul unei căi venoase periferice în Săptămâna 1 și Săptămâna 2; administrarea perfuzabilă pe cale centrală se va efectua în următoarele săptămâni când riscul de RALP este mai mic.

#### Eliminare

Acest medicament este de unică folosință și orice medicament neutilizat care nu este administrat în decurs de 10 ore trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.