

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Rybrevant 350 mg **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg amivantamaba.
Ena 7 ml viala vsebuje 350 mg amivantamaba.

Amivantamab je popolnoma humano bispecifično protitelo na osnovi imunoglobulina G1 (IgG1), usmerjeno proti receptorjem za epidermalni rastni faktor (EGF - epidermal growth factor) in mezenhimsko-epidermalni prehod (MET - mesenchymal-epidermal transition), izdelano s tehnologijo rekombinantne DNK v celičnih kulturah sesalcev (ovarijskih celicah kitajskega hrčka [CHO - Chinese Hamster Ovary]).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Raztopina je brezbarvna do blede rumena, s pH vrednostjo 5,7 in osmolalnostjo približno 310 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rybrevant je kot samostojno zdravilo indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC - non small cell lung cancer) z aktivirajočo mutacijo gena receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR) z insercijo v eksonu 20 po neuspešnem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Rybrevant mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravili za zdravljenje raka.

Zdravilo Rybrevant mora aplicirati zdravstveni delavec, ki ima na voljo ustrezno medicinsko opremo za obvladovanje infuzijskih reakcij, (IRR - infusion-related reactions), če se pojavijo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rybrevant je treba z validirano testno metodo potrditi prisotnost insercijske mutacije gena za EGFR v eksonu 20 (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Za zmanjšanje tveganja za infuzijske reakcije z zdravilom Rybrevant je treba uporabiti premedikacijo (glejte spodaj „Prilagajanje odmerka“ in „Priporočena sočasna zdravila“).

Priporočeni odmerek zdravila Rybrevant je naveden v Preglednici 1, priporočena shema odmerjanja pa je prikazana v Preglednici 2 (glejte spodaj “Shema odmerjanja zdravila Rybrevant”).

Preglednica 1: Priporočeni odmerek zdravila Rybrevant

Telesna masa bolnika (izhodiščna *)	Priporočeni odmerek	Število vial
Manj kot 80 kg	1050 mg	3
80 kg ali več	1400 mg	4

* Pri naknadnih spremembah telesne mase prilagoditev odmerka ni potrebna.

Preglednica 2: Shema odmerjanja zdravila Rybrevant

Tedni	Shema
1. do 4. teden	Tedensko (skupno 4 odmerki)
Od 5. tedna naprej	Vsaka 2 tedna od 5. tedna naprej

Trajanje zdravljenja

Priporočljivo je, da se bolniki zdravijo z zdravilom Rybrevant do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Izpuščeni odmerek

Če bolnik ne prejme načrtovanega odmerka, ga mora prejeti čim prej in ustrezno prilagoditi shemo odmerjanja ter ohraniti interval zdravljenja.

Prilagajanje odmerka

Odmerjanje je treba prekiniti v primeru neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje, dokler se neželeni učinek ne ublaži do ≤ 1 . stopnje ali izhodiščnega stanja. Če prekinitev traja 7 dni ali manj, ponovno uvedite trenutni odmerek. Če je prekinitev daljša od 7 dni, je priporočljiva ponovna uvedba z zmanjšanim odmerkom, kot je prikazano v Preglednici 3. Glejte tudi specifično prilagajanje odmerkov v primeru posameznih neželenih učinkov pod Preglednico 3.

Preglednica 3: Priporočljivo zmanjšanje odmerkov v primeru neželenih učinkov

Telesna masa (izhodiščna)	Začetni odmerek	Odmerek po 1. prekinitev v primeru neželenih učinkov	Odmerek po 2. prekinitev v primeru neželenih učinkov	3. prekinitev v primeru neželenih učinkov
Manj kot 80 kg	1050 mg	700 mg	350 mg	Ukinite zdravilo Rybrevant
80 kg ali več	1400 mg	1050 mg	700 mg	

Infuzijske reakcije

Ob prvih znakih infuzijske reakcije je treba prekiniti infundiranje. Dodatna podporna zdravila (npr. dodatne glukokortikoide, antihistaminike, antipiretike in antiemetike) je treba aplicirati v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.4).

- 1.-3. stopnja (blaga–huda): Ko simptomi izzvenijo, lahko ponovno začnete infundiranje s 50% prejšnje hitrosti. Če ni več nobenih novih simptomov, se lahko hitrost poveča glede na priporočeno hitrost infundiranja (glejte Preglednico 5). Sočasna zdravila je treba uporabiti pri naslednjem odmerku (glejte Preglednico 4).
- Ponovitev 3. ali 4. stopnje (smrtno nevarna): Dokončno ukinite zdravilo Rybrevant.

Kožne in nohtne reakcije

Če se pri bolniku pojavi kožna ali nohtna reakcija 2. stopnje, je treba uvesti podporno zdravljenje; če po 2 tednih ni izboljšanja, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte Preglednico 3). Če se pri bolniku pojavi kožna ali nohtna reakcija 3. stopnje, je treba uvesti podporno zdravljenje, hkrati pa je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Rybrevant, dokler se neželeni učinek ne izboljša. Po izboljšanju kožne ali nohtne reakcije na ≤ 2 . stopnjo je treba zdravljenje z zdravilom Rybrevant nadaljevati z zmanjšanim odmerkom. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija 4. stopnje, trajno ukinite zdravilo Rybrevant (glejte poglavje 4.4).

Intersticijska bolezen pljuč

Zdravljenje z zdravilom Rybrevant je treba odložiti, če obstaja sum na intersticijsko bolezen pljuč (ILD - interstitial lung disease) ali neželene učinke, podobne ILD (npr. pnevmonitis). Če se pri bolniku potrdi ILD ali neželeni učinki, podobni ILD (kot je pnevmonitis), trajno ukinite zdravilo Rybrevant (glejte poglavje 4.4).

Priporočena sočasna zdravila

Pred infundiranjem (1. teden, 1. in 2. dan) je treba za zmanjšanje tveganja infuzijskih reakcij aplicirati antihistaminike, antipiretike in glukokortikoide (glejte Preglednico 4). Pri naslednjih odmerkih je treba aplicirati antihistaminike in antipiretike. Antiemetike je treba aplicirati po potrebi.

Preglednica 4: Shema odmerjanja premedikacije

Premedikacija	Odmerek	Pot uporabe zdravila	Priporočeni odmerni interval pred apliciranjem zdravila Rybrevant
Antihistaminik*	difenhidramin (25 do 50 mg) ali enakovredno	intravensko	15 do 30 minut
		peroralno	30 do 60 minut
Antipiretik*	paracetamol/acetaminofen (650 do 1000 mg)	intravensko	15 do 30 minut
		peroralno	30 do 60 minut
Glukokortikoid‡	deksametazon (10 mg) ali metilprednizolon (40 mg) ali enakovredno	intravensko	45 do 60 minut

* Potreben pri vseh odmerkih.

‡ Potreben pri začetnem odmerku (1. teden, 1. in 2. dan); neobvezen pri nadaljnjih odmerkih.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Amivantamab ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč.

Starejši

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.8, poglavje 5.1 in poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Formalne študije amivantamaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso bile izvedene. Populacijske farmakokinetične analize (PK) kažejo, da odmerka ni treba prilagajati pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, saj amivantamaba pri tej populaciji bolnikov niso preučili (glejte poglavje 5.2). Če se zdravljenje začne, je treba bolnike spremljati glede neželenih učinkov, pri čemer je treba odmerek prilagoditi v skladu z zgornjimi priporočili.

Okvara jeter

Formalne študije amivantamaba pri bolnikih z okvaro jeter niso bile izvedene. Populacijske farmakokinetične analize (PK) kažejo, da odmerka ni treba prilagajati pri bolnikih z blago okvaro jeter. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je potrebna previdnost, saj amivantamaba pri tej populaciji bolnikov niso preučili (glejte poglavje 5.2). Če se zdravljenje začne, je treba bolnike spremljati glede neželenih učinkov, pri čemer je treba odmerek prilagoditi v skladu z zgornjimi priporočili.

Način uporabe

Zdravilo Rybrevant je namenjeno intravenski uporabi. Apliciramo ga z intravensko infuzijo po redčenju s sterilno raztopino glukoze 50 mg/ml (5%) ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje. Zdravilo Rybrevant je treba aplicirati preko linijskega filtra.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Hitrosti infundiranja

Po redčenju je treba intravensko apliciranje začeti s hitrostmi infundiranja, ki so navedene v Preglednici 5 spodaj. Zaradi pogostnosti infuzijskih reakcij pri prvem odmerku je treba amivantamab infundirati skozi periferno veno 1. in 2. teden; infundiranje preko centralne linije pa je mogoče v naslednjih tednih, ko je tveganje za infuzijske reakcije manjše (glejte poglavje 6.6). Prvi odmerek je priporočljivo pripraviti čim bližje apliciranju zdravila, da se poveča verjetnost dokončanja infundiranja v primeru infuzijskih reakcij.

Preglednica 5: Hitrosti infundiranja pri odmerjanju zdravila Rybrevant

1050 mg odmerek			
Teden	Odmerek (v 250 ml vrečki)	Začetna hitrost infundiranja	Naslednja hitrost infundiranja[‡]
1. teden (infuzija z deljenim odmerkom)			
1. teden 1. dan	350 mg	50 ml/uro	75 ml/uro
1. teden 2. dan	700 mg	50 ml/uro	75 ml/uro
2. teden	1050 mg	85 ml/uro	
Naslednji tedni*	1050 mg	125 ml/uro	
1400 mg odmerek			
Teden	Odmerek (v 250 ml vrečki)	Začetna hitrost infundiranja	Naslednja hitrost infundiranja[‡]
1. teden (infuzija z deljenim odmerkom)			
1. teden 1. dan	350 mg	50 ml/uro	75 ml/uro
1. teden 2. dan	1050 mg	35 ml/uro	50 ml/uro
2. teden	1400 mg	65 ml/uro	
3. teden	1400 mg	85 ml/uro	
Naslednji tedni*	1400 mg	125 ml/uro	

* Po 5. tednu se bolnikom zdravilo odmerja vsaka 2 tedna.

‡ Povečajte začetno hitrost infundiranja na naslednjo hitrost infundiranja po 2 urah premora, če ni infuzijske reakcije.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino(e) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Infuzijske reakcije

Pri bolnikih, zdravljenih z amivantamabom, je pogosto prišlo do infuzijskih reakcij (glejte poglavje 4.8).

Pred prvo infuzijo (1. teden) je treba za zmanjšanje tveganja infuzijskih reakcij aplicirati antihistaminike, antipiretike in glukokortikoide. Pri naslednjih odmerkih je treba aplicirati antihistaminike in antipiretike. Začetna infuzija mora biti aplicirana v deljenem odmerku v 1. tednu, 1. in 2. dan.

Bolnike je treba zdraviti v okolju z ustrežno medicinsko podporo za zdravljenje infuzijskih reakcij. Infundiranje je treba prekiniti ob prvih znakih infuzijske reakcije katere koli resnosti in aplicirati ustrezna zdravila kot je klinično indicirano. Po prenehanju simptomov je treba ponovno uvesti infuzijo

s 50% prejšnje hitrosti. Pri ponavljajočih se infuzijskih reakcijah 3. in 4. stopnje je treba uporabo zdravila Rybrevant trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Intersticijska bolezen pljuč

Intersticijska bolezen pljuč (ILD - Interstitial lung disease) ali neželeni učinki, podobni ILD (npr. pnevmonitis), so bili poročani pri bolnikih, zdravljenih z amivantamabom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis (npr. dispneja, kašelj, povišana telesna temperatura). Če se pojavijo simptomi, je treba zdravljenje z zdravilom Rybrevant prekiniti do preiskave teh simptomov. Sum na ILD ali neželene učinke, podobne ILD je treba oceniti in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje. Pri bolnikih s potrjeno ILD ali neželenimi učinki, podobnimi ILD je treba zdravljenje z zdravilom Rybrevant trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Kožne in nohtne reakcije

Pri bolnikih, zdravljenih z amivantamabom, so se pojavili izpuščaji (vključno z akneiformnim dermatitisom), pruritus in suha koža (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba naročiti, naj omejijo izpostavljenost soncu med in 2 meseca po zdravljenju z zdravilom Rybrevant. Priporočljiva so zaščitna oblačila in uporaba kreme za sončenje z zaščito UVA/UVB širokega spektra. Za suhe predele se priporoča emolientna (negovalna) krema brez alkohola. Če se pojavijo kožne reakcije, je treba uporabiti lokalne kortikosteroide ter lokalne in/ali peroralne antibiotike. Pri neželenih učinkih 3. stopnje ali slabem prenašanju neželenih učinkov 2. stopnje je treba uporabiti tudi sistemske antibiotike in peroralne steroide. Bolnike s hudim izpuščajem z atipičnim videzom ali porazdelitvijo ali z nezadostnim izboljšanjem v 2 tednih je treba nemudoma napotiti k dermatologu. Glede na resnost je treba odmerek zdravila Rybrevant zmanjšati, prekiniti ali ga trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Poročali so o toksični epidermalni nekrolizi (TEN). Če je TEN potrjena, je treba zdravljenje s tem zdravilom ukiniti.

Očesne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z amivantamabom, so se pojavile očesne bolezni, vključno s keratitisom (glejte poglavje 4.8). Bolnike s poslabšanjem očesnih simptomov je treba nemudoma napotiti k oftalmologu, hkrati pa morajo prenehati z uporabo kontaktnih leč, dokler se simptomi ne ocenijo. Za prilagajanje odmerkov v primeru očesnih bolezni 3. ali 4. stopnje glejte poglavje 4.2.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. To zdravilo je mogoče razredčiti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za infundiranje. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija (glejte poglavje 6.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli. Ker gre za monoklonsko protitelo IgG1, je malo verjetno, da bi izločanje preko ledvic in presnova nespremenjenega amivantamaba z jetrnimi encimi predstavljala poglavitna načina izločanja iz telesa. Ni pričakovati, da bi razlike v aktivnosti encimov, ki presnavljajo zdravila, vplivale na izločanje amivantamaba. Zaradi velike afinitete do edinstvenega epitopa na EGFR in MET ni pričakovati, da bi amivantamab spremenil encime, ki presnavljajo zdravila.

Cepljenje

O učinkovitosti in varnosti cepljenja pri bolnikih, ki prejemajo amivantamab, ni na voljo nobenih kliničnih podatkov. Uporabi živih oziroma živih atenuiranih cepiv se je treba pri bolnikih izogibati v času prejemanja amivantamaba.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 3 mesece po zdravljenju z amivantamabom.

Nosečnost

Ni podatkov za oceno tveganja uporabe amivantamaba med nosečnostjo pri ljudeh. Na živalih niso izvedli nobene študije vpliva na sposobnost razmnoževanja, ki bi kazala na tveganje v povezavi z zdravlilom. Uporaba zaviralcev EGFR in MET pri brejih živalih je povzročilo povečano pojavnost okvar pri razvoju zarodka in ploda, smrtnosti zarodkov in splava. Zato bi na podlagi mehanizma delovanja in ugotovitev na živalskih modelih amivantamab v primeru uporabe pri nosečnicah lahko škodoval plodu. Amivantamaba se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je korist zdravljenja pri ženski večja od možnega tveganja za plod. Če bolnica zanosi med zdravljenjem s tem zdravlilom, jo je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se amivantamab pri ljudeh izloča v materino mleko. Znano je, da se človeška protitelesa IgG v prvih nekaj dneh po porodu izločajo v materino mleko, njihova koncentracija pa se nato kmalu zniža. V tem kratkem obdobju takoj po porodu ni mogoče izključiti tveganja za dojenega otroka, čeprav se protitelesa IgG po vsej verjetnosti v prebavilih dojenega otroka razgradijo in se ne absorbirajo. Odločiti se je treba, ali prekiniti dojenje ali prekiniti oziroma opustiti zdravljenje z amivantamabom, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

Plodnost

O vplivu amivantamaba na plodnost pri človeku ni na voljo nobenih podatkov. V študijah na živalih niso ovrednotili vpliva na plodnost pri samcih in samicah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Rybrevant ima lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, glejte poglavje 4.8 (npr. omotica, utrujenost, okvare vida). Če se pri bolnikih pojavijo z zdravljenjem povezani simptomi, vključno z neželenimi učinki, povezanimi z vidom, ki vplivajo na bolnikovo sposobnost koncentracije in reagiranja, je priporočljivo, da ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler učinek ne izzveni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri vseh stopnjah so bili izpuščaj (76%), infuzijske reakcije (67%), toksični učinki na nohtih (47%), hipoalbuminemija (31%), edem (26%), utrujenost (26%), stomatitis (24%), navzea (23%) in zaprtje (23%). Resni neželeni učinki so vključevali ILD (1,3%), infuzijske reakcije (1,1%) in izpuščaj (1,1%). Tri odstotke bolnikov je prekinilo zdravljenje z zdravilom Rybrevant zaradi neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili v prekinitve zdravljenja, so bili infuzijske reakcije (1,1%), ILD (0,5%) in toksični učinki na nohtih (0,5%).

Seznam neželenih učinkov

V Preglednici 6 so navedeni neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli amivantamab.

Podatki zajemajo izpostavljenost amivantamabu pri 380 bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč po neuspešni kemoterapiji na osnovi platine. Bolniki so prejeli amivantamab 1050 mg (za bolnike < 80 kg) ali 1400 mg (za bolnike ≥ 80 kg). Mediana izpostavljenosti amivantamabu je bila 4,1 meseca (razpon: 0,0 do 39,7 meseca).

Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi študijami, so spodaj navedeni po kategorijah pogostosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1000 do < 1/100); redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000); zelo redki (< 1/10 000) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Preglednica 6: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z amivantabom

Organski sistem Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti	Katera koli stopnja (%)	3.-4. stopnja (%)
Presnovne in prehranske motnje			
hipoalbuminemija ^a (glejte poglavje 5.1)	zelo pogosti	31	2*
zmanjšan apetit		16	0,5*
hipokalcemija		10	0,3*
hipokaliemija	pogosti	9	2
hipomagneziemija		8	0
Bolezni živčevja			
omotica ^b	zelo pogosti	13	0,3*
Očesne bolezni			
okvare vida ^c	pogosti	3	0
rast trepalnic ^d		1	0
druge očesne bolezni ^e		6	0
keratitis	občasni	0,5	0
uveitis		0,3	0
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
intersticijska bolezen pljuč ^f	pogosti	3	0,5*
Bolezni prebavil			
driska	zelo pogosti	11	2*
stomatitis ^g		24	0,5*
navzea		23	0,5*
zaprtje		23	0
bruhanje		12	0,5*
bolečine v trebuhu ^h	pogosti	9	0,8*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
zvišana koncentracija alanin aminotransferaze	zelo pogosti	15	2
zvišana koncentracija aspartat aminotransferaze		13	1
zvišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi		12	0,5*
Bolezni kože in podkožja			
izpuščaji ⁱ	zelo pogosti	76	3*
toksični učinki na nohtih ^j		47	2*
suha koža ^k		19	0
pruritus		18	0
toksična epidermalna nekroliza	občasni	0,3	0,3*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
mialgia	zelo pogosti	11	0,3*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
edem ^l	zelo pogosti	26	0,8*
utrujenost ^m		26	0,8*
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih			
infuzijske reakcija	zelo pogosti	67	2

-
- * Samo neželeni učinki 3. stopnje
 - a Hipoalbuminemija: znižana koncentracija albumina v krvi, hipoalbuminemija
 - b Omotica: omotica, omotica pri naporu, vrtoglavica
 - c Okvara vida: zamegljen vid, zmanjšana ostrina vida, okvara vida
 - d Rast trepalnic: rast trepalnic, trihomegalija
 - e Druge očesne bolezni: blefaritis, konjunktivalna hiperemija, draženje roženice, suho oko, episkleritis, očesne bolezni, srbenje v očesu, neinfektivni konjunktivitis, očesna hiperemija
 - f Intersticijska bolezen pljuč: intersticijska bolezen pljuč, pnevmonitis
 - g Stomatitis: aftozni ulkus, heilitis, glositis, razjede na ustnicah, razjede v ustih, vnetje sluznice, stomatitis
 - h Bolečine v trebuhu: nelagodje v trebuhu, bolečine v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha, bolečine v zgornjem delu trebuha, nelagodje v epigastriju, bolečine v prebavilih
 - i Izpuščaj: akne, dermatitis, akneiformni dermatitis, eritem, multiformni eritem, folikulitis, impetigo, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, perinealni izpuščaj, perioralni dermatitis, pustule, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj, pustularni izpuščaj, vezikularni izpuščaj, luščenje kože, spremembe na koži
 - j Toksični učinki na nohtih: vraščen noht, okužba nohtne posteljice, razpoka na obnohtni kožici, bolezni nohtov, brazde na nohtih, onihoklazija, oniholiza, paronihija
 - k Suha koža: suha koža, ekcem, asteatotični ekcem, kožne razpoke, kseroderma
 - l Edem: edem oči, edem vek, edem obraza, generalizirani edem, lokalizirani edem, edem, periferni edem, periorbitalni edem, periorbitalna oteklina, periferna oteklina, otekanje obraza
 - m Utrujenost: astenija, utrujenost

Opis izbranih neželenih učinkov

Infuzijske reakcije

Do infuzijskih reakcij je prišlo pri 67% bolnikov, zdravljenih z amivantamabom. Osemindevetdeset odstotkov infuzijskih reakcij je bilo 1.–2. stopnje. Do devetindevetdesetih odstotkov infuzijskih reakcij je prišlo ob prvi infuziji z medianim časom do nastopa 60 minut, večinoma so se pojavile v 2 urah po začetku infuzije. Najpogostejši znaki in simptomi so vključevali mrazenje, dispnejo, slabost, zardevanje, nelagodje v prsih in bruhanje (glejte poglavje 4.4).

Intersticijska bolezen pljuč

Pri uporabi amivantamaba in drugih zaviralcev EGFR so poročali o intersticijski bolezni pljuč ali ILD podobnih neželenih učinkih. O intersticijski bolezni pljuč ali pnevmonitisu so poročali pri 2,6% bolnikov. Bolniki z anamnezo ILD, ILD, povzročeno z zdravili, radiacijskim pnevmonitisom, ki so potrebovali zdravljenje s steroidi, ali bolniki, pri katerih so dokazali klinično aktivno ILD, so bili izključeni iz klinične študije (glejte poglavje 4.4).

Kožne in nohtne reakcije

Pri 76% bolnikov, zdravljenih z amivantamabom, so se pojavili izpuščaj (vključno z akneiformnim dermatitisom), pruritus in suha koža. Večina primerov je bila 1. ali 2. stopnje, pri 3% bolnikov pa so se pojavili izpuščaji 3. stopnje. Izpuščaj, ki je privedel do prekinitve zdravljenja z amivantamabom, se je pojavil pri 0,3% bolnikov. Izpuščaj se je običajno pojavil v prvih 4 tednih zdravljenja z medianim časom do nastopa 14 dni. Toksični učinki na nohtih so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z amivantamabom. Večina dogodkov je bila 1. ali 2. stopnje, pri 1,8% bolnikov so se pojavili toksični učinki na nohtih 3. stopnje (glejte poglavje 4.4).

Očesne bolezni

Pri 9% bolnikov, zdravljenih z amivantamabom, so se pojavile očesne bolezni, vključno s keratitisom (0,5%). Drugi poročani neželeni učinki so vključevali rast trepalnic, okvaro vida in druge očesne bolezni. Vsi neželeni učinki so bili 1.–2. stopnje (glejte poglavje 4.4).

Druge posebne skupine bolnikov

Starostniki

Na voljo je malo kliničnih podatkov o uporabi amivantamaba pri bolnikih, starih 75 let ali več (glejte poglavje 5.1). Med bolniki, ki so bili stari ≥ 65 let, in tistimi, ki so bili stari < 65 let, na splošno niso opazili razlik glede varnosti.

Imunogenost

Tako kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. V klinični študiji bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, zdravljenim z amivantamabom, so bili 3 (0,9%) od 347 ocenjenih bolnikov pozitivni na protitelesa proti amivantamabu. Ni bilo dokazov o spremenjeni farmakokinetiki, učinkovitosti ali varnostnem profilu zaradi protiteles proti amivantamabu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V klinični študiji, v kateri so bolniki prejeli do 1750 mg intravensko, ni bil določen največji dovoljen odmerek. Za preveliko odmerjanje amivantamaba ni znanega specifičnega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje z zdravilom Rybrevant ukiniti, bolnika pa spremljati glede znakov ali simptomov neželenih dogodkov in takoj uvesti ustrezne splošne podporne ukrepe, dokler se klinična toksičnost ne zmanjša ali odpravi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: monoklonska protitelesa in konjugati protitelesa in zdravila, oznaka ATC: L01FX18.

Mehanizem delovanja

Amivantamab je popolnoma humano protitelo na osnovi IgG1, bispecifično za EGFR-MET, z nizko vsebnostjo fukoze, ki usmerja aktivnost imunskih celic na tumorje z aktivirajočo EGFR insercijsko mutacijo v eksonu 20. Amivantamab se veže na ekstracelularne domene EGFR in MET.

Amivantamab moti signalne funkcije EGFR in MET z blokiranjem vezave ligandov in povečanjem razgradnje EGFR in MET ter tako prepreči rast in napredovanje tumorja. Prisotnost EGFR in MET na površini tumorskih celic tudi omogoča, da imunske efektorske celice, kot so naravne celice ubijalke in makrofagi, usmerjeno uničujejo te tumorske celice, in sicer z od protiteles odvisno celično citotoksičnostjo (ADCC - antibody-dependent cellular cytotoxicity) in z mehanizmom trogocitoze.

Farmakodinamični učinki

Albumin

Amivantamab je znižal koncentracijo albumina v serumu, kar je farmakodinamični učinek zaviranja MET, običajno v prvih 8 tednih (glejte poglavje 4.8); nato se je koncentracija albumina stabilizirala do konca zdravljenja z amivantamabom.

Klinična učinkovitost in varnost

CHRYSALIS je multicentrična, odprta, multikohortna študija, izvedena za oceno varnosti in učinkovitosti zdravila Rybrevant pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC. Učinkovitost so ocenjevali pri 114 bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, ki so imeli aktivirajoče EGFR insercijske mutacije v eksonu 20, katerih bolezen je napredovala na kemoterapiji na osnovi platine ali po njej, in ki so jih mediano spremljali 12,5 meseca. Vzorci tumorskega tkiva (93%) in/ali plazme (10%) pri vseh bolnikih so bili testirani lokalno za določitev statusa EGFR insercijske mutacije v eksonu 20 s sekvenciranjem naslednje generacije (NGS) pri 46% bolnikov in/ali z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) pri 41% bolnikov, pri 4% bolnikov pa o testnih metodah niso poročali. Bolniki z nezdravljenimi metastazami v možganih ali z anamnezo ILD, ki je v zadnjih 2 letih zahtevala zdravljenje z steroidi ali drugimi imunosupresivi, pa za vključitev v študijo

niso bili primerni. Zdravilo Rybrevant so aplicirali intravensko po 1050 mg pri bolnikih < 80 kg ali 1400 mg pri bolnikih ≥ 80 kg enkrat tedensko 4 tedne, nato vsaka 2 tedna, z začetkom v 5. tednu, do izgube klinične koristi ali nesprejemljive toksičnosti. Primarni cilj opazovanja učinkovitosti je bil celokupna stopnja odziva (ORR - Overall Response Rate) po oceni raziskovalca, opredeljena kot potrjen popoln odziv (CR - complete response) ali delni odziv (PR - partial response) na podlagi RECIST v1.1. Poleg tega je bil primarni cilj opazovanja ocenjen s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR). Sekundarni cilji opazovanja učinkovitosti so vključevali trajanje odziva (DOR - duration of response).

Mediana starost je bila 62 let (razpon: 36–84), pri čemer je bilo 41% bolnikov starih ≥ 65 let, 61% jih je bilo ženskega spola, 52% je bilo Azijcev in 37% je bilo belcev. Mediano število predhodnih zdravljenj je bilo 2 (razpon: 1 do 7 zdravljenj). Ob izhodišču je imelo 29% bolnikov oceno stanja zmogljivosti ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0, 70% jih je imelo oceno ECOG 1, 57% jih nikoli ni kadilo, 100% jih je imelo raka v IV. stadiju, 25% jih je bilo predhodno zdravljenih zaradi možganskih metastaz. Inercije v eksonu 20 so opazili pri 8 različnih ostankih; najpogostejši ostanki so bili A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) in N771 (11%).

Rezultati učinkovitosti so povzeti v Preglednici 7.

Preglednica 7: Rezultati učinkovitosti v študiji CHRYSALIS

	Ocena raziskovalca (N=114)
Celokupna stopnja odziva^{a, b} (95-odstotni IZ)	37% (28%, 46%)
Popolni odziv	0%
Delni odziv	37%
Trajanje odziva	
Mediana ^b (95% IZ), meseci	12,5 (6,5, 16,1)
Bolniki s trajanjem odziva ≥ 6 mesecev	64%

IZ = interval zaupanja

^a potrjen odziv

^b Rezultati celokupne stopnje odziva in trajanja odziva po oceni raziskovalca so se ujemali s tistimi, ki so jih ocenili s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR): celokupna stopnja odziva po oceni BICR je bila 43% (34%, 53%) s 3-odstotno stopnjo popolnega odziva (CR) in 40-odstotno stopnjo delnega odziva (PR), mediano trajanje odziva po oceni BICR je bilo 10,8 meseca (95-odstotni IZ: 6,9, 15,0) delež bolnikov s trajanjem odziva ≥ 6 mesecev po oceni BICR pa je bil 55%.

^c na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene

Protitumorsko delovanje so opazili pri vseh proučevanih mutacijah.

Starostniki

Med bolniki, ki so bili stari ≥ 65 let, in tistimi, ki so bili stari < 65 let, na splošno niso opažali razlik glede učinkovitosti.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rybrevant za vse podskupine pediatrične populacije za nedrobnocelični rak pljuč (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojna odobritev

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Površina pod plazemsko koncentracijsko krivuljo (AUC_{1. teden}) za amivantanab se sorazmerno povečuje v razponu odmerkov od 350 do 1750 mg.

Po apliciranju zdravila Rybrevant v priporočenem odmerku in shemi odmerjanja je bil povprečen $AUC_{1. \text{ teden}}$ v serumu po 5. odmerku po tedenskem odmerjanju približno 2,9-krat višji v primerjavi s prvim odmerkom.

Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo približno po 2 mesecih v obdobju odmerjanja enkrat na 2 tedna (do devete infuzije) pri 1050 mg, in povprečen $AUC_{1. \text{ teden}}$ je bil približno 2,9 krat večji v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi s prvim odmerkom.

Porazdelitev

Po apliciranju priporočenega odmerka zdravila Rybrevant je bilo skupno geometrično povprečje (CV%) volumna porazdelitve amivantamaba na podlagi ocene populacijskih PK parametrov 5,37 (21%) l.

Izločanje

Očistek amivantamaba je večji pri nižjih odmerkih (< 350 mg), v okviru kliničnega odmerjanja pa je linearen. Geometrično povprečje (CV%) linearnega očistka je bilo na podlagi populacijskega PK modeliranja ocenjeno na 225 (25%) ml/dan. Geometrično povprečje (CV%) končnega razpolovnega časa, povezano z linearnim očistkom na podlagi ocene populacijskih PK parametrov, pa je bil 15,7 (26%) dni po uporabi priporočenega odmerka zdravila Rybrevant v monoterapiji.

Posebne populacije

Starejši

Na podlagi starosti (32–87 let) niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki amivantamaba.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ($60 \leq$ očistek kreatinina [CrCl] < 90 ml/min) in zmerno ($29 \leq$ CrCl < 60 ml/min) okvaro ledvic klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko amivantamaba niso opazili. Učinek hude okvare ledvic ($15 \leq$ CrCl < 29 ml/min) na farmakokinetiko amivantamaba ni znan.

Okvara jeter

Ni verjetno, da bi spremembe v delovanju jeter vplivale na izločanje amivantamaba, ker se molekule na osnovi IgG1, kot je amivantamab, ne presnavljajo preko jeter.

Na podlagi blage okvare jeter [(celokupni bilirubin \leq ZMN in AST > ZMN) ali (ZMN < celokupni bilirubin \leq 1,5 x ZMN)] niso opazili klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko amivantamaba. Učinek zmerne (celokupni bilirubin 1,5 do 3-kratnik ZMN) in hude (celokupni bilirubin > 3 -kratnik ZMN) okvare jeter na farmakokinetiko amivantamaba ni znan.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike zdravila Rybrevant pri pediatričnih bolnikih niso raziskali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Kancerogenost in mutagenost

Študije na živalih za ugotavljanje kancerogenega potenciala amivantamaba niso bile izvedene. Rutinske študije genotoksičnosti in kancerogenosti na splošno ne veljajo za biološka zdravila, saj velike beljakovine ne morejo difundirati v celice in ne morejo vstopati v interakcije z DNK ali kromosomskim materialom.

Reproduktivna toksičnost

Študije na živalih za oceno učinkov na reprodukcijo in razvoj ploda niso bile izvedene, vendar pa lahko amivantamab glede na mehanizem delovanja povzroči poškodbe ploda ali razvojne nepravilnosti. Kot je navedeno v literaturi, lahko zmanjšanje, ukinitvev ali prekinitvev signala EGFR zarodka, ploda ali matere prepreči implantacijo, povzroči izgubo zarodka v različnih fazah gestacije (zaradi učinkov na razvoj posteljice), povzroči razvojne anomalije v več organih ali zgodnjo smrt preživelih plodov. Podobno je bilo onemogočanje MET ali njegovega ligandnega hepatocitnega rastnega faktorja (HGF - hepatocyte growth factor) smrtonosno za zarodek zaradi hudih napak v razvoju posteljice, pri plodu pa so se pokazale napake v razvoju mišic v več organih. Znano je, da humani IgG1 prehaja skozi posteljico, zato pri amivantamabu obstaja možnost prenosa z matere na razvijajoči se plod.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijeva sol etilendiamintetraocetne kisline (EDTA) dihidrata
L-histidin
L-histidinijev klorid monohidrat
L-metionin
polisorbat 80 (E433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprta viala

3 leta

Po redčenju

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 10 ur pri 15 °C do 25 °C pri sobni svetlobi. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda redčenja izključuje tveganja za kontaminacijo z mikrobi. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

7 ml koncentrata v stekleni viali tipa I z elastomernim zamaškom in aluminijasto zaporko s snemljivim pokrovčkom, ki vsebuje 350 mg amivantamaba. Pakiranje z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Raztopino za infundiranje pripravite v aseptičnih pogojih po naslednjih navodilih:

Priprava

- Določite potrebni odmerek (1050 mg za bolnike < 80 kg ali 1400 mg za bolnike ≥ 80 kg) in število vial zdravila Rybrevant glede na bolnikovo izhodiščno telesno maso (glejte poglavje 4.2). Ena viala vsebuje 350 mg amivantamaba.
- Preverite, da je raztopina z zdravilom Rybrevant brezbarvna do bledo rumena. Če je barva raztopine spremenjena ali vsebuje vidne delce, je ne smete uporabiti.
- Iz 250-mililitrske infuzijske vrečke izvlecite in nato zavržite ustrezen volumen raztopine glukoze 50 mg/ml (5%) ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekcije, kar je enako potrebni količini raztopine zdravila Rybrevant, ki jo želite dodati (za vsako vialo zavržite 7 ml redčila iz infuzijske vrečke). Infuzijske vrečke morajo biti izdelane iz polivinilklorida (PVC), polipropilena (PP), polietilena (PE) ali poliolefinske mešanice (PP + PE).
- Iz vsake viala, ki jo potrebujete, izvlecite 7 ml zdravila Rybrevant in ga dodajte v infuzijsko vrečko. Vsaka viala vsebuje 0,5 ml presežka, da se zagotovi zadosten volumen, ki ga je mogoče izvleči. Končni volumen infuzijske vrečke mora biti 250 ml. Morebiten ostanek v viali zavržite.
- Nežno obrnite vrečko, da zmešate raztopino. Ne stresajte.
- Pred aplikacijo vizualno preglejte raztopino glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Raztopine ne uporabite, če je barva spremenjena ali vsebuje vidne delce.

Odmerjanje

- Razredčeno raztopino injicirajte z intravensko infuzijo z uporabo infuzijskega kompleta, opremljenega z regulatorjem pretoka, in z linijskim, sterilnim, nepirogenim, polietersulfonskim filtrom (PES), ki veže nizkomolekularne beljakovine (velikost por 0,22 ali 0,2 mikrometra). Kompleti za aplikacijo morajo biti izdelani iz poliuretana (PU), polibutadiena (PBD), PVC, PP ali PE.
- Zdravila Rybrevant ne injicirajte sočasno v isti intravenski liniji z drugimi zdravili.
- Razredčeno raztopino je treba aplicirati v 10 urah (vključno s časom infundiranja) pri sobni temperaturi (15 °C do 25 °C) in pri sobni svetlobi.
- Zaradi pogostnosti infuzijskih reakcij pri prvem odmerku je treba amivantamab 1. in 2. teden infundirati skozi periferno veno, infundiranje preko centralne linije pa je mogoče v naslednjih tednih, ko je tveganje za infuzijske reakcije manjše. Glejte hitrosti infundiranja v poglavju 4.2.

Odstranjevanje

To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo in vsako neporabljeno zdravilo, ki ni aplicirano v 10 urah, zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1594/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. december 2021

Datum zadnjega podaljšanja: 26. september 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irska

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI
POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za nadaljno potrditev učinkovitosti in varnosti amivantamaba pri zdravljenju odraslih bolnikov z napređovalim NSCLC z aktivirajočo mutacijo EGFR z insercijo v eksonu 20, mora imetnik DzP predložiti rezultate študije 61186372NSC3001, randomizirane, odprte študije faze 3, v kateri so primerjali zdravljenje z amivantamabom v kombinaciji karboplatin-pemetreksed proti zdravljenju s kombinacijo karboplatin-pemetreksed, pri bolnikih z napređovalim ali metastatskim NSCLC z aktivirajočo mutacijo EGFR z insercijo v eksonu 20 v prvi liniji zdravljenja.	31/03/2024

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

Rybrevant 350 mg **koncentrat** za raztopino za infundiranje
amivantamab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s 7 ml vsebuje 350 mg amivantamaba (50 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: etilendiamintetraocetna kislina (EDTA), L-histidin, L-histidin klorid monohidrat, L-metionin, polisorbit 80, saharoza in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po redčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1594/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

RYBREVANT 350 mg sterilni koncentrat
amivantamab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

7 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Rybrevant 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje amivantamab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden dobite to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rybrevant in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Rybrevant
3. Kako boste prejeli zdravilo Rybrevant
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rybrevant
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rybrevant in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Rybrevant

Rybrevant je zdravilo proti raku. Vsebuje učinkovino „amivantamab“, ki je protitelo (vrsta beljakovine), zasnovano za prepoznavanje in pritrjevanje na določene tarče v telesu.

Za kaj uporabljamo zdravilo Rybrevant

Zdravilo Rybrevant se uporablja za zdravljenje odraslih z vrsto pljučnega raka, imenovanega „nedrobnocelični rak pljuč“. Uporablja se, kadar se rak razširi na druge dele telesa in ima prisotne določene spremembe (mutacije insercije v eksonu 20) v genu, imenovanem „EGFR“.

Kako zdravilo Rybrevant deluje

Učinkovina v zdravilu Rybrevant, amivantamab, je usmerjena na dva proteina, ki sta prisotna na rakavih celicah:

- receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) in
- faktor za mezenhimsko-epidermalni prehod (MET).

To zdravilo deluje tako, da se veže na ta dva proteina. To lahko upočasni ali ustavi rast pljučnega raka. Prav tako lahko pomaga zmanjšati velikost tumorja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Rybrevant

Ne jemljite zdravila Rybrevant

- če ste alergični na amivantamab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Ne uporabljajte tega zdravila, če zgoraj navedeno velja za vas. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rybrevant se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- ste imeli vnetje pljuč (bolezen, ki jo imenujemo „intersticijska bolezen pljuč“ ali „pnevmonitis“).

Med jemanjem tega zdravila takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov (za več informacij glejte poglavje 4):

- Kakršen koli neželeni učinek v času, ko vam zdravilo teče v veno.
- Nenadne težko dihanje, kašelj ali povišana telesna temperatura, ki lahko kažejo na vnetje pljuč.
- Težave s kožo. Za zmanjšanje tveganj za težave s kožo se med jemanjem tega zdravila izogibajte soncu, nosite zaščitna oblačila, nanesite kremo za sončenje in redno uporabljajte vlažilna sredstva za kožo in nohte. S temi ukrepi boste morali nadaljevati še 2 meseca po prekinitvi zdravljenja.
- Težave z očmi. Če imate težave z vidom ali bolečine v očeh, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Če uporabljate kontaktne leče in imate kakršne koli nove očesne simptome, prenehajte z uporabo kontaktnih leč in o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. To je zato, ker ni znano, ali je zdravilo pri tej starostni skupini varno in učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Rybrevant

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Kontracepcija

- Če bi lahko zanosili, morate v času zdravljenja z zdravilom Rybrevant in še 3 mesece po prekinitvi zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden prejmete to zdravilo.
- Obstaja možnost, da zdravilo škoduje nerojenemu otroku. Če zanosite med zdravljenjem s tem zdravilom, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Skupaj z zdravnikom bosta ocenila, ali so koristi zdravljenja s tem zdravilom večje od tveganja za vašega nerojenega otroka.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Rybrevant prehaja v materino mleko. Preden začnete prejemati to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom. Skupaj z zdravnikom se bosta odločila, ali je korist dojenja za vašega dojenčka večja od tveganja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste po infuziji zdravila Rybrevant utrujeni, omotični ali imate razdražene oči oziroma oslabljen vid, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Rybrevant vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Lahko pa se zgodi, da zdravilo Rybrevant pred dajanjem zmešajo z raztopino, ki vsebuje natrij. Če ste na dieti z zmanjšano vsebnostjo soli, opozorite zdravnika.

3. Kako boste prejemali zdravilo Rybrevant

Koliko zdravila boste prejemali

Zdravnik bo določil, kolikšen odmerek zdravila Rybrevant je ustrezen za vas. Odmerek tega zdravila je odvisen od vaše telesne mase na začetku zdravljenja.

Priporočeni odmerki zdravila Rybrevant je:

- 1050 mg, če je vaša telesna masa manjša od 80 kg.
- 1400 mg, če je vaša telesna masa 80 kg ali večja.

Kako se zdravilo uporablja

To zdravilo vam bosta dajala zdravnik ali medicinska sestra. Zdravilo vam bo počasi teklo v veno („intravenska infuzija“) več ur.

Zdravilo Rybrevant boste prejeli kot sledi:

- prve 4 tedne enkrat na teden
- nato pa enkrat na vsaka 2 tedna z začetkom v 5. tednu, dokler boste imeli koristi od zdravljenja

V prvem tednu vam bo zdravnik razdelil odmerek zdravila Rybrevant na dva dni.

Zdravila, ki jih boste prejeli med zdravljenjem z zdravilom Rybrevant

Pred vsako infuzijo zdravila Rybrevant boste prejeli zdravila, ki zmanjšajo možnost pojava infuzijskih reakcij. Ta zdravila lahko vključujejo:

- zdravila za zdravljenje alergijskih reakcij (antihistaminike)
- zdravila proti vnetju (kortikosteroide)
- zdravila za zniževanje povišane telesne temperature (kot je paracetamol)

Morda boste prejeli tudi dodatna zdravila glede na morebitne simptome.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Rybrevant, kot bi smeli

To zdravilo vam bosta dala zdravnik ali medicinska sestra. Če bi se zgodilo, da bi prejeli preveč zdravila (prevelik odmerek), kar je sicer malo verjetno, vas bo zdravnik pregledal glede pojava neželenih učinkov.

Če pozabite priti na infuzijo zdravila Rybrevant

Zelo pomembno je, da pridete na vsak dogovorjen obisk. Če zamudite infuzijo zdravila, se čimprej dogovorite za nov datum.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Zdravnika ali medicinsko sestro morate takoj obvestiti, če opazite naslednje resne neželene učinke:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- Znaki infuzijske reakcije – kot je mrzlica, zasoplost, slabost (navzea), zardevanje, nelagodje v prsih in bruhanje med dajanjem zdravila. To se lahko pojavi zlasti pri prvem odmerku. Zdravnik vam bo morda predpisal druga zdravila ali pa bo treba upočasniti ali povsem prekiniti infundiranje zdravila.
- Težave s kožo – na primer izpuščaji (vključno z aknami), okužena koža okoli nohtov, suha koža, srbenje, bolečina in pordelost. Če se vaše težave s kožo ali nohti poslabšajo, obvestite svojega zdravnika.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- Težave z očmi – na primer suho oko, otekla veka, srbeče oči, težave z vidom, rast trepalnic.
- Znaki vnetja pljuč – na primer nenadno težko dihanje, kašelj ali povišana telesna temperatura. To bi lahko povzročilo trajno poškodbo („intersticijska bolezen pljuč“). Če se vam pojavi ta neželeni učinek, bo zdravnik morda končal zdravljenje z zdravilom Rybrevant.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- vneta roženica (sprednji del očesa)
- vnetje v notranjosti očesa, ki lahko vpliva na vid
- življenjsko nevaren izpuščaj z mehurji in luščenjem kože po večjem delu telesa (toksična epidermalna nekroliza)

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- nizka raven beljakovin „albuminov“ v krvi
- oteklina zaradi kopičenja tekočine v telesu
- občutek velike utrujenosti
- rane v ustih
- zaprtje ali driska
- zmanjšan apetit
- zvišana koncentracija jetrnega encima ‘alanin aminotransferaze’ v krvi, kar je lahko znak težav z jetri
- zvišana koncentracija encima ‘aspartat aminotransferaze’ v krvi, kar je lahko znak težav z jetri
- omotica
- zvišana koncentracija encima ‘alkalne fosfataze’ v krvi
- bolečine v mišicah
- nizka koncentracija kalcija v krvi

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečine v trebuhu
- nizka koncentracija kalija v krvi
- nizka koncentracija magnezija v krvi

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rybrevant

Zdravilo Rybrevant bo shranjeno v bolnišnici ali na kliniki.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 10 ur pri 15 °C do 25 °C pri sobni svetlobi. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda redčenja izključuje tveganja za kontaminacijo z mikrobi. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Vaš zdravstveni delavec bo zavrnil vsa zdravila, ki jih ne uporabljate več. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rybrevant

- Učinkovina je amivantamab. En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg amivantamaba. Ena viala s 7 ml koncentrata vsebuje 350 mg amivantamaba.
- Druge sestavine so etilendiamintetraocetna kislina (EDTA), L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, L-metionin, polisorbit 80, saharoza in voda za injekcije (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Rybrevant in vsebina pakiranja

Zdravilo Rybrevant je koncentrat za raztopino za infundiranje in je brezbarvna do blede rumena tekočina. To zdravilo je na voljo v škatli, ki vsebuje 1 stekleno vialo s 7 ml koncentrata.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

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

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75/+33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu.

Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena spodaj.

Raztopino za infundiranje pripravite v aseptičnih pogojih po naslednjih navodilih:

Priprava

- Določite potrebni odmerek (1050 mg ali 1400 mg) in število vial zdravila Rybrevant glede na bolnikovo izhodiščno telesno maso. Ena viala zdravila Rybrevant vsebuje 350 mg amivantamaba.
- Preverite, da je raztopina z zdravilom Rybrevant brezbarvna do blede rumena. Če je barva raztopine spremenjena ali vsebuje vidne delce, je ne smete uporabiti.
- Iz 250-mililitrske infuzijske vrečke izvlecite in nato zavržite ustrezen volumen raztopine glukoze 50 mg/ml (5%) ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekcije, kar je enako potrebni količini raztopine zdravila Rybrevant, ki jo želite dodati (za vsako vialo zavržite 7 ml redčila iz infuzijske vrečke). Infuzijske vrečke morajo biti izdelane iz polivinilklorida (PVC), polipropilena (PP), polietilena (PE) ali poliolefinske mešanice (PP + PE).
- Iz vsake viala, ki jo potrebujete, izvlecite 7 ml zdravila Rybrevant in ga dodajte v infuzijsko vrečko. Vsaka viala vsebuje 0,5 ml presežka, da se zagotovi zadosten volumen, ki ga je mogoče izvleči. Končni volumen infuzijske vrečke mora biti 250 ml. Morebiten ostanek v viali zavržite.
- Nežno obrnite vrečko, da zmešate raztopino. Ne stresajte.
- Pred aplikacijo vizualno preglejte raztopino glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Raztopine ne uporabite, če je barva spremenjena ali vsebuje vidne delce.

Odmerjanje

- Razredčeno raztopino injicirajte z intravensko infuzijo z uporabo infuzijskega kompleta, opremljenega z regulatorjem pretoka, in z linijskim, sterilnim, nepirogenim, polietersulfonskim filtrom (PES), ki veže nizkomolekularne beljakovine (velikost por 0,22 ali 0,2 mikrometra). Kompleti za aplikacijo morajo biti izdelani iz poliuretana (PU), polibutadiena (PBD), PVC, PP ali PE.
- Zdravila Rybrevant ne injicirajte sočasno v isti intravenski liniji z drugimi zdravili.
- Razredčeno raztopino je treba dati v 10 urah (vključno s časom infundiranja) pri sobni temperaturi (15 °C do 25 °C) in pri sobni svetlobi.
- Zaradi pogostnosti infuzijskih reakcij pri prvem odmerku je treba amivantamab 1. in 2. teden infundirati skozi periferno veno, infundiranje preko centralne linije pa je mogoče v naslednjih tednih, ko je tveganje za infuzijske reakcije manjše.

Odstranjevanje

To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo in vsako neporabljeno zdravilo, ki ni aplicirano v 10 urah, zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.