

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rybrevant 350 mg koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 50 mg amivantamabu.

Jedna injekční lahvička o objemu 7 ml obsahuje 350 mg amivantamabu.

Amivantamab je plně lidská bispecifická protilátka na bázi imunoglobulinu G1 (IgG1) namířená proti receptorům pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor, EGF) a mezenchymálně-epidermální přechod (mesenchymal-epidermal transition, MET), vyrobená pomocí buněčné linie savců (Chinese Hamster Ovary [CHO]) s využitím technologie rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Roztok je bezbarvý až světle žlutý, s pH 5,7 a osmolalitou přibližně 310 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rybrevant je indikován:

- v kombinaci s lazertinibem jako první linie léčby dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR.
- v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR po selhání předchozí terapie, včetně inhibitoru tyrosinkinázy (TKI) EGFR.
- v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem k prvoliniové léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s aktivujícími inzerčními mutacemi v exonu 20 genu kódujícího EGFR.
- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s aktivujícími inzerčními mutacemi v exonu 20 genu kódujícího EGFR po selhání léčby na bázi platiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Rybrevant má zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Přípravek Rybrevant má podávat zdravotnický pracovník s přístupem k odpovídající lékařské podpoře, aby bylo možné zvládnout reakce související s infuzí (*infusion-related reactions*, IRR), pokud se vyskytnou.

Před zahájením léčby přípravkem Rybrevant je nutno v nádorové tkáni nebo ve vzorku plasmy pomocí validované testovací metody stanovit stav mutace EGFR. Pokud se žádná mutace nedetekuje ve vzorku plasmy, je třeba testovat nádorovou tkáň, pokud je k dispozici v dostatečném množství a kvalitě, kvůli možnosti falešně negativních výsledků při použití testu z plasmy. Testování se může uskutečnit kdykoli od první diagnózy do zahájení terapie; jakmile se stav mutace EGFR stanoví, testování se nemusí opakovat (viz bod 5.1).

Dávkování

Ke snížení rizika IRR u přípravku Rybrevant má být podávána premedikace (viz „Úpravy dávky“ a „Doporučené souběžné léčivé přípravky“ níže).

Každé 3 týdny

Doporučené dávkování přípravku Rybrevant při používání v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem, je uvedeno v tabulce 1 (viz „Rychlost infuze“ a tabulka 5 níže).

Tabulka 1: Doporučené dávkování přípravku Rybrevant každé 3 týdny

Výchozí tělesná hmotnost ^a	Dávka přípravku Rybrevant	Schéma	Počet injekčních lahviček
Méně než 80 kg	1 400 mg	Jednou týdně (celkem 4 dávky) od týdne 1 do týdne 4 - týden 1 – infuzi rozdělte mezi den 1 a den 2 - týden 2 až 4 – infuze v den 1	4
	1 750 mg	Každé 3 týdny počínaje týdnem 7	5
80 kg nebo vyšší	1 750 mg	Jednou týdně (celkem 4 dávky) od týdne 1 do týdne 4 - týden 1 – infuzi rozdělte mezi den 1 a den 2 - týden 2 až 4 – infuze v den 1	5
	2 100 mg	Každé 3 týdny počínaje týdnem 7	6

^a Při následných změnách tělesné hmotnosti nejsou úpravy dávky potřebné.

Pokud se používá v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem, musí se přípravek Rybrevant podávat po karboplatině a pemetrexedu v následujícím pořadí: pemetrexed, karboplatina a pak přípravek Rybrevant. Ohledně pokynů k dávkování karboplatiny a pemetrexedu viz bod 5.1 a informace o předepisování od výrobce.

Každé 2 týdny

Doporučené dávkování přípravku Rybrevant v monoterapii nebo v kombinaci s lazertinibem je uvedeno v tabulce 2 (viz „Rychlost infuze“ a tabulka 6 níže).

Tabulka 2: Doporučené dávkování přípravku Rybrevant každé 2 týdny

Výchozí tělesná hmotnost ^a	Dávka přípravku Rybrevant	Schéma	Počet injekčních lahviček přípravku Rybrevant 350 mg/7 ml
Méně než 80 kg	1 050 mg	Jednou týdně (celkem 4 dávky) od týdne 1 do týdne 4 - týden 1 – infuzi rozdělíte mezi den 1 a den 2 - týden 2 až 4 – infuze v den 1 Každé 2 týdny počínaje týdnem 5	3
80 kg nebo vyšší	1 400 mg	Jednou týdně (celkem 4 dávky) od týdne 1 do týdne 4 - týden 1 – infuzi rozdělíte mezi den 1 a den 2 - týden 2 až 4 – infuze v den 1 Každé 2 týdny počínaje týdnem 5	4

^a Při následných změnách tělesné hmotnosti nejsou úpravy dávky potřebné.

Při podávání přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem se doporučuje Rybrevant podávat kdykoli po lazertinibu, pokud se podávají ve stejný den. Informace o doporučeném dávkování lazertinibu si přečtete v bodu 4.2 Souhrnu údajů o přípravku pro lazertinib.

Délka léčby

Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni přípravkem Rybrevant až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání plánované dávky, má se dávka podat co nejdříve a dávkovací schéma má být odpovídajícím způsobem upraveno při zachování léčebného intervalu.

Úpravy dávky

Dávkování má být přerušeno v případě nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4, dokud se nežádoucí účinek neupraví na stupeň ≤ 1 nebo k výchozí hodnotě. Pokud přerušení trvá 7 dní nebo méně, začněte znovu s aktuální dávkou. Pokud je přerušení delší než 7 dní, doporučuje se znovu začít se sníženou dávkou, jak je uvedeno v tabulce 3. Viz také specifické úpravy dávky při specifických nežádoucích účincích pod tabulkou 3.

Pokud se přípravek podává v kombinaci s lazertinibem, přečtete si informace o úpravách dávky v bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku pro lazertinib.

Tabulka 3: Doporučené úpravy dávky v případě nežádoucích účinků

Dávka, při které se vyskytl nežádoucí účinek	Dávka po 1. přerušení v případě nežádoucího účinku	Dávka po 2. přerušení v případě nežádoucího účinku	Dávka po 3. přerušení v případě nežádoucího účinku
1 050 mg	700 mg	350 mg	

1 400 mg	1 050 mg	700 mg	Ukončení léčby přípravkem Rybrevant
1 750 mg	1 400 mg	1 050 mg	
2 100 mg	1 750 mg	1 400 mg	

Reakce související s infuzí

Infuzi je třeba přerušit při prvních příznacích IRR. Podle klinické indikace mají být podány další podpůrné léčivé přípravky (např. další glukokortikoidy, antihistaminika, antipyretika a antiemetika) (viz bod 4.4).

- Stupeň 1-3 (lehký – těžký): Po odeznění příznaků obnovte infuzi na 50 % předchozí rychlosti. Pokud se neobjeví žádné další příznaky, může být rychlost infuze zvýšena podle doporučené rychlosti infuze (viz tabulka 5 a 6). Souběžně podávané léčivé přípravky se mají podávat při další dávce (včetně dexamethasonu (20 mg) nebo jeho ekvivalentu) (viz tabulka 4).
- Opakující se stupeň 3 nebo stupeň 4 (život ohrožující): Podávání přípravku Rybrevant trvale ukončete.

Žilní tromboembolické příhody (venous thromboembolic events, VTE) při souběžném podávání s lazertinibem

U pacientů léčených přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem mají být při zahájení léčby podávána profylaktická antikoagulantia k prevenci VTE příhod. V souladu s klinickými pokyny musí pacienti dostávat profylaktické dávky buď přímo působícího perorálního antikoagulantia, nebo nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Použití antagonistů vitamínu K se nedoporučuje.

U VTE příhod spojených s klinickou nestabilitou (např. respirační selhání nebo srdeční dysfunkce) se mají oba léčivé přípravky vysadit, dokud pacient nebude klinicky stabilní. Poté lze oba léčivé přípravky znovu nasadit ve stejné dávce. Při recidivě, navzdory odpovídající léčbě antikoagulancii, je nutno léčbu přípravkem Rybrevant ukončit. Léčba lazertinibem může pokračovat ve stejné dávce.

Reakce na kůži a nehtech

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby přípravkem Rybrevant a 2 měsíce po ní omezili pobyt na slunci. Na suché plochy se doporučuje použít zvláčňující krém bez obsahu alkoholu. Další informace o profylaxi reakcí na kůži a nehtech viz bod 4.4. Pokud se u pacienta objeví kožní reakce nebo reakce na nehtech stupně 1-2, je potřeba zahájit podpůrnou léčbu; pokud nedojde ke zlepšení po 2 týdnech, je při přetrvávající vyrážce stupně 2 potřeba zvážit snížení dávky (viz tabulka 3). Pokud se u pacienta objeví kožní reakce nebo reakce na nehtech stupně 3, je potřeba zahájit podpůrnou péči a zvážit přerušení podávání přípravku Rybrevant, dokud se nežádoucí účinky nezlepší. Po odeznění reakce kůže nebo nehtů na stupeň ≤ 2 má být Rybrevant znovu podáván ve snížené dávce. Pokud se u pacienta objeví kožní reakce stupně 4, trvale ukončete podávání přípravku Rybrevant (viz bod 4.4).

Intersticiální plicní procesy

Při podezření na intersticiální plicní procesy (interstitial lung disease, ILD) nebo nežádoucí účinky podobné ILD (pneumonitida) se má přípravek Rybrevant vysadit. Pokud se u pacienta potvrdí ILD nebo nežádoucí účinky podobné ILD (např. pneumonitida), trvale ukončete podávání přípravku Rybrevant (viz bod 4.4).

Doporučené souběžné léčivé přípravky

Dva dny před první infuzí:

Během dvou dnů před úvodní infuzí přípravku Rybrevant mají pacienti dostávat perorálně 8 mg dexamethasonu dvakrát denně.

V den infuze:

V den úvodní infuze (týden 1, den 1) mají pacienti dostat perorálně 8 mg dexamethasonu, jednu hodinu před infuzí navíc k intravenóznímu dexamethasonu, aby se ještě více snížilo riziko IRR.

Před infuzí (týden 1, dny 1 a 2) mají být podána antihistaminika, antipyretika a glukokortikoidy za účelem snížení rizika IRR (viz tabulka 4). Při dalších dávkách je nutné podávat antihistaminika a antipyretika. Po delším vysazení dávek je také nutno znovu nasadit glukokortikoidy. Podle potřeby mají být podávána antiemetika.

Tabulka 4: Dávkovací schéma premedikace

Premedikace	Dávka	Způsob podání	Doporučená doba podání před podáním přípravku Rybrevant
Antihistaminikum*	difenhydramin (25 až 50 mg) nebo ekvivalent	intravenózně	15 až 30 minut
		perorálně	30 až 60 minut
Antipyretikum*	paracetamol/acetaminofen (650 až 1 000 mg)	intravenózně	15 až 30 minut
		perorálně	30 až 60 minut
Glukokortikoid‡	dexamethason (8 mg)	perorálně	60 minut
Glukokortikoid‡	dexamethason (20 mg) nebo ekvivalent	intravenózně	60 až 120 minut
Glukokortikoid+	dexamethason (10 mg) nebo ekvivalent	intravenózně	45 až 60 minut

* Vyžaduje se při všech dávkách.

‡ Požadováno při počáteční dávce (týden 1, den 1) nebo při další následující dávce v případě IRR.

+ Vyžadováno při druhé dávce (týden 1, den 2); volitelné pro další dávky.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Použití amivantamabu u pediatrické populace při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic není relevantní.

Starší osoby

Není nutné upravovat dávkování (viz bod 4.8, bod 5.1 a bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné formální studie amivantamabu u pacientů s poruchou funkce ledvin. Na základě populačních farmakokinetických analýz (PK) není u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná žádná úprava dávky. Opatrnosti je třeba dbát u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, protože amivantamab nebyl u této populace pacientů studován (viz bod 5.2). Pokud je zahájena léčba, pacienti mají být sledováni z hlediska nežádoucích účinků s úpravou dávky podle výše uvedených doporučení.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné formální studie amivantamabu u pacientů s poruchou funkce jater. Na základě populačních analýz PK není u pacientů s lehkou poruchou funkce jater nutná žádná úprava dávky. Opatrnosti je třeba dbát u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater, protože amivantamab nebyl u této populace pacientů studován (viz bod 5.2). Pokud je zahájena léčba, pacienti mají být sledováni z hlediska nežádoucích účinků s úpravou dávky podle výše uvedených doporučení.

Způsob podání

Rybrebant je určen k intravenóznímu podání. Podává se jako intravenózní infuze po naředění sterilním roztokem 5% glukózy nebo injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Rybrebant musí být podáván s in-line filtrací.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Rychlost infuze

Po naředění má být infuze podána intravenózně rychlostí uvedenou v tabulce 5 nebo 6 níže. Vzhledem k frekvenci výskytu IRR při první dávce má být amivantamab podáván kanylou do periferní žíly v týdnu 1 a týdnu 2; infuze přes centrální žilní katetr může být podána v následujících týdnech, kdy je riziko IRR nižší (viz bod 6.6). Doporučuje se připravit první dávku těsně před podáním, aby se maximalizovala pravděpodobnost dokončení infuze v případě IRR.

Tabulka 5: Rychlosti infuze přípravku Rybrebant při podávání každé 3 týdny

Tělesná hmotnost nižší než 80 kg			
Týden	Dávka (na 250ml vak)	Počáteční rychlost infuze	Následná rychlost infuze†
Týden 1 (infuze v rozdělené dávce)			
týden 1, den 1	350 mg	50 ml/hod	75 ml/hod
týden 1, den 2	1 050 mg	33 ml/hod	50 ml/hod
Týden 2	1 400 mg	65 ml/hod	
Týden 3	1 400 mg	85 ml/hod	
Týden 4	1 400 mg	125 ml/hod	
Následné týdny*	1 750 mg	125 ml/hod	
Tělesná hmotnost 80 kg nebo vyšší			
Týden	Dávka (na 250ml vak)	Počáteční rychlost infuze	Následná rychlost infuze†
Týden 1 (infuze v rozdělené dávce)			
týden 1, den 1	350 mg	50 ml/hod	75 ml/hod
týden 1, den 2	1 400 mg	25 ml/hod	50 ml/hod
Týden 2	1 750 mg	65 ml/hod	
Týden 3	1 750 mg	85 ml/hod	
Týden 4	1 750 mg	125 ml/hod	
Následné týdny*	2 100 mg	125 ml/hod	

* Počínaje 7. týdnem pacienti dostávají dávku každé 3 týdny.

[†] Zvyšte počáteční rychlost infuze na následnou rychlost infuze po 2 hodinách při absenci reakcí souvisejících s infuzí.

Tabulka 6: Rychlosti infuze přípravku Rybrebant při podávání každé 2 týdny

Tělesná hmotnost nižší než 80 kg			
Týden	Dávka (na 250ml vak)	Počáteční rychlost infuze	Následná rychlost infuze [†]
Týden 1 (infuze v rozdělené dávce)			
týden 1 den 1	350 mg	50 ml/hod	75 ml/hod
týden 1 den 2	700 mg	50 ml/hod	75 ml/hod
Týden 2	1 050 mg	85 ml/hod	
Následné týdny*	1 050 mg	125 ml/hod	

Tělesná hmotnost 80 kg nebo vyšší			
Týden	Dávka (na 250ml vak)	Počáteční rychlost infuze	Následná rychlost infuze [‡]
Týden 1 (infuze v rozdělené dávce)			
Týden 1 <i>den 1</i>	350 mg	50 ml/hod	75 ml/hod
Týden 1 <i>den 2</i>	1 050 mg	35 ml/hod	50 ml/hod
Týden 2	1 400 mg	65 ml/hod	
Týden 3	1 400 mg	85 ml/hod	
Následné týdny*	1 400 mg	125 ml/hod	

* Po týdnu 5 pacienti dostávají dávku každé 2 týdny.

‡ Zvyšte počáteční rychlost infuze na následnou rychlost infuze po 2 hodinách při absenci IRR.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí se běžně vyskytovaly u pacientů léčených amivantamabem (viz bod 4.8).

Před úvodní infuzí (v týdnu 1) mají být podána antihistaminika, antipyretika a glukokortikoidy, aby se snížilo riziko IRR. Při dalších dávkách mají být podávána antihistaminika a antipyretika. Počáteční infuze má být podána v rozdělených dávkách v týdnu 1 do dní 1 a 2.

Pacienti mají být léčeni v prostředí s odpovídající lékařskou podporou pro léčbu IRR. Při prvních známkách IRR jakékoliv závažnosti je třeba infuzi přerušit a po infuzi mají být podány léčivé přípravky podle klinické indikace. Po odeznění příznaků lze infuzi obnovit na 50 % předchozí rychlosti. Při opakujících se IRR stupně 3 nebo stupně 4 má být léčba přípravkem Rybrevant trvale ukončena (viz bod 4.2).

Intersticiální plicní procesy

U pacientů léčených amivantamabem byly hlášeny intersticiální plicní procesy (*interstitial lung disease*, ILD) nebo nežádoucí účinky podobné ILD (např. pneumonitida), včetně fatálních příhod (viz bod 4.8). U pacientů se mají sledovat příznaky naznačující ILD/pneumonitidu (např. dušnost, kašel, horečka). Pokud se objeví příznaky, léčba přípravkem Rybrevant má být přerušena až do vyšetření těchto příznaků. Má být vyhodnoceno podezření na ILD nebo na nežádoucí účinky podobné ILD a podle potřeby má být zahájena vhodná léčba. U pacientů s potvrzenou ILD nebo nežádoucími účinky podobnými ILD je třeba léčbu přípravkem Rybrevant trvale ukončit (viz bod 4.2).

Žilní tromboembolické příhody (VTE) při souběžném užívání s lazertinibem

U pacientů léčených přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem byly hlášeny žilní tromboembolické příhody, včetně hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), včetně fatálních příhod (viz bod 4.8). V souladu s klinickými pokyny musí pacienti dostávat profylaktické dávky buď přímo působícího perorálního antikoagulancia, nebo nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Použití antagonistů vitamínu K se nedoporučuje.

Známky a příznaky VTE příhod se mají monitorovat. Pacienti s VTE příhodami se mají léčit antikoagulancii podle klinické indikace. U VTE příhod spojených s klinickou nestabilitou se má léčba vysadit, dokud pacient nebude klinicky stabilní. Poté lze oba léčivé přípravky znovu nasadit ve stejné dávce.

Při recidivě, navzdory odpovídající léčbě antikoagulancii, se má léčba přípravkem Rybrevant ukončit. Léčba lazertinibem může pokračovat ve stejné dávce (viz bod 4.2).

Reakce na kůži a nehtech

U pacientů léčených amivantamabem se vyskytla vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy), pruritus a suchá kůže (viz bod 4.8). Pacienty je třeba poučit, aby během léčby přípravkem Rybrevant a po dobu 2 měsíců po ní omezili pobyt na slunci. Doporučuje se ochranný oděv a používání opalovacího krému s ochranou před širokým spektrem UVA/UVB. Na suchá místa se doporučuje použít zvláčňující krém bez obsahu alkoholu. K prevenci vyrážky se má zvážit profylaktický přístup. To zahrnuje profylaktickou léčbu perorálním antibiotikem (např. doxycyklin nebo minocyklin, 100 mg dvakrát denně) od 1. dne léčby po dobu prvních 12 týdnů léčby, a po ukončení perorální antibiotické terapie lokální antibiotický roztok na pokožku hlavy (např. 1% klindamycin) po dobu dalších 9 měsíců léčby. Od 1. dne léčby a dále po dobu prvních 12 týdnů léčby je třeba zvážit používání nekomedogenního hydratačního krému na obličej a celé tělo (kromě pokožky hlavy) a roztoku chlorhexidinu k omývání rukou a nohou.

Doporučuje se, aby v době zahájení léčby byly k dispozici recepty na topická a/nebo perorální antibiotika a topické kortikosteroidy k minimalizaci jakéhokoli zpoždění reaktivní léčby, pokud by se navzdory profylaktické léčbě objevila vyrážka. Pokud se kožní reakce objeví, mají být podány topické kortikosteroidy a topická a/nebo perorální antibiotika. U příhod stupně 3 nebo špatně snášených příhod stupně 2 se mají také podávat systémová antibiotika a perorální steroidy. Pacienti se závažnou vyrážkou, která má atypický vzhled nebo místa výskytu, nebo se nezlepší do 2 týdnů, mají být neprodleně odesláni k dermatologovi. V závislosti na závažnosti stavu má být dávka přípravku Rybrevant snížena, případně jeho podávání přerušeno nebo trvale ukončeno (viz bod 4.2).

Byla hlášena toxická epidermální nekrolýza (TEN). Pokud se potvrdí TEN, léčba tímto přípravkem se má ukončit.

Poruchy oka

U pacientů léčených amivantamabem se vyskytly poruchy oka, včetně keratitidy (viz bod 4.8). Pacienti se zhoršujícími se očními příznaky mají být neprodleně odesláni k oftalmologovi a mají přerušit používání kontaktních čoček až do vyhodnocení příznaků. Ohledně úpravy dávky při poruchách oka stupně 3 nebo 4 viz bod 4.2.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Tento léčivý přípravek lze ředit infuzním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). To je nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku (viz bod 6.6).

Obsah polysorbátu

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80 v jednom ml, což odpovídá 4,2 mg v 7ml injekční lahvičce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí. Vzhledem k tomu, že se jedná o monoklonální protilátku IgG1, je nepravděpodobné, že by se intaktní amivantamab vylučoval ledvinami a byl metabolizován jaterními enzymy. Proto se neočekává, že by změny v enzimech metabolizujících léčiva ovlivnily eliminaci amivantamabu. Vzhledem k vysoké afinitě k jedinečnému epitopu na EGFR a MET se nepředpokládá, že by amivantamab měnil enzymy metabolizující léčiva.

Vakcíny

Ohledně účinnosti a bezpečnosti očkování u pacientů používajících amivantamab nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Během doby, kdy pacienti používají amivantamab, se vyhněte používání živých nebo atenuovaných vakcín.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby amivantamabem a ještě 3 měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje pro posouzení rizika používání amivantamabu během těhotenství. Nebyly provedeny žádné reprodukční studie na zvířatech, které by informovaly o riziku spojeném s léčivem. Podávání molekul inhibitorů EGFR a MET březím zvířatům vedlo ke zvýšenému výskytu poruch embryonálního vývoje, embryonální letalitě a potratům. Na základě mechanismu účinku a nálezů na zvířecích modelech by proto amivantamab mohl při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu. Amivantamab nesmí být podáván během těhotenství, pokud se přínos léčby pro ženu nepovažuje za převažující nad možnými riziky pro plod. Pokud pacientka během používání tohoto léčivého přípravku otěhotní, musí být informována o možném riziku pro plod (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se amivantamab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že lidské IgG se během prvních několika dní po porodu vylučují do mateřského mléka, brzy poté jejich koncentrace klesají na nízkou hladinu. Během tohoto krátkého poporodního období nelze riziko pro kojence vyloučit, i když je pravděpodobné, že IgG se v trávicím traktu kojence degradují a neabsorbují. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit/odložit léčbu amivantamabem, přičemž se vezme v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Ohledně účinku amivantamabu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici žádné údaje. Účinky na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Rybrevant může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Viz bod 4.8 (např. závratě, únava, porucha zraku). Pokud se u pacientů vyskytnou příznaky související s léčbou, včetně nežádoucích účinků ovlivňujících zrak, které mají dopad na jejich schopnost soustředit se a reagovat, doporučuje se, aby pacienti neřídili a neobsluhovali stroje, dokud tento účinek neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V souboru dat amivantamabu v monoterapii (n = 380) byly nejčastějšími nežádoucími účinky ve všech stupních vyrážka (76 %), reakce související s infuzí (67 %), toxické změny na nehtech (47 %), hypalbuminémie (31 %), edém (26 %), únava (26 %), stomatitida (24 %), nauzea (23 %) a zácpa (23 %). Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly ILD (1,3 %), reakci související s infuzí (*infusion-related reaction*, IRR) (1,1 %) a vyrážku (1,1 %). Z důvodu nežádoucích účinků ukončila léčbu přípravkem Rybrevant tři procenta pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby, byly IRR (1,1 %), ILD (0,5 %) a toxické změny na nehtech (0,5 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 7 shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů léčených amivantamabem v monoterapii.

Údaje odrážejí expozici amivantamabu u 380 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po selhání chemoterapie na bázi platiny. Pacienti dostávali amivantamab v dávce 1 050 mg (pacienti < 80 kg) nebo 1 400 mg (pacienti ≥ 80 kg). Medián expozice amivantamabu byl 4,1 měsíce (rozsah: 0,0 až 39,7 měsíce).

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány takto: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000); a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky u pacientů léčených amivantamabem v monoterapii

Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence	Jakýkoli stupeň (%)	Stupeň 3 - 4 (%)
Poruchy metabolismu a výživy			
Hypalbuminemie* (viz bod 5.1)	Velmi časté	31	2 [†]
Snížená chuť k jídlu		16	0,5 [†]
Hypokalcemie		10	0,3 [†]
Hypokalemie	Časté	9	2
Hypomagnesemie		8	0
Poruchy nervového systému			
Závratě*	Velmi časté	13	0,3 [†]
Poruchy oka			
Porucha zraku*	Časté	3	0
Růst řas*		1	0
Jiné poruchy oka*		6	0
Keratitida	Méně časté	0,5	0
Uveitida		0,3	0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Intersticiální plicní procesy*	Časté	3	0,5 [†]
Gastrointestinální poruchy			
Průjem	Velmi časté	11	2 [†]
Stomatitida*		24	0,5 [†]
Nauzea		23	0,5 [†]

Zácpa	Časté	23	0
Zvracení		12	0,5 [†]
Bolest břicha*		9	0,8 [†]
Hemoroidy		3,7	0
Poruchy jater a žlučových cest			
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Velmi časté	15	2
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy		13	1
Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi		12	0,5 [†]
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Vyrážka*	Velmi časté	76	3 [†]
Toxické změny na nehtech*		47	2 [†]
Suchá kůže*		19	0
Pruritus		18	0
Toxická epidermální nekrolýza	Méně časté	0,3	0,3 [†]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Myalgie	Velmi časté	11	0,3 [†]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Edém*	Velmi časté	26	0,8 [†]
Únava*		26	0,8 [†]
Pyrexie		11	0
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Reakce související s infuzí	Velmi časté	67	2

* Skupinové pojmy

[†] Pouze příhody stupně 3

Souhrn bezpečnostního profilu

V souboru dat amivantamabu v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem (n = 301) byly nejčastějšími nežádoucími účinky ve všech stupních vyrážka (83 %), neutropenie (57 %), toxické změny na nehtech (53 %), reakce související s infuzí (51 %), únava (43 %), stomatitida (39 %), nauzea (43 %), trombocytopenie (40 %), zácpa (40 %), edém (40 %), snížená chuť k jídlu (33 %), hypalbuminémie (32 %), zvýšená hladina alaninaminotransferázy (26 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (23 %), zvracení (22 %) a hypokalemie (20 %). Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly vyrážku (2,7 %), žilní tromboembolismus (2,3 %), trombocytopenii (2,3 %) a ILD (2,0 %). Osm procent pacientů ukončilo léčbu přípravkem Rybrevant z důvodu nežádoucích účinků. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby, byly IRR (2,7 %), vyrážka (2,3 %), ILD (2,3 %) a toxické změny na nehtech (1,0 %).

Tabulka 8 shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s chemoterapií.

Údaje odrážejí expozici amivantamabu v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem u 301 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic. Pacienti dostávali amivantamab v dávce 1 400 mg (pacienti < 80 kg) nebo 1 750 mg (pacienti ≥ 80 kg) každý týden po dobu 4 týdnů. Od 7. týdne pacienti dostávali amivantamab v dávce 1 750 mg (pacienti < 80 kg) nebo 2 100 mg (pacienti ≥ 80 kg) každé 3 týdny. Medián expozice amivantamabu v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem byl 7,7 měsíce (rozsah: 0,0 až 28,1 měsíce).

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány takto: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté

($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 8: Nežádoucí účinky u pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem

Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence	Jakýkoli stupeň (%)	Stupeň 3 - 4 (%)
Poruchy krve a lymfatického systému			
Neutropenie	Velmi časté	57	39
Trombocytopenie		40	12
Poruchy metabolismu a výživy			
Snížená chuť k jídlu	Velmi časté	33	1,3
Hypalbuminemie*		32	3,7
Hypokalemie		20	6,6
Hypomagnesemie		13	1,3
Hypokalcemie		12	1,0
Poruchy nervového systému			
Závratě*	Časté	10	0,3
Cévní poruchy			
Žilní thromboembolismus*	Velmi časté	14	3,0
Poruchy oka			
Jiné poruchy oka*	Časté	7,3	0
Porucha zraku*		3,0	0
Růst řas	Méně časté	0,3	0
Keratitida		0,3	0
Uveitida		0,3	0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Intersticiální plicní procesy*	Časté	2,3	1,7
Gastrointestinální poruchy			
Nauzea	Velmi časté	43	1,0
Zácpa		40	0,3
Stomatitida*		39	3,0
Zvracení		22	2,0
Průjem		19	2,3
Bolest břicha*	Časté	11	0,3
Hemoroidy		9,3	0,7
Poruchy jater a žlučových cest			
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Velmi časté	26	4,3
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy		23	0,7
Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi	Časté	10	0,3
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Vyrážka*	Velmi časté	83	14
Toxické změny na nehtech*		53	4,3
Suchá kůže*		16	0
Pruritus		10	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Myalgie	Časté	5,0	0,7

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Únava*	Velmi časté	43	4,7
Edém*		40	1,3
Pyrexie		14	0
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Reakce související s infuzí	Velmi časté	50	3,0

* Skupinové pojmy

Souhrn bezpečnostního profilu

V datovém souboru amivantamabu v kombinaci s lazertinibem (n=421) byly nejčastějšími nežádoucími účinky všech stupňů vyrážka (89%), toxické změny na nehtech (71 %), reakce související s infuzí (63 %), hypalbuminemie (48 %), hepatotoxicita (47 %), edém (47 %), stomatitida (43 %), žilní tromboembolismus (37 %), parestezie (lazertinib) (34 %), únava (32 %), průjem (29 %), zácpa (29 %) suchá kůže (26 %), pruritus (24 %), snížená chuť k jídlu (24 %), hypokalcemie (21 %), nauzea (21 %) a jiné poruchy oka (21 %). Nejčastější závažné nežádoucí účinky zahrnovaly žilní tromboembolismus (11 %), pneumonii (4,0 %), vyrážku (3,1 %), ILD/pneumonitidu (2,9 %), hepatotoxicitu (2,4 %), covid-19 (2,4 %) a IRR a pleurální výpotek (2,1 %). Kvůli nežádoucím účinkům ukončila léčbu přípravkem Rybrevant dvacet tři procenta pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby přípravkem Rybrevant byly vyrážka (5,5 %), reakce související s infuzí (4,5 %), toxické změny na nehtech (3,6 %), ILD (2,9 %) a VTE (2,9 %).

Tabulka 9 shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s lazertinibem.

Tyto údaje odrážejí expozici amivantamabu v kombinaci s lazertinibem u 421 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem plic. Pacienti byli léčeni amivantamabem v dávce 1 050 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 1 400 mg (u pacientů ≥ 80 kg) jednou týdně po dobu 4 týdnů, poté každé 2 týdny. Medián expozice hodnocené léčbě ve skupině léčené amivantamabem v kombinaci s lazertinibem byl 18,5 měsíce (rozmezí: 0,2 až 31,4 měsíce).

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 9: Nežádoucí účinky amivantamabu u pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s lazertinibem

Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence	Jakýkoli stupeň (%)	Stupeň 3-4 (%)
Poruchy metabolismu a výživy			
Hypalbuminemie*	Velmi časté	48	5
Snížená chuť k jídlu		24	1,0
Hypokalcemie		21	2,1
Hypokalemie		14	3,1
Hypomagnesemie	Časté	5,0	0
Poruchy nervového systému			
Parestezie*‡	Velmi časté	34	1,7
Závratě*		13	0

Cévní poruchy			
Žilní tromboembolismus*	Velmi časté	37	11
Poruchy oka			
Jiné poruchy oka*	Velmi časté	21	0,5
Porucha zraku*	Časté	4,5	0
Keratitida		2,6	0,5
Růst řas*		1,9	0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Intersticiální plicní procesy/pneumonitida*	Časté	3,1	1,2
Gastrointestinální poruchy			
Stomatitida*	Velmi časté	43	2,4
Průjem		29	2,1
Zácpa		29	0
Nauzea		21	1,2
Zvracení		12	0,5
Bolest břicha*		11	0
Hemoroidy	Časté	10	0,2
Poruchy jater a žlučových cest			
Hepatotoxicita†	Velmi časté	47	9
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Vyrážka*	Velmi časté	89	27
Toxické změny na nehtech*		71	11
Suchá kůže*		26	1,0
Pruritus		24	0,5
Syndrom palmoplantární erythrodysesthesie	Časté	6	0,2
Kopřivka		1,2	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Svalové spasmy	Velmi časté	17	0,5
Myalgie		13	0,7
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Edém*	Velmi časté	47	2,9
Únava*		32	3,8
Pyrexie		12	0
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Reakce související s infuzí	Velmi časté	63	6

* Skupinové pojmy

‡ Vyhodnoceno jako nežádoucí účinek pouze lazertinibu.

† Nejčastější příhody zahrnovaly zvýšení ALT (36 %), zvýšení AST (29 %) a zvýšení alkalické fosfatázy v krvi (12 %).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

U pacientů léčených amivantamabem v monoterapii se reakce související s infuzí vyskytly u 67 % pacientů. Devadesát osm procent IRR bylo ve stupni 1 - 2. Devadesát devět procent IRR se objevilo při první infuzi s mediánem doby do nástupu 60 minut, přičemž většina se objevila během 2 hodin po zahájení infuze. K nejčastějším příznakům patří zimnice, dyspnoe, nauzea, zčervenání, hrudní diskomfort a zvracení (viz bod 4.4).

U pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem se reakce související s infuzí objevily u 50 % pacientů. Více než 94 % reakcí souvisejících s infuzí bylo stupně 1-2. Většina reakcí souvisejících s infuzí se objevila při první infuzi s mediánem doby do nástupu 60 minut (rozmezí 0 až 7 hodin), přičemž většina se objevila do 2 hodin po zahájení infuze.

Příležitostně se reakce související s infuzí mohou objevit při opětovném zahájení léčby amivantamabem po delším přerušení léčby trvajícím déle než 6 týdnů.

U pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s lazertinibem se reakce související s infuzí objevily u 63 % pacientů. Devadesát čtyři procenta IRR byla stupně 1-2. Většina IRR se objevila při první infuzi s mediánem doby do nástupu 1 hodina, přičemž většina se objevila do 2 hodin po zahájení infuze. Nejčastější známky a příznaky zahrnují zimnici, dušnost, nauzeu, zarudnutí, nepříjemné pocity na hrudi a zvracení (viz bod 4.4)

Příležitostně se IRR může objevit při opětovném nasazení amivantamabu po delších přerušeních podávání trvajících déle než 6 týdnů.

V otevřené multicentrické studii fáze 2 u pacientů s NSCLC bylo pacientům podáváno 8 mg dexamethasonu perorálně dvakrát denně v obou dnech před první infuzí přípravku Rybrevant a 8 mg perorálně 60 minut před infuzí v den první infuze (celkem 5 dávek) navíc k intravenóznímu dexamethasonu. Po přidání perorálního dexamethasonu byl v den úvodní infuze hlášen 22,5% výskyt IRR a žádné IRR stupně ≥ 3 (viz bod 4.2).

Intersticiální plicní procesy

Při použití amivantamabu i jiných inhibitorů EGFR byly hlášeny intersticiální plicní procesy nebo nežádoucí účinky podobnéILD. Intersticiální plicní procesy nebo pneumonitida byly hlášeny u 2,6 % pacientů léčených amivantamabem v monoterapii, u 2,3 % pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem a u 3,1 % pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s lazertinibem, včetně 1 (0,2 %) pacientů s fatální reakcí. Z klinické studie byli vyloučeni pacienti sILD v anamnéze,ILD vyvolanou léky, radiační pneumonitidou, která vyžadovala léčbu steroidy, nebo s jakýmkoli důkazem klinicky aktivníILD (viz bod 4.4).

Žilní tromboembolické příhody (VTE) při souběžném užívání s lazertinibem

Pokud se přípravek Rybrevant používá v kombinaci s lazertinibem, byly VTE příhody, zahrnující hlubokou žilní trombózu (DVT) a plicní embolii (PE), hlášeny u 37 % ze 421 pacientů léčených přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem. Většina případů byla stupně 1 nebo 2, přičemž příhody stupně 3-4 se objevily u 11 % pacientů léčených přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem a úmrtí se objevilo u 0,5 % pacientů léčených přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem. Informace o profylaktických antikoagulanciích a léčbě VTE příhod viz body 4.2 a 4.4. U pacientů léčených přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem byl medián doby do prvního nástupu VTE příhody 84 dny. VTE příhody vedly k ukončení léčby přípravkem Rybrevant u 2,9 % pacientů.

Reakce na kůži a nehtech

Vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy), pruritus a suchá kůže se vyskytly u 76 % pacientů léčených amivantamabem samotným. Většina případů spadala do stupně 1 nebo 2, s vyrážkou stupně 3 u 3 % pacientů. Vyrážka vedoucí k přerušení podávání amivantamabu se vyskytla u 0,3 % pacientů. Vyrážka se obvykle objevila během prvních 4 týdnů léčby, s mediánem doby do nástupu 14 dnů. U pacientů léčených amivantamabem se vyskytly toxické změny na nehtech. Většina příhod spadala do stupně 1 nebo 2, přičemž toxické změny na nehtech stupně 3 se vyskytly u 1,8 % pacientů.

Vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy) se vyskytla u 83 % pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem. Většina případů byla stupně 1 nebo 2, přičemž příhody

vyrážky stupně 3 se objevily u 14 % pacientů. Vyrážka vedoucí k vysazení amivantamabu se vyskytla u 2,3 % pacientů. Vyrážka se obvykle vyvinula během prvních 4 týdnů léčby s mediánem doby do nástupu 14 dní. U pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem se objevily toxické změny na nehtech. Většina příhod byla stupně 1 nebo 2, přičemž toxické změny na nehtech stupně 3 se objevily u 4,3 % pacientů (viz bod 4.4).

Vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy) se vyskytla u 89 % pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s lazertinibem. Většina případů byla stupně 1 nebo 2, přičemž příhody vyrážky stupně 3 se vyskytly u 27 % pacientů. Vyrážka vedoucí k ukončení léčby amivantamabem se vyskytla u 5,5 % pacientů. Vyrážka se obvykle vyvinula během prvních 4 týdnů léčby s mediánem doby do nástupu 14 dní. U pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s lazertinibem se objevily toxické změny na nehtech. Většina příhod byla stupně 1 nebo 2, přičemž toxické změny na nehtech stupně 3 se objevily u 11 % pacientů (viz bod 4.4).

Poruchy oka

Poruchy oka, včetně keratitidy (0,5 %), se vyskytly u 9 % pacientů léčených amivantamabem samotným. Další hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly růst řas, poruchu zraku a jiné poruchy oka. Všechny příhody byly zařazeny do stupně 1 až 2.

Poruchy oka, včetně keratitidy (0,3 %), se objevily u 11 % pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem. Další hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly růst řas, poruchu zraku, uveitidu a jiné poruchy oka. Všechny příhody byly stupně 1 až 2 (viz bod 4.4).

U pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s lazertinibem se objevily poruchy oka, včetně keratitidy (2,6 %). Další hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly růst řas, poruchu zraku a jiné poruchy oka. Většina příhod byla stupně 1-2 (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší osoby

Ohledně amivantamabu u pacientů ve věku 75 let nebo starších jsou k dispozici jen omezené klinické údaje (viz bod 5.1). Mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a pacienty ve věku < 65 let nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti.

Imunogenita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů, i zde existuje možnost imunogenity. V klinických studiích pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC léčených amivantamabem byli 4 z 1 862 (0,2 %) účastníků, kteří byli léčeni přípravkem Rybrevant a bylo u nich možno vyhodnotit přítomnost protilátek proti léčivu (anti-drug antibodies, ADA), testování s pozitivním výsledkem na protilátky proti amivantamabu vzniklé během léčby. Nebyly nalezeny žádné důkazy o změně farmakokinetického profilu, účinnosti nebo bezpečnosti v důsledku přítomnosti protilátek proti amivantamabu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

4.9 Předávkování

V klinické studii, v níž pacienti dostávali až 2 100 mg podávaných intravenózně, nebyla stanovena maximální tolerovaná dávka. Není známo žádné specifické antidotum při předávkování amivantamabem. V případě předávkování musí být léčba přípravkem Rybrevant ukončena, pacient má být sledován kvůli jakýmkoli známkám nebo příznakům nežádoucích příhod a mají být okamžitě zavedena vhodná obecná podpůrná opatření, dokud se klinická toxicita nesníží nebo neodezní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: monoklonální protilátky a konjugáty léčiv s protilátkami, ATC kód: L01FX18.

Mechanismus účinku

Amivantamab je plně lidská bispecifická protilátka proti EGFR-MET na bázi IgG1 s nízkým obsahem fukózy a s imunitní aktivitou zaměřenou na nádory s aktivujícími mutacemi genu receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR), jako jsou delece v exonu 19, substituce L858R v exonu 21 a inzerční mutace v exonu 20. Amivantamab se váže na extracelulární domény EGFR a MET.

Amivantamab narušuje signalizační dráhy EGFR a MET tím, že blokuje vazbu ligandu a zesiluje degradaci EGFR a MET, čímž zabraňuje růstu a progresi nádoru. Přítomnost EGFR a MET na povrchu nádorových buněk také umožňuje, aby tyto buňky byly cíleně ničeny imunitními efektorovými buňkami (jako jsou NK buňky a makrofágy), prostřednictvím buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (ADCC) a trogocytózy.

Farmakodynamické účinky

Albumin

Amivantamab snižoval koncentraci albuminu v séru, což je farmakodynamický účinek inhibice MET, typicky během prvních 8 týdnů (viz bod 4.8); poté se koncentrace albuminu na zbytek léčby amivantamabem stabilizovala.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dosud neléčený NSCLC s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR (MARIPOSA)

NSC3003 (MARIPOSA) je randomizovaná, otevřená, aktivním komparátorem kontrolovaná multicentrická studie fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem v porovnání s osimertinibem v monoterapii v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s mutací EGFR, kteří nejsou vhodní ke kurativní terapii. Bylo požadováno, aby vzorky od pacientů měly jednu ze dvou častých mutací genu kódujícího EGFR (delece v exonu 19 nebo substituční mutace L858R v exonu 21) podle zjištění lokálním testováním. Ke zjišťování stavu delece v exonu 19 a/nebo substituční mutace L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR byly u všech

pacientů testovány vzorky nádorové tkáně (94 %) a/nebo plasmy (6 %) pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) u 65 % pacientů a sekvenování nové generace (NGS) u 35 % pacientů

Celkem bylo randomizováno 1 074 pacientů (2:2:1) do skupiny léčené přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem, do skupiny léčené osimertinibem v monoterapii nebo do skupiny léčené lazertinibem v monoterapii do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Přípravek Rybrevant se podával intravenózně v dávce 1 050 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 1 400 mg (u pacientů ≥ 80 kg) jednou týdně po dobu 4 týdnů, poté od 5. týdne každé 2 týdny. Lazertinib se podával v dávce 240 mg perorálně jednou denně. Osimertinib se podával v dávce 80 mg perorálně jednou denně. Randomizace byla stratifikována podle typu mutace genu kódujícího EGFR (delece v exonu 19 nebo L858R v exonu 21), rasy (asijská nebo neasijská) a mozkových metastáz v anamnéze (ano nebo ne).

Výchozí demografie a charakteristiky onemocnění byly mezi léčebnými rameny vyvážené. Medián věku byl 63 (rozmezí: 25 až 88) let, přičemž 45 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let; 62 % byly ženy a 59 % byli Asijci a 38 % byli běloši. Výchozí výkonnostní stav dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) byl 0 (34 %) nebo 1 (66 %); 69 % pacientů nikdy nekouřilo; 41 % mělo předtím mozkové metastázy a 90 % mělo při prvním diagnóze nádorové onemocnění ve stadiu IV. Pokud jde o stav mutace genu kódujícího EGFR, 60 % byly delece v exonu 19 a 40 % byly substituční mutace L858R v exonu 21.

U přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení přežití bez progrese onemocnění (PFS) podle hodnocení BICR.

Závěrečná analýza OS prokázala statisticky významné zlepšení OS u přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem v porovnání s osimertinibem (viz tabulka 10 a obrázek 2).

Tabulka 10: Výsledky účinnosti ve studii MARIPOSA

	Rybrevant + lazertinib (n = 429)	Osimertinib (n = 429)
Přežití bez progrese onemocnění (PFS) ^a		
Počet příhod	192 (45 %)	252 (59 %)
Medián, měsíce (95% CI)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
Poměr rizik (95% CI);p-hodnota	0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002	
Celkové přežití (OS)		
Počet příhod	173 (40 %)	217 (51 %)
Medián, měsíce (95% CI)	NE (42,9; NE)	36,7 (33,4; 41,0)
Poměr rizik (95% CI); p-hodnota	0,75 (0,61; 0,92); p = 0,0048	
Míra objektivní odpovědi (ORR) ^{a,b}		
ORR % (95% CI)	80 % (76 %, 84 %)	77 % (72 %, 81 %)
Trvání odpovědi (DOR) ^{a,b}		
Medián (95% CI), měsíce	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

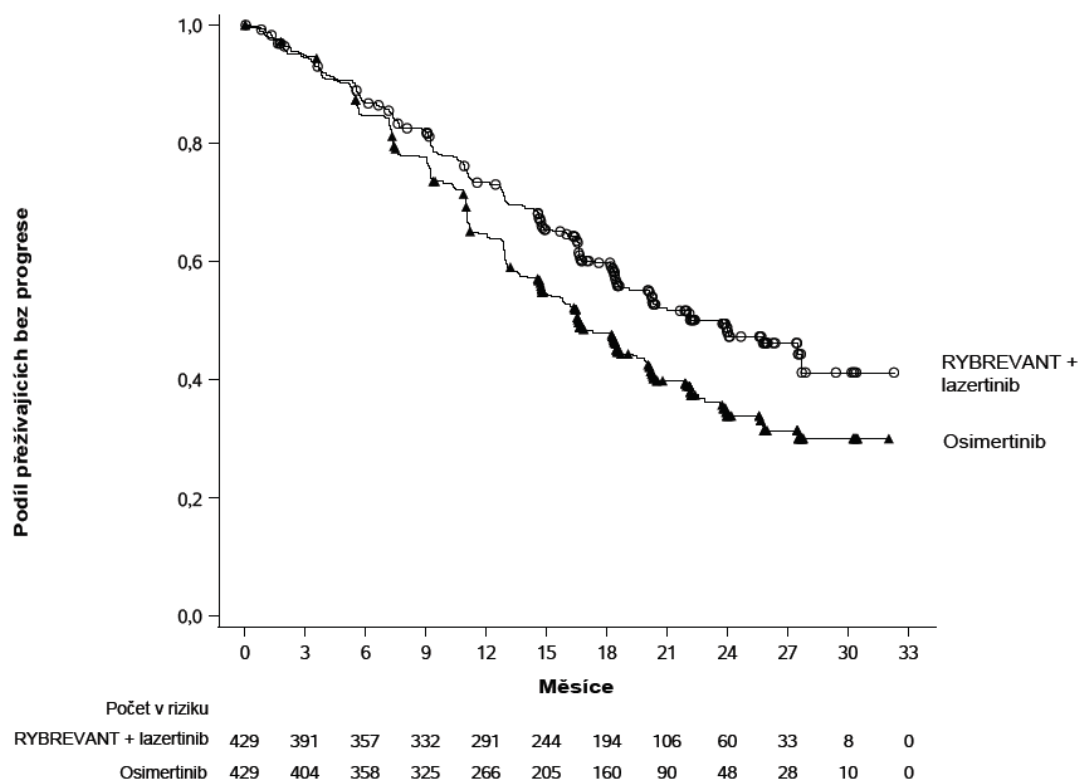
BICR = zaslepené nezávislé centrální hodnocení; CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout.

Výsledky PFS jsou k uzávěrci údajů 11. srpna 2023 s mediánem sledování 22,0 měsíce. Výsledky DOR a ORR jsou k uzávěrci údajů 13. května 2024 s mediánem sledování 31,3 měsíce. Výsledky OS jsou k uzávěrci údajů 4. prosince 2024 s mediánem sledování 37,8 měsíce.

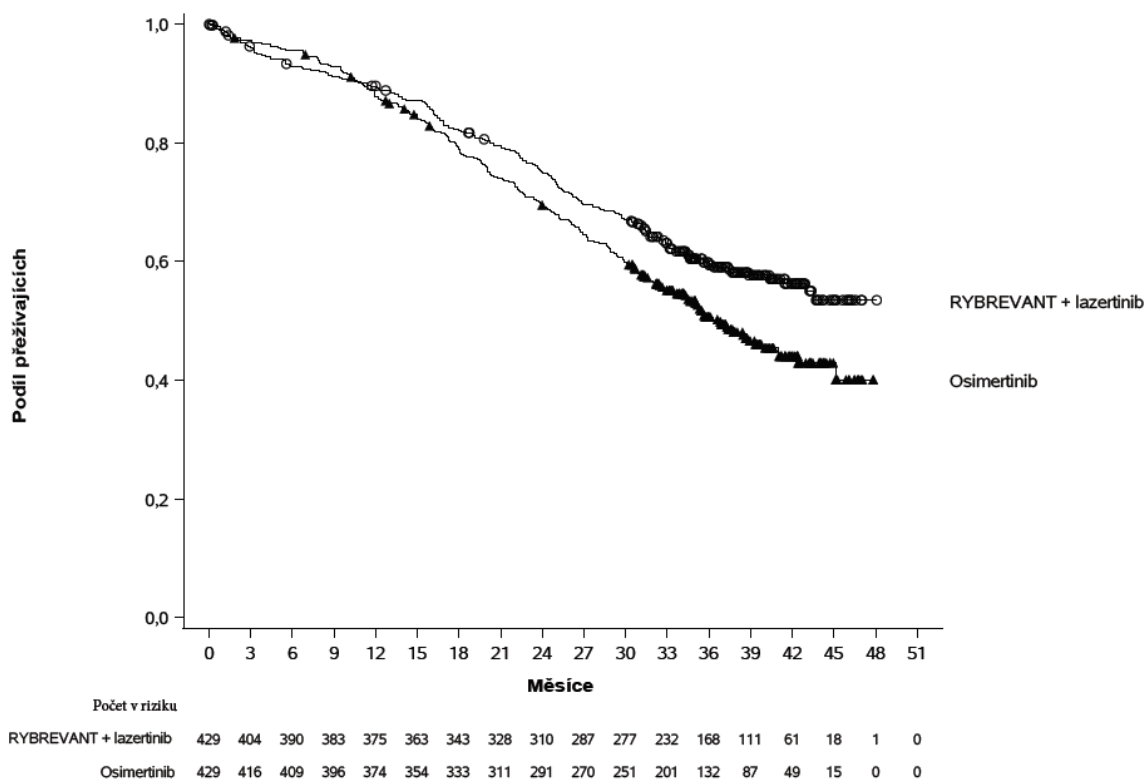
^a BICR podle RECIST v1.1.

^b Na základě potvrzených respondérů.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka PFS u dosud neléčených pacientů s NSCLC podle hodnocení BICR



Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka OS u dosud neléčených pacientů s NSCLC



Ve studii MARIPOSA byly intrakraniální ORR a DOR podle BICR předem specifikovanými kritérii hodnocení. U podsouboru pacientů s intrakraniálními lézemi při zahájení se u kombinace přípravku Rybrevant a lazertinibu prokázalo podobné intrakraniální ORR jako u kontroly. Podle protokolu bylo u všech pacientů ve studii MARIPOSA provedeno sériové MR mozku s cílem vyšetřit intrakraniální odpověď a trvání. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 11.

Tabulka 11: Intrakraniální ORR a DOR podle hodnocení BICR u subjektů s intrakraniálními lézemi při zahájení - MARIPOSA

	Rybrevant + lazertinib (n = 180)	Osimertinib (n = 186)
Vyhodnocení odpovědi intrakraniálního nádoru		
Intrakraniální ORR (CR+PR), % (95% CI)	78 % (71 %, 84 %)	77 % (71 %, 83 %)
Kompletní odpověď	64 %	59 %
Intrakraniální DOR		
Počet respondérů	140	144
Medián, měsíce (95% CI)	35,0 (20,4; NE)	25,1 (22,1; 31,2)

CI = interval spolehlivosti

NE = nelze odhadnout

Výsledky intrakraniálního ORR a DOR jsou k závěrce údajů 4. prosince 2024 s mediánem sledování 37,8 měsíce.

Dříve léčené NSCLC s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR (MARIPOSA-2)

MARIPOSA-2 je randomizovaná (2:2:1), otevřená multicentrická studie fáze 3 u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR (testování mutací mohlo být provedeno v době diagnózy lokálně pokročilého nebo metastazujícího onemocnění, nebo po ní. Testování nemuselo být opakováno v době vstupu do studie, jakmile byl předtím stanoven stav mutace EGFR) po selhání předchozí terapie, včetně inhibitoru tyrosinkinázy (TKI) EGFR třetí generace. Do studie bylo randomizováno celkem 657 pacientů, z nichž 263 dostávalo karboplatinu a pemetrexed (CP) a 131 dostávalo přípravek Rybrevant v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem (Rybrevant-CP). Dále byli 263 pacienti randomizováni do skupiny léčené v samostatném rameni studie přípravkem Rybrevant v kombinaci s lazertinibem, karboplatinou a pemetrexedem. Přípravek Rybrevant se podával intravenózně v dávce 1 400 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 1 750 mg (u pacientů ≥ 80 kg) jednou týdně po dobu 4 týdnů, pak počínaje 7. týdnem každé 3 týdny v dávce 1 750 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 2 100 mg (u pacientů ≥ 80 kg) do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Karboplatina se podávala intravenózně při ploše vymezené křivkou koncentrace vs. čas 5 mg/ml za minutu (AUC 5) jednou za 3 týdny po dobu až 12 týdnů. Pemetrexed se podával intravenózně v dávce 500 mg/m² jednou za 3 týdny do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Pacienti byli stratifikováni podle linie léčby osimertinibem (první nebo druhá linie), předchozích metastáz do mozku (ano nebo ne) a asijské rasy (ano nebo ne).

U 394 pacientů randomizovaných do ramene léčeném přípravkem Rybrevant-CP nebo ramene léčeném CP byl medián věku 62 (rozmezí: 31 až 85) let, přičemž 38 % těchto pacientů bylo ve věku ≥ 65 let; 60 % byly ženy a 48 % byli Asijci a 46 % byli běloši. Výchozí výkonnostní stav dle *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) byl 0 (40 %) nebo 1 (60 %); 66 % pacientů nikdy nekouřilo; 45 % mělo metastázy do mozku v anamnéze a 92 % mělo při prvním diagnóze karcinomu stadia IV.

Přípravek Rybrevant v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem vykázal statisticky významné zlepšení přežití bez progresse onemocnění (PFS) v porovnání s karboplatinou a pemetrexedem s poměrem rizik (HR) 0,48 (95% CI: 0,36; 0,64; $p < 0,0001$). V době druhé průběžné analýzy s ohledem na OS bylo při mediánu sledování přibližně 18,6 měsíce v rameni Rybrevant-CP a přibližně 17,8 měsíce v rameni CP, OS HR bylo 0,73 (95% CI: 0,54; 0,99; $p = 0,0386$). Nebylo to statisticky významné (testováno na předem stanovené hladině významnosti 0,0142).

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 12.

Tabulka 12: Výsledky účinnosti ve studii MARIPOSA-2

	Rybrevant+ karboplatina+ pemetrexed (n = 131)	karboplatina+ pemetrexed (n = 263)
Přežití bez progresse onemocnění (PFS)^a		
Počet příhod (%)	74 (57)	171 (65)
Medián, měsíce (95% CI)	6,3 (5,6; 8,4)	4,2 (4,0; 4,4)
HR (95% CI); p-hodnota	0,48 (0,36; 0,64); p < 0,0001	
Celkové přežití (OS)		
Počet příhod (%)	65 (50)	143 (54)
Medián, měsíce (95% CI)	17,7 (16,0; 22,4)	15,3 (13,7; 16,8)
HR (95% CI); p-hodnota ^b	0,73 (0,54; 0,99); p = 0,0386	

Míra objektivní odpovědi ^a		
ORR, % (95% CI)	64 % (55 %; 72 %)	36 % (30 %; 42 %)
Úplná odpověď	1,5 %	0,4 %
Poměr šancí (95% CI); p-hodnota	3,10 (2,00; 4,80); p < 0.0001	
Trvání odpovědi (DOR) ^a		
Medián (95% CI), měsíce	6,90 (5,52; NE)	5,55 (4,17; 9,56)
Pacienti s DOR ≥ 6 měsíců	31,9 %	20,0 %

CI = interval spolehlivosti

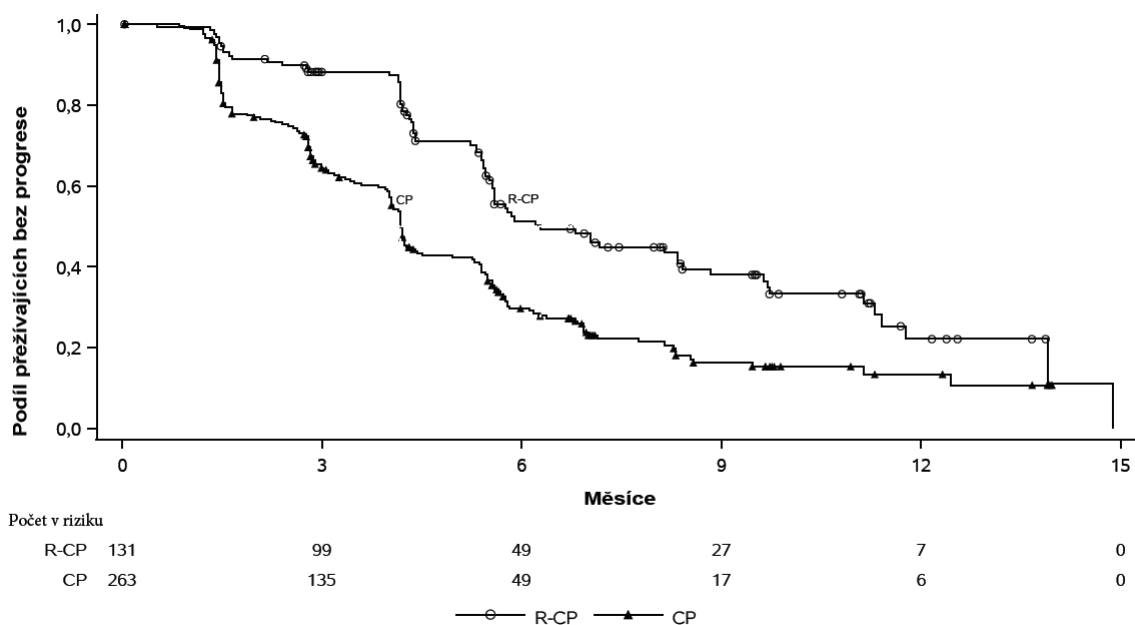
NE = nelze odhadnout

Výsledky PFS, DOR a ORR jsou k datu ukončení sběru údajů 10. července 2023, kdy bylo provedeno testování hypotézy a konečná analýza. Výsledky OS jsou k datu ukončení sběru údajů 26. dubna 2024 z druhé průběžné analýzy OS.

^a Hodnoceno BICR

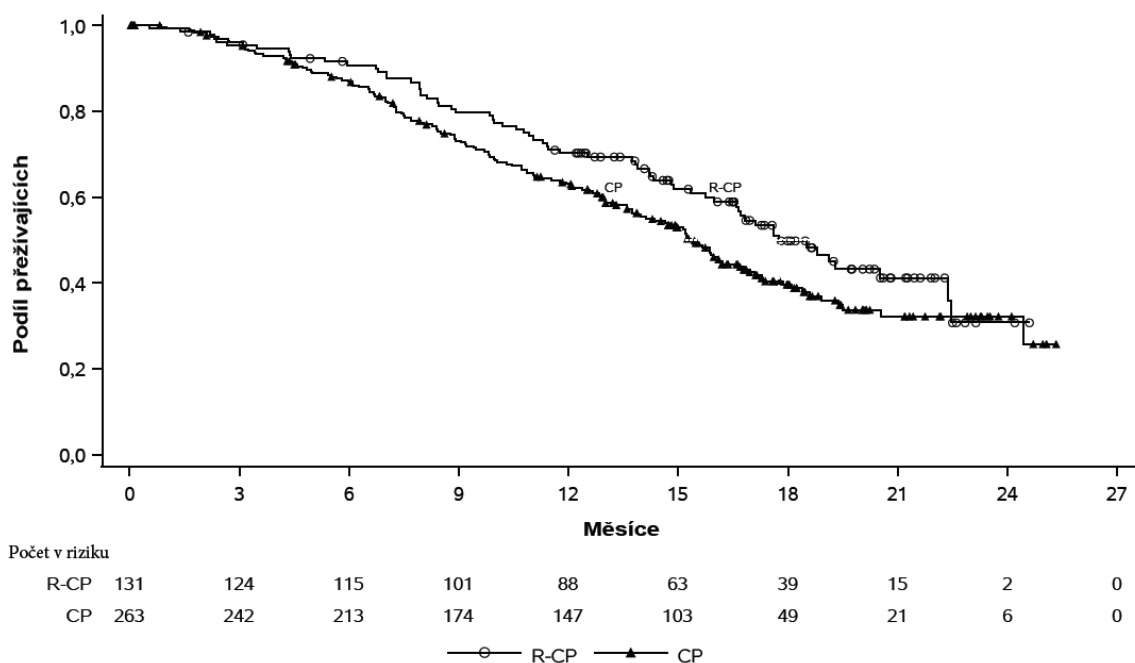
^b p-hodnota je porovnávána s dvoustrannou hladinou významnosti 0,0142. Výsledky OS tedy nejsou od druhé průběžné analýzy významné.

Obrázek 3: Kaplanova-Meierova křivka PFS u již léčených pacientů s NSCLC podle hodnocení BICR



Přínos přípravku Rybrevant-CP ohledně PFS v porovnání s CP byl konzistentní u všech předem definovaných analyzovaných podskupin, včetně etnicity, věku, pohlaví, anamnézy kouření a stavu metastáz v CNS při vstupu do studie.

Obrázek 4: Kaplanova-Meierova křivka OS u již léčených pacientů s NSCLC



Údaje o účinnosti při intrakraniálních metastázách

Pro randomizaci do studie MARIPOSA-2 byli vhodní pacienti s asymptomatickými nebo již léčenými a stabilními intrakraniálními metastázami.

Léčba přípravkem Rybrevant-CP byla spojena s numerickým vzestupem intrakraniálního ORR (23,3 % u přípravku Rybrevant-CP versus 16,7 % u CP, poměr šancí 1,52; 95% CI (0,51; 4,50), a intrakraniálního DOR (13,3 měsíce; 95% CI (1,4; NE) v rameni léčeném přípravkem Rybrevant-CP v porovnání s 2,2 měsíce; 95% CI (1,4; NE) v rameni léčeném CP). Medián sledování pro Rybrevant-CP byl přibližně 18,6 měsíce.

Dosud neléčený nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s inzerčními mutacemi v exonu 20 (PAPILLON)

PAPILLON je randomizovaná, otevřená, multicentrická studie fáze 3 porovnávající léčbu přípravkem Rybrevant v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem s chemoterapií samotnou (karboplatina a pemetrexed) u pacientů s dosud neléčeným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivujícími inzerčními mutacemi v exonu 20 genu kódujícího EGFR. U všech 308 pacientů byly pomocí sekvenování nové generace (NGS) u 55,5 % pacientů a/nebo pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) u 44,5 % pacientů testovány vzorky nádorové tkáně (92,2 %) a/nebo plasmy (7,8 %) s cílem zjistit stav inzerčních mutací v exonu 20 genu kódujícího EGFR. Také bylo provedeno centrální testování pomocí tkáňového testu AmoyDx LC10, Thermo Fisher Oncomine Dx Target Test, a testu plasmy Guardant 360 CDx.

Pacienti s mozkovými metastázami při screeningu mohli být zařazeni, jakmile byli definitivně vyléčeni, klinicky stabilní, asymptomatictí a bez léčby kortikosteroidy po dobu nejméně 2 týdnů před randomizací.

Přípravek Rybrevant se podával intravenózně v dávce 1 400 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 1 750 mg (u pacientů ≥ 80 kg) jednou týdně 4 týdny, pak každé 3 týdny v dávce 1 750 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 2 100 mg (u pacientů ≥ 80 kg) počínaje týdnem 7 do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Karboplatina se podávala intravenózně pod křivkou průběhu koncentrací v čase 5 mg/ml za minutu (AUC

5) jednou za 3 týdny, a to po dobu až 12 týdnů. Pemetrexed se podával intravenózně v dávce 500 mg/m² jednou za 3 týdny do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle výkonnostního stavu dle ECOG (0 nebo 1), a předchozích mozkových metastáz (ano nebo ne). Pacientům randomizovaným do ramene léčeného karboplatinou a pemetrexedem, u nichž byla potvrzena progresu onemocnění, bylo povoleno přejít do skupiny léčené přípravkem Rybrevant v monoterapii. Celkem 308 subjektů bylo randomizováno (1:1) do skupiny léčené přípravkem Rybrevant v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem (n = 153) nebo do skupiny léčené karboplatinou a pemetrexedem (n = 155). Medián věku byl 62 (rozmezí: 27 až 92) let, přičemž 39 % subjektů bylo ve věku ≥ 65 let; 58 % byly ženy a 61 % byli Asijci a 36 % byli běloši. Výchozí výkonnostní stav dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) byl 0 (35 %) nebo 1 (64 %); 58 % nikdy nekouřilo; 23 % mělo mozkové metastázy v anamnéze a 84 % mělo při prvotní diagnóze nádorové onemocnění ve stadiu IV.

Primárním cílovým parametrem pro studii PAPILLON bylo PFS podle hodnocení BICR. Medián sledování byl 14,9 (rozmezí: 0,3 až 27,0) měsíce.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 13.

Tabulka 13: Výsledky účinnosti ve studii PAPILLON

	Rybrevant + karboplatina+ pemetrexed (n = 153)	karboplatina+ pemetrexed (n = 155)
Přežití bez progresu onemocnění (PFS) ^a		
Počet příhod	84 (55 %)	132 (85 %)
Medián, měsíce (95% CI)	11,4 (9,8; 13,7)	6,7 (5,6; 7,3)
HR (95% CI); p-hodnota	0,395 (0,29; 0,52); p < 0,0001	
Míra objektivní odpovědi ^{a, b}		
ORR, % (95% CI)	73 % (65 %; 80 %)	47 % (39 %, 56 %)
Poměr šancí (95% CI); p-hodnota	3,0 (1,8; 4,8); p < 0,0001	
Úplná odpověď	3,9 %	0,7 %
Částečná odpověď	69 %	47 %
Celkové přežití (OS) ^c		
Počet příhod	40	52
Medián OS, měsíce (95% CI)	NE (28,3; NE)	28,6 (24,4; NE)
HR (95% CI); p-hodnota	0,756 (0,50; 1,14); p = 0,1825	

CI = interval spolehlivosti

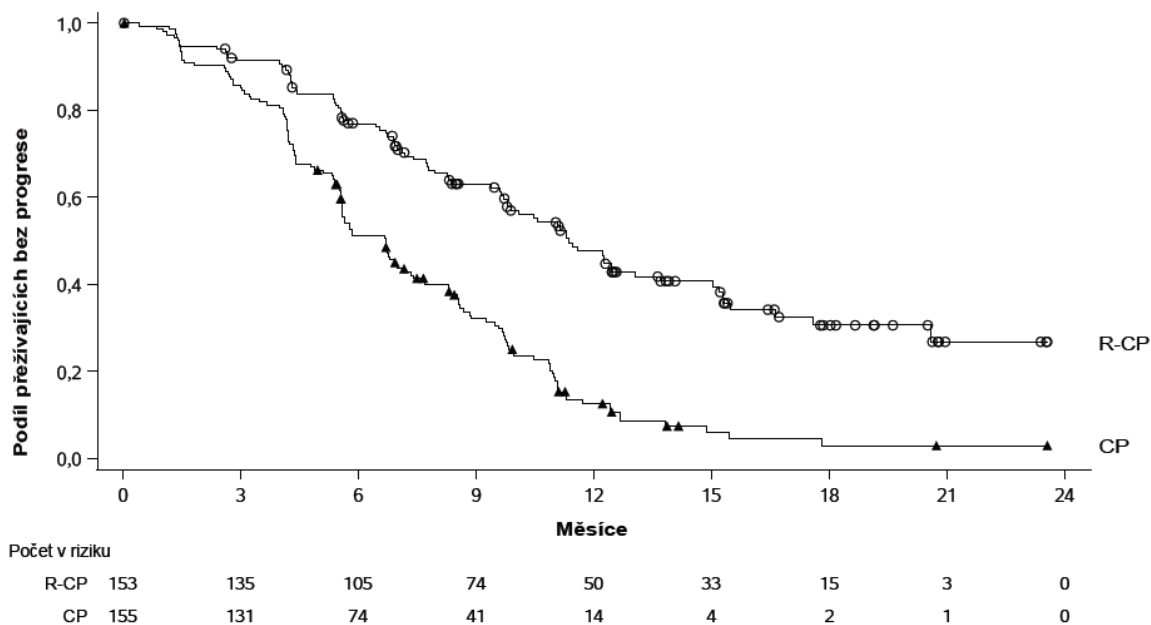
NE = nelze stanovit

^a Hodnoceno zaslepenou nezávislou centrální komisí podle RECIST v1.1

^b Založeno na Kaplanově-Meierově odhadu.

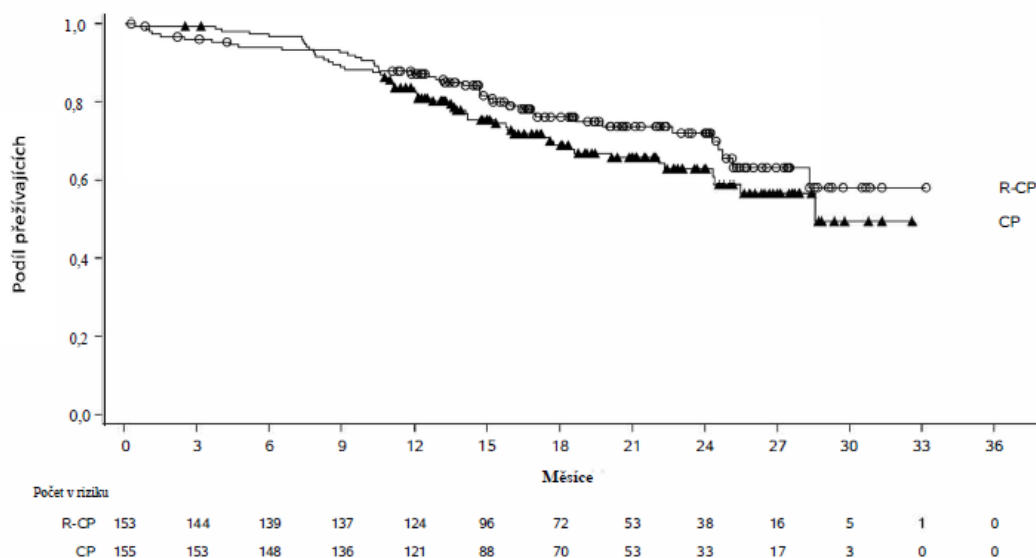
^c Na základě výsledků aktualizovaného OS s mediánem sledování 20,9 měsíce. Analýza OS nebyla upravena na potenciálně matoucí vlivy přechodu (78 [50,3 %] pacientů z ramene léčeného karboplatinou + pemetrexedem, kteří byli následně léčeni přípravkem Rybrevant v monoterapii).

Obrázek 5: Kaplanova-Meierova křivka PFS u dosud neléčených pacientů s NSCLC podle hodnocení BICR



Přínos přípravku Rybrevent v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem ohledně PFS v porovnání s karboplatinou a pemetrexedem byl konzistentní u všech předem definovaných podskupin podle mozkových metastáz při vstupu do studie (ano nebo ne), věku (< 65 nebo ≥ 65), pohlaví (muž nebo žena), rasy (Asiat nebo neasijský původ), tělesné hmotnosti (< 80 kg nebo ≥ 80 kg), výkonnostního stavu dle ECOG (0 nebo 1) a kouření v anamnéze (ano nebo ne).

Obrázek 6: Kaplanova-Meierova křivka OS u dosud neléčených pacientů s NSCLC



Dříve léčený nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s inzerčními mutacemi v exonu 20 (CHRYSLIS)

CHRYSLIS je multicentrická, otevřená multikohortová studie prováděná za účelem posouzení bezpečnosti a účinnosti přípravku Rybrevant u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC. Účinnost byla hodnocena u 114 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, kteří měli inzerční mutace v exonu 20 genu kódujícího EGFR, jejichž onemocnění progredovalo v průběhu chemoterapie na bázi platiny nebo po ní, a u nichž byl medián sledování 12,5 měsíce. Vzorky nádorové tkáně (93 %) a/nebo plazmy (10 %) od všech pacientů byly lokálně testovány za účelem stanovení stavu inzerčních mutací v exonu 20 genu kódujícího EGFR pomocí sekvenování nové generace (NGS) u 46 % pacientů a/nebo pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) u 41 % pacientů; u 4 % pacientů nebyla metoda testování specifikována. Pacienti s neléčenými mozkovými metastázami nebo s anamnézou ILD vyžadující léčbu steroidy s prodlouženým účinkem nebo jinými imunosupresivy v posledních 2 letech nebyli do této studie zařazeni. Rybrevant byl podáván intravenózně v dávce 1 050 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 80 kg nebo v dávce 1 400 mg u pacientů ≥ 80 kg jednou týdně po dobu 4 týdnů, pak každé 2 týdny počínaje týdnem 5 do ztráty klinického přínosu nebo do nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem účinnosti byl zkoušejícím hodnocený celkový výskyt odpovědi (ORR), definovaný jako potvrzená kompletní odpověď (CR, *complete response*) nebo částečná odpověď (PR, *partial response*) na základě RECIST v1.1. Primární cílový parametr byl navíc hodnocen nezávislou centrální revizní komisí (BICR). Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly trvání odpovědi (DOR).

Medián věku byl 62 let (rozmezí: 36-84) let, z toho 41 % pacientů ≥ 65 let; 61 % tvořily ženy, 52 % Asijci a 37 % běloši. Medián počtu předchozích terapií byl 2 (rozmezí: 1 až 7 terapií). Na začátku léčby mělo 29 % pacientů výkonnostní stav 0 podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) a 70 % pacientů mělo výkonnostní stav 1 podle ECOG; 57 % pacientů nikdy nekouřilo; 100 % pacientů mělo karcinom ve stadiu IV a 25 % pacientů bylo v minulosti léčeno kvůli mozkovým metastázám. Inzerce v exonu 20 genu kódujícího EGFR byly pozorovány na 8 různých místech; nejčastěji byly inzerce pozorovány na pozicích A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) a N771 (11 %).

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 14.

Tabulka 14: Výsledky účinnosti ve studii CHRYSALIS

	Hodnocení zkoušejícího (n = 114)
Celkový výskyt odpovědi^{a,b} (95% CI)	37 % (28 %; 46 %)
Úplná odpověď	0 %
Částečná odpověď	37 %
Trvání odpovědi	
Medián ^c (95% CI), měsíce	12,5 (6,5; 16,1)
Pacienti s DOR $\geq$ 6 měsíců	64 %

CI = Interval spolehlivosti

^a Potvrzená odpověď

^b Výsledky ORR a DOR hodnocené zkoušejícím byly konzistentní s výsledky hlášenými podle hodnocení BICR; ORR podle hodnocení BICR bylo 43 % (34 %, 53 %), s 3% výskytem CR a 40% výskytem PR, medián DOR podle hodnocení BICR byl 10,8 měsíce (95% CI: 6,9; 15,0), přičemž pacientů s DOR $\geq$ 6 měsíců dle hodnocení BICR bylo 55 %.

^c Na základě Kaplanova-Meierova odhadu.

Protinádorová aktivita byla pozorována u všech studovaných subtypů mutací.

Starší osoby

Mezi pacienty ve věku $\geq$ 65 let a pacienty ve věku $<$ 65 let nebyly v účinnosti pozorovány žádné celkové rozdíly.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rybrevant u všech podskupin pediatrické populace s nemalobuněčným karcinomem plic (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Na základě údajů z používání přípravku Rybrevant v monoterapii se plocha vymezená křivkou koncentrace vs. čas ($AUC_{\text{týden 1}}$) u amivantamabu úměrně zvyšuje v rozmezí dávek od 350 do 1 750 mg.

Na základě simulací v rámci populačního farmakokinetického modelu byla $AUC_{\text{týden 1}}$ přibližně 2,8násobně vyšší po páté dávce při dávkovacím režimu každé 2 týdny a 2,6násobně vyšší po čtvrté dávce při dávkovacím režimu každé 3 týdny. Ustálených koncentrací amivantamabu se jak v dávkovacím režimu každé 3 týdny, tak v dávkovacím režimu každé 2 týdny dosáhlo v týdnu 13, přičemž systémová akumulace byla 1,9násobná.

Distribuce

Na základě individuálních odhadů farmakokinetických parametrů amivantamabu v populační farmakokinetické analýze je po podání doporučené dávky přípravku Rybrevant geometrický průměr celkového distribučního objemu (%CV) 5,12 (27,8 %) litru.

Eliminace

Na základě individuálních odhadů farmakokinetických parametrů amivantamabu v populační farmakokinetické analýze je geometrický průměr (%CV) lineární clearance (CL) a terminálního poločasů souvisejícího s lineární clearance 0,266 (30,4 %) l/den, respektive 13,7 (31,9 %) dne.

Zvláštní populace

Starší osoby

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice amivantamabu v závislosti na věku (21 - 88 let).

Porucha funkce ledvin

Nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku amivantamabu u pacientů s lehkou ($60 \leq \text{clearance kreatininu [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$), středně těžkou ($29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) nebo těžkou ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/min}$) poruchou funkce ledvin. Údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené ($n=1$), nicméně neexistuje žádný důkaz naznačující, že by u těchto pacientů byla úprava dávky potřebná. Vliv onemocnění ledvin v terminálním stadiu ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) na farmakokinetiku amivantamabu není znám.

Porucha funkce jater

Je nepravděpodobné, že by změny jaterních funkcí měly vliv na eliminaci amivantamabu, protože molekuly na bázi IgG1, jako je amivantamab, nejsou metabolizovány jaterními cestami.

Na základě lehké [(celkový bilirubin $\leq \text{ULN}$ a $\text{AST} > \text{ULN}$) nebo ($\text{ULN} < \text{celkový bilirubin} \leq 1,5 \times \text{ULN}$)] nebo středně těžké ($1,5 \times \text{ULN} < \text{celkový bilirubin} \leq 3 \times \text{ULN}$ a jakákoli hodnota AST) poruchy funkce jater nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku amivantamabu. Údaje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou omezené ($n=1$), nicméně neexistuje žádný důkaz naznačující, že by u těchto pacientů byla úprava dávky potřebná. Účinek těžké (celkový bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$) poruchy funkce jater na farmakokinetiku amivantamabu není znám.

Pediatrická populace

Farmakokinetika přípravku Rybrevant u pediatrických pacientů nebyla zkoumána.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka

Kancerogenita a mutagenita

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by prokázaly kancerogenní potenciál amivantamabu. Běžné studie genotoxicity a kancerogenity nejsou obecně použitelné pro biologická léčiva, protože velké proteiny nemohou pronikat do buněk a nemohou interagovat s DNA nebo chromozomálním materiálem.

Reprodukční toxikologie

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by hodnotily účinky na reprodukci a vývoj plodu; na základě mechanismu účinku však může amivantamab způsobit poškození plodu nebo vývojové anomálie. Jak se uvádí v literatuře, snížení, odstranění nebo narušení signalizace EGFR u embrya nebo matky může zabránit implantaci, způsobit ztrátu embrya během různých fází gestace (vlivem na vývoj placenty), způsobit vývojové anomálie u více orgánů nebo předčasné úmrtí přeživších plodů. Podobně vyřazení MET nebo jeho ligandu hepatocytárního růstového faktoru (HGF) bylo embryonálně letální v důsledku závažných defektů ve vývoji placenty a plody vykazovaly defekty ve vývoji svalů v mnoha orgánech. Je známo, že lidský IgG1 prochází placentou, a proto může být amivantamab přenesen z matky na vyvíjející se plod.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Methionin
Polysorbát 80 (E 433)
Sacharosa
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
3 roky

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 10 hodin při teplotě 15 °C až 25 °C při pokojovém světle. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

7 ml koncentráту ve skleněné injekční lahvičce třídy 1 s elastomerovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem obsahující 350 mg amivantamabu. Velikost balení 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Připravte roztok pro intravenózní infuzi aseptickou technikou následujícím způsobem:

Příprava

- Určete požadovanou dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Rybrevant na základě výchozí tělesné hmotnosti pacienta (viz bod 4.2). Jedna injekční lahvička obsahuje 350 mg amivantamabu.

- Při podávání každé 2 týdny dostávají pacienti s tělesnou hmotností < 80 kg 1 050 mg a pacienti s tělesnou hmotností ≥ 80 kg 1 400 mg jednou týdně, celkem 4 dávky, poté počínaje 5. týdnem každé 2 týdny.
- Při podávání každé 3 týdny dostávají pacienti s tělesnou hmotností < 80 kg 1 400 mg jednou týdně, celkem 4 dávky, poté počínaje 7. týdnem každé 3 týdny 1 750 mg, a pacienti s tělesnou hmotností ≥ 80 kg 1 750 mg jednou týdně, celkem 4 dávky, pak počínaje 7. týdnem každé 3 týdny 2 100 mg.
- Zkontrolujte, zda je roztok přípravku Rybrevant bezbarvý až světle žlutý. Nepoužívejte, pokud dojde ke změně barvy nebo jsou patrné viditelné částice.
- Z infuzního vaku o objemu 250 ml obsahujícího 5% roztok glukózy nebo injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) odeberte a poté zlikvidujte odpovídající objem přidávaného roztoku přípravku Rybrevant (za každou injekční lahvičku zlikvidujte 7 ml ředícího roztoku). Infuzní vaky musí být vyrobeny z polyvinylchloridu (PVC), polypropylenu (PP), polyethylenu (PE) nebo směsi polyolefinů (PP+PE).
- Z každé potřebné injekční lahvičky odeberte 7 ml přípravku Rybrevant a poté jej přidejte do infuzního vaku. Jedna injekční lahvička obsahuje 0,5 ml přeplnění, aby byl zajištěn dostatečný extrahovatelný objem. Konečný objem infuzního vaku má být 250 ml. Nepoužitou část, která zůstala v injekční lahvičce, zlikvidujte.
- Opatrně vak obraťte, aby se roztok promíchal. Vakem netřepejte.
- Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda roztok neobsahuje částice a zda nezměnil barvu. Nepoužívejte, pokud dojde ke změně barvy nebo se objeví viditelné částice.

Podávání

- Zředěný roztok podávejte intravenózní infuzí pomocí infuzního setu vybaveného regulátorem průtoku a s vloženým sterilním nepyrogenním polyethersulfonovým (PES) filtrem s nízkou vazbou bílkovin (velikost pórů 0,22 nebo 0,2 mikrometru). Aplikační sety musí být vyrobeny z polyuretanu (PU), polybutadienu (PBD), PVC, PP nebo PE.
- Podávací souprava s filtrem musí být před zahájením každé infuze přípravku Rybrevant naplněna buď 5% roztokem glukózy, nebo 0,9% roztokem chloridu sodného.
- Nepodávejte přípravek Rybrevant současně v jedné intravenózní lince s jinými přípravky.
- Naředěný roztok má být podán během 10 hodin (včetně doby infuze) při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) a v pokojovém světle.
- S ohledem na frekvenci reakcí souvisejících s infuzí (IRR) při první dávce se má amivantamab v 1. a ve 2. týdnu podávat infuzí do periferní žíly; infuze centrálním katetrem lze podávat v následujících týdnech, kdy je riziko IRR nižší. Viz rychlosti podávání infuze v bodě 4.2.

Likvidace

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému podání a veškerý nepoužitý léčivý přípravek, který nebyl podán během 10 hodin, musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1594/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. prosince 2021

Datum posledního prodloužení registrace: 11. září 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rybrewant 1 600 mg injekční roztok

Rybrewant 2 240 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rybrewant 1 600 mg injekční roztok

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 160 mg amivantamabu.

Jedna 10ml injekční lahvička s injekčním roztokem obsahuje 1 600 mg amivantamabu.

Rybrewant 2 240 mg injekční roztok

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 160 mg amivantamabu.

Jedna 14ml injekční lahvička s injekčním roztokem obsahuje 2 240 mg amivantamabu.

Amivantamab je plně lidská bispecifická protilátka na bázi imunoglobulinu G1 (IgG1) namířená proti receptorům pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor, EGF) a mezenchymálně-epidermální přechod (mesenchymal-epidermal transition, MET), vyrobená pomocí buněčné linie savců (Chinese Hamster Ovary [CHO]) s využitím technologie rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je bezbarvý až světle žlutý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Subkutánní forma přípravku Rybrewant je indikována:

- v kombinaci s lazertinibem jako první linie léčby dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR.
- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s aktivujícími inzerčními mutacemi v exonu 20 genu kódujícího EGFR po selhání léčby na bázi platiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu subkutánní formou přípravku Rybrevant má zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Před zahájením léčby subkutánní formou přípravku Rybrevant je nutno v nádorové tkáni nebo ve vzorku plasmy pomocí validované testovací metody stanovit stav mutace EGFR. Pokud se žádná mutace nedetekuje ve vzorku plasmy, je třeba testovat nádorovou tkáň, pokud je k dispozici v dostatečném množství a kvalitě, kvůli možnosti falešně negativních výsledků při použití testu z plasmy. Jakmile se stav mutace EGFR stanoví, testování se nemusí opakovat (viz bod 5.1).

Subkutánní formu přípravku Rybrevant má podávat zdravotnický pracovník s přístupem k odpovídající lékařské podpoře, aby bylo možné zvládnout reakce související s podáním, pokud se vyskytnou.

Dávkování

Ke snížení rizika reakcí souvisejících s podáním subkutánní formy přípravku Rybrevant má být podávána premedikace (viz „Úpravy dávky“ a „Doporučené souběžné léčivé přípravky“ níže).

Doporučená dávkování subkutánní formy přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem nebo v monoterapii na základě tělesné hmotnosti jsou uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené dávkování subkutánní formy přípravku Rybrevant

Výchozí tělesná hmotnost*	Doporučená dávka	Dávkovací schéma
Méně než 80 kg	1 600 mg	- Jednou týdně (celkem 4 dávky) od týdne 1 do týdne 4 - Každé 2 týdny počínaje týdnem 5
80 kg nebo vyšší	2 240 mg	- Jednou týdně (celkem 4 dávky) od týdne 1 do týdne 4 - Každé 2 týdny počínaje týdnem 5

* Při následných změnách tělesné hmotnosti není úprava dávky potřebná.

Při podávání subkutánní formy přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem se doporučuje Rybrevant podávat kdykoli po lazertinibu, pokud se podávají ve stejný den. Informace o doporučeném dávkování lazertinibu si přečtěte v bodu 4.2 Souhrnu údajů o přípravku pro lazertinib.

Délka léčby

Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni subkutánní formou přípravku Rybrevant až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Vynechaná dávka

Pokud se dávka subkutánní formy přípravku Rybrevant vynechá mezi týdny 1 až 4, má se podat do 24 hodin. Pokud se dávka subkutánní formy přípravku Rybrevant vynechá počínaje týdnem 5, má se podat do 7 dní. Jinak se vynechaná dávka nemá podávat a příští dávka se má podat podle obvyklého dávkovacího schématu.

Úpravy dávky

Dávkování má být přerušeno v případě nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4, dokud se nežádoucí účinek neupraví na stupeň ≤ 1 nebo k výchozí hodnotě. Pokud přerušení trvá 7 dní nebo méně, začněte znovu s aktuální dávkou. Pokud je přerušení delší než 7 dní, doporučuje se znovu začít se sníženou dávkou, jak

je uvedeno v tabulce 2. Viz také specifické úpravy dávky při specifických nežádoucích účincích pod tabulkou 2.

Pokud se přípravek podává v kombinaci s lazertinibem, přečtěte si informace o úpravách dávky v bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku pro lazertinib.

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky v případě nežádoucích účinků

Dávka*	Dávka po 1. přerušení v případě nežádoucího účinku	Dávka po 2. přerušení v případě nežádoucího účinku	Dávka po 3. přerušení v případě nežádoucího účinku
1 600 mg	1 050 mg	700 mg	Ukončení léčby subkutánní formou přípravku Rybrevant
2 240 mg	1 600 mg	1 050 mg	

* Dávka, při které se nežádoucí účinek objevil

Reakce související s podáním

Ke snížení rizika reakcí souvisejících s podáním subkutánní formy přípravku Rybrevant má být podána premedikace (viz „Doporučené souběžné léčivé přípravky“). Injekce se mají přerušit při prvních známkách reakcí souvisejících s podáním. Podle klinické indikace se mají podávat další podpůrné léčivé přípravky (např. další glukokortikoidy, antihistaminika, antipyretika a antiemetika) (viz bod 4.4).

- Stupeň 1 - 3 (lehký - těžký): Po odeznění příznaků obnovte podávání injekcí subkutánní formy přípravku Rybrevant. Při příští dávce se mají podávat souběžné léčivé přípravky, včetně dexamethasonu (20 mg) nebo jeho ekvivalentu (viz tabulka 3).
- Opakující se stupeň 3 nebo stupeň 4 (život ohrožující): Podávání přípravku Rybrevant trvale ukončete.

Žilní tromboembolické příhody (venous thromboembolic events, VTE) při souběžném podávání s lazertinibem

U pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem mají být při zahájení léčby podávána profylaktická antikoagulantia k prevenci VTE příhod. V souladu s klinickými pokyny musí pacienti dostávat profylaktické dávky buď přímo působícího perorálního antikoagulantia, nebo nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Použití antagonistů vitamínu K se nedoporučuje.

U VTE příhod spojených s klinickou nestabilitou (např. respirační selhání nebo srdeční dysfunkce) se mají oba léčivé přípravky vysadit, dokud pacient nebude klinicky stabilní. Poté lze oba léčivé přípravky znovu nasadit ve stejné dávce. Při recidivě, navzdory odpovídající léčbě antikoagulancii, je nutno léčbu přípravkem Rybrevant ukončit. Léčba lazertinibem může pokračovat ve stejné dávce (viz bod 4.4).

Reakce na kůži a nehtech

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby přípravkem Rybrevant a 2 měsíce po ní omezili pobyt na slunci. Na suché plochy se doporučuje použít zvláčňující krém bez obsahu alkoholu. Další informace o profylaxi reakcí na kůži a nehtech viz bod 4.4. Pokud se u pacienta objeví kožní reakce nebo reakce na nehtech stupně 1-2, je potřeba zahájit podpůrnou léčbu; pokud nedojde ke zlepšení po 2 týdnech, je při přetrvávající vyrážce stupně 2 potřeba zvážit snížení dávky (viz tabulka 2). Pokud se u pacienta objeví kožní reakce nebo reakce na nehtech stupně 3, je potřeba zahájit podpůrnou péči a zvážit přerušení podávání subkutánní formy přípravku Rybrevant, dokud se nežádoucí účinky nezlepší. Po odeznění reakce kůže nebo nehtů na stupeň ≤ 2 má být subkutánní forma přípravku Rybrevant znovu podávána ve snížené dávce. Pokud se u pacienta objeví kožní reakce stupně 4, trvale ukončete podávání přípravku Rybrevant (viz bod 4.4).

Intersticiální plicní procesy

Při podezření na intersticiální plicní procesy (*interstitial lung disease*, ILD) nebo nežádoucí účinky podobné ILD (pneumonitida) se má subkutánní forma přípravku Rybrevant vysadit. Pokud se u pacienta potvrdí ILD nebo nežádoucí účinky podobné ILD (např. pneumonitida), trvale ukončete podávání přípravku Rybrevant (viz bod 4.4).

Doporučené souběžné léčivé přípravky

Před zahajovací dávkou (týden 1, den 1) se mají podávat antihistaminika, antipyretika a glukokortikoidy ke snížení rizika reakcí souvisejících s podáním (viz tabulka 3). Při dalších dávkách je nutné podávat antihistaminika a antipyretika. Po delším vysazení dávek je také nutno znovu nasadit glukokortikoidy. Podle potřeby mají být podávána antiemetika.

Tabulka 3: Dávkovací schéma premedikací

Premedikace	Dávka	Cesta podání	Doporučené dávkovací okénko před podáním subkutánní formy přípravku Rybrevant
Antihistaminikum*	difenhydramin (25 až 50 mg) nebo jeho ekvivalent	intravenózní	15 až 30 minut
		perorální	30 až 60 minut
Antipyretikum*	paracetamol (650 až 1 000 mg) nebo jeho ekvivalent	intravenózní	15 až 30 minut
		perorální	30 až 60 minut
Glukokortikoid†	dexamethason (20 mg) nebo jeho ekvivalent	intravenózní	45 až 60 minut
		perorální	nejméně 60 minut
Glukokortikoid‡	dexamethason (10 mg) nebo jeho ekvivalent	intravenózní	45 až 60 minut
		perorální	60 až 90 minut

* Vyžadováno při všech dávkách.

† Vyžadováno při zahajovací dávce (týden 1, den 1) nebo při další dávce v případě výskytu reakce související s podáním.

‡ Při následujících dávkách volitelné.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Použití amivantamabu u pediatrické populace při léčbě NSCLC není relevantní.

Starší osoby

Není nutné upravovat dávkování (viz bod 4.8, bod 5.1 a bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné formální studie amivantamabu u pacientů s poruchou funkce ledvin. Na základě populačních farmakokinetických analýz (PK) není u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nutná žádná úprava dávky. Opatrnosti je třeba dbát u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, protože amivantamab nebyl u této populace pacientů studován (viz bod 5.2). Pokud je zahájena léčba, pacienti mají být sledováni z hlediska nežádoucích účinků s úpravou dávky podle výše uvedených doporučení.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné formální studie amivantamabu u pacientů s poruchou funkce jater. Na základě populačních analýz PK není u pacientů s lehkou poruchou funkce jater nutná žádná úprava dávky. Opatrnosti je třeba dbát u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater, protože amivantamab nebyl u této populace pacientů studován (viz bod 5.2). Pokud je zahájena léčba, pacienti mají být sledováni z hlediska nežádoucích účinků s úpravou dávky podle výše uvedených doporučení.

Způsob podání

Přípravek Rybrevant injekční roztok je určen pouze k subkutánnímu podání.

Subkutánní forma přípravku Rybrevant není určena k intravenóznímu podání a smí se podávat pouze subkutánní injekcí s použitím ve specifikovaných dávkách. Viz bod 6.6 ohledně pokynů k zacházení s léčivým přípravkem před jeho podáním.

Potřebný objem subkutánní formy přípravku Rybrevant podávejte injekcí do podkožní tkáně na břiše po dobu přibližně 5 minut. Do jiných částí těla nepodávejte, protože k dispozici nejsou žádné údaje.

Pokud pacient cítí bolest, podávání přerušte nebo zpomalte. Pokud se bolest přerušením nebo zpomalením rychlosti podávání nezmírní, lze k podání zbytku dávky zvolit druhé injekční místo na opačné straně břicha.

Při podávání subkutánní infuzní soupravou zajistěte, aby se infuzní soupravou podala celá dávka. K vypláchnutí zbývajících léčivého přípravku z hadičky lze použít roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Nepodávejte injekci do tetování nebo jizev ani do oblastí, kde je kůže zarudlá, s modřinami, citlivá, zatvrdlá, porušená, ani do 5 cm kolem periumbilikální oblasti. Při následujících injekcích se mají injekční místa střídat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce související s podáním

U pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant se vyskytly reakce související s podáním (viz bod 4.8).

Před zahajovací dávkou (týden 1, den 1) se mají podávat antihistaminika, antipyretika a glukokortikoidy ke snížení rizika reakcí souvisejících s podáním. Při dalších dávkách je nutné podávat antihistaminika a antipyretika.

Pacienti mají být léčeni v prostředí s odpovídající lékařskou podporou pro léčbu reakcí souvisejících s podáním. Při prvních známkách reakcí souvisejících s podáním jakékoli závažnosti se má podávání injekcí přerušit, pokud probíhá, a podle klinické indikace se mají podat léčivé přípravky určené k podání

po injekci. Poté, co příznaky vymizí, se má injekce obnovit. Při reakcích souvisejících s podáním stupně 4 nebo při opakujících se reakcích souvisejících s podáním stupně 3 se podávání přípravku Rybrevant musí trvale ukončit (viz bod 4.2).

Intersticiální plicní procesy

U pacientů léčených amivantamabem byly hlášeny intersticiální plicní procesy (*interstitial lung disease*, ILD) nebo nežádoucí účinky podobné ILD (např. pneumonitida), včetně fatálních příhod (viz bod 4.8). U pacientů se mají sledovat příznaky naznačující ILD/pneumonitidu (např. dušnost, kašel, horečka). Pokud se objeví příznaky, léčba přípravkem Rybrevant má být přerušena až do vyšetření těchto příznaků. Má být vyhodnoceno podezření na ILD nebo na nežádoucí účinky podobné ILD a podle potřeby má být zahájena vhodná léčba. U pacientů s potvrzenou ILD nebo nežádoucími účinky podobnými ILD je třeba léčbu přípravkem Rybrevant trvale ukončit (viz bod 4.2).

Žilní tromboembolické příhody (VTE) při souběžném užívání s lazertinibem

U pacientů léčených amivantamabem v kombinaci s lazertinibem byly hlášeny žilní tromboembolické příhody, včetně hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) (viz bod 4.8). U intravenózní formy amivantamabu byly pozorovány fatální příhody.

V souladu s klinickými pokyny musí pacienti dostávat profylaktické dávky buď přímo působícího perorálního antikoagulancia, nebo nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Použití antagonistů vitamínu K se nedoporučuje.

Známky a příznaky VTE příhod se mají monitorovat. Pacienti s VTE příhodami se mají léčit antikoagulancii podle klinické indikace. U VTE příhod spojených s klinickou nestabilitou se má léčba vysadit, dokud pacient nebude klinicky stabilní. Poté lze oba léčivé přípravky znovu nasadit ve stejné dávce.

Při recidivě, navzdory odpovídající léčbě antikoagulancii, se má léčba přípravkem Rybrevant ukončit. Léčba lazertinibem může pokračovat ve stejné dávce (viz bod 4.2).

Reakce na kůži a nehtech

U pacientů léčených amivantamabem se vyskytla vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy), pruritus a suchá kůže (viz bod 4.8). Pacienty je třeba poučit, aby během léčby přípravkem Rybrevant a po dobu 2 měsíců po ní omezili pobyt na slunci. Doporučuje se ochranný oděv a používání opalovacího krému s ochranou před širokým spektrem UVA/UVB. Na suchá místa se doporučuje použít zvláčňující krém bez obsahu alkoholu. K prevenci vyrážky se má zvážit profylaktický přístup. To zahrnuje profylaktickou léčbu perorálním antibiotikem (např. doxycyklin nebo minocyklin, 100 mg dvakrát denně) od 1. dne léčby po dobu prvních 12 týdnů léčby, a po ukončení perorální antibiotické terapie lokální antibiotický roztok na pokožku hlavy (např. 1% klindamycin) po dobu dalších 9 měsíců léčby. Od 1. dne léčby a dále po dobu prvních 12 týdnů léčby je třeba zvážit používání nekomedogenního hydratačního krému na obličej a celé tělo (kromě pokožky hlavy) a roztoku chlorhexidinu k omývání rukou a nohou.

Doporučuje se, aby v době zahájení léčby byly k dispozici recepty na topická a/nebo perorální antibiotika a topické kortikosteroidy k minimalizaci jakéhokoli zpoždění reaktivní léčby, pokud by se navzdory profylaktické léčbě objevila vyrážka. Pokud se kožní reakce objeví, mají být podány topické kortikosteroidy a topická a/nebo perorální antibiotika. U příhod stupně 3 nebo špatně snášených příhod stupně 2 se mají také podávat systémová antibiotika a perorální steroidy. Pacienti se závažnou vyrážkou, která má atypický vzhled nebo místa výskytu, nebo se nezlepší do 2 týdnů, mají být neprodleně odesláni k dermatologovi. V závislosti na závažnosti stavu má být dávka přípravku Rybrevant snížena, případně jeho podávání přerušeno nebo trvale ukončeno (viz bod 4.2).

Byla hlášena toxická epidermální nekrolýza (TEN). Pokud se potvrdí TEN, léčba tímto přípravkem se má ukončit.

Poruchy oka

U pacientů léčených amivantamabem se vyskytly poruchy oka, včetně keratitidy (viz bod 4.8). Pacienti se zhoršujícími se očními příznaky mají být neprodleně odesláni k oftalmologovi a mají přerušit používání kontaktních čoček až do vyhodnocení příznaků. Ohledně úpravy dávky při poruchách oka stupně 3 nebo 4 viz bod 4.2.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“ (viz bod 6.6).

Obsah polysorbátu

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80 v jednom ml, což odpovídá 6 mg v 10ml injekční lahvičce nebo 8,4 mg ve 14ml injekční lahvičce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí. Vzhledem k tomu, že se jedná o monoklonální protilátku IgG1, je nepravděpodobné, že by se intaktní amivantamab vylučoval ledvinami a byl metabolizován jaterními enzymy. Proto se neočekává, že by změny v enzymech metabolizujících léčiva ovlivnily eliminaci amivantamabu. Vzhledem k vysoké afinitě k jedinečnému epitopu na EGFR a MET se nepředpokládá, že by amivantamab měnil enzymy metabolizující léčiva.

Vakcíny

Ohledně účinnosti a bezpečnosti očkování u pacientů používajících amivantamab nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Během doby, kdy pacienti používají amivantamab, se vyhněte používání živých nebo atenuovaných vakcín.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby amivantamabem a ještě 3 měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje pro posouzení rizika používání amivantamabu během těhotenství. Nebyly provedeny žádné reprodukční studie na zvířatech, které by informovaly o riziku spojeném s léčivem. Podávání molekul inhibitorů EGFR a MET březím zvířatům vedlo ke zvýšenému výskytu poruch embryonálního vývoje, embryonální letalitě a potratům. Na základě mechanismu účinku a nálezů na zvířecích modelech by proto amivantamab mohl při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu. Amivantamab nesmí být podáván během těhotenství, pokud se přínos léčby pro ženu nepovažuje za převažující nad možnými riziky pro plod. Pokud pacientka během používání tohoto léčivého přípravku otěhotní, musí být informována o možném riziku pro plod (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se amivantamab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že lidské IgG se během prvních několika dní po porodu vylučují do mateřského mléka, brzy poté jejich koncentrace klesají na nízkou hladinu. Během tohoto krátkého poporodního období nelze riziko pro kojence vyloučit, i když je pravděpodobné, že IgG se v trávicím traktu kojence degradují a neabsorbují. Je nutno se rozhodnout,

zda přerušit kojení nebo vysadit/odložit léčbu amivantamabem, přičemž se vezme v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Ohledně účinku amivantamabu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici žádné údaje. Účinky na samčí a samičí fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Rybrevant může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Viz bod 4.8 (např. závratě, únava, porucha zraku). Pokud se u pacientů vyskytnou příznaky související s léčbou, včetně nežádoucích účinků ovlivňujících zrak, které mají dopad na jejich schopnost soustředit se a reagovat, doporučuje se, aby pacienti neřídili a neobsluhovali stroje, dokud tento účinek neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Přípravek Rybrevant v monoterapii

V souboru dat intravenózní formy přípravku Rybrevant v monoterapii (n = 380) byly nejčastějšími nežádoucími účinky ve všech stupních vyrážka (76 %), reakce související s infuzí (67 %), toxické změny na nehtech (47 %), hypalbuminémie (31 %), edém (26 %), únava (26 %), stomatitida (24 %), nauzea (23 %) a zácpa (23 %). Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly ILD (1,3 %), reakci související s infuzí (*infusion-related reaction*, IRR) (1,1 %) a vyrážku (1,1 %). Z důvodu nežádoucích účinků ukončila léčbu přípravkem Rybrevant tři procenta pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení léčby, byly IRR (1,1 %), ILD (0,5 %) a toxické změny na nehtech (0,5 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 4 shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů léčených přípravkem Rybrevant v monoterapii.

Údaje odrážejí expozici intravenózní formou přípravku Rybrevant u 380 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po selhání chemoterapie na bázi platiny. Pacienti dostávali amivantamab v dávce 1 050 mg (pacienti < 80 kg) nebo 1 400 mg (pacienti ≥ 80 kg). Medián expozice amivantamabu byl 4,1 měsíce (rozsah: 0,0 až 39,7 měsíce).

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány takto: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000); a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Rybrevant v monoterapii (n=380)

Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence	Jakýkoli stupeň (%)	Stupeň 3 - 4 (%)
Poruchy metabolismu a výživy			
Hypalbuminémie* (viz bod 5.1)	Velmi časté	31	2 [†]
Snížená chuť k jídlu		16	0,5 [†]
Hypokalcémie		10	0,3 [†]

Hypokalemie	Časté	9	2
Hypomagnesemie		8	0
Poruchy nervového systému			
Závratě*	Velmi časté	13	0,3 [†]
Poruchy oka			
Porucha zraku*	Časté	3	0
Růst řas*		1	0
Jiné poruchy oka*		6	0
Keratitida	Méně časté	0,5	0
Uveitida		0,3	0
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Intersticiální plicní procesy*	Časté	3	0,5 [†]
Gastrointestinální poruchy			
Průjem	Velmi časté	11	2 [†]
Stomatitida*		24	0,5 [†]
Nauzea		23	0,5 [†]
Zácpa		23	0
Zvracení		12	0,5 [†]
Bolest břicha*	Časté	9	0,8 [†]
Hemoroidy		3,7	0
Poruchy jater a žlučových cest			
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Velmi časté	15	2
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy		13	1
Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi		12	0,5 [†]
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Vyrážka*	Velmi časté	76	3 [†]
Toxické změny na nehtech*		47	2 [†]
Suchá kůže*		19	0
Pruritus		18	0
Toxická epidermální nekrolýza	Méně časté	0,3	0,3 [†]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Myalgie	Velmi časté	11	0,3 [†]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Edém*	Velmi časté	26	0,8 [†]
Únava*		26	0,8 [†]
Pyrexie		11	0
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Reakce související s infuzí	Velmi časté	67	2

* Skupinové pojmy

† Pouze příhody stupně 3

Rybreval v kombinaci s lazertinibem

Celkově byl bezpečnostní profil subkutánní formy přípravku Rybreval konzistentní se zavedeným bezpečnostním profilem intravenózní formy přípravku Rybreval s nižší incidencí reakcí souvisejících s podáním a VTE pozorovaných u subkutánní formy v porovnání s intravenózní formou.

V datovém souboru k přípravku Rybreval (buď intravenózní, nebo subkutánní forma) v kombinaci s lazertinibem (n=752) byly nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně (≥ 20 % pacientů) vyrážka (87 %), toxické změny na nehtech (67 %), hypalbuminemie (48 %), hepatotoxicita (43 %),

stomatitida (43 %), edém (42 %), únava (35 %), parestezie (29 %), zácpa (26 %), průjem (26 %), suchá kůže (25 %), snížení chuti k jídlu (24 %), nauzea (24 %) a svědění (23 %).

Klinicky relevantní rozdíly mezi intravenózní a subkutánní formou, pokud se podávají v kombinaci s lazertinibem, byly pozorovány u reakcí souvisejících s podáním (63 % u intravenózní vs. 14 % u subkutánní) a VTE (37 % u intravenózní vs. 11 % u subkutánní).

Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 14 % pacientů, kteří dostávali subkutánní formu přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem, včetně ILD (4,2 %), VTE (2,7 %), hepatotoxicity (2,1 %) a únavy (1,5 %). Sedm procent pacientů subkutánní formu přípravku Rybrevant kvůli nežádoucím účinkům vysadilo. U pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem byly nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně (≥ 1 % pacientů) vedoucími k vysazení subkutánní formy přípravku Rybrevant ILD (3,6 %) a vyrážka (1,5 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 5 shrnuje nežádoucí účinky přípravku Rybrevant (buď intravenózní, nebo subkutánní forma) při podávání v kombinaci s lazertinibem.

Níže uvedené bezpečnostní údaje odrážejí expozici přípravku Rybrevant (buď intravenózní, nebo subkutánní forma) v kombinaci s lazertinibem u 752 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, včetně 421 pacientů ve studii MARIPOSA, 125 pacientů v kohortách 1 a 6 ve studii PALOMA-2 a 206 pacientů v rameni léčeném subkutánně ve studii PALOMA-3. Pacienti dostávali přípravek Rybrevant (buď intravenózní, nebo subkutánní forma) do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Medián doby trvání léčby amivantamabem celkově jak u intravenózní, tak u subkutánní formy byl 9,9 měsíce (rozmezí: 0,1 až 31,4 měsíce). Medián doby trvání léčby subkutánní formou byl 5,7 měsíce (rozmezí: 0,1 až 13,2 měsíce), zatímco medián doby trvání léčby intravenózní formou byl 18,5 měsíce (rozmezí: 0,2 až 31,4 měsíce).

Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

Tabulka 5: Nežádoucí účinky přípravku Rybrevant (buď intravenózní, nebo subkutánní forma) při podávání v kombinaci s lazertinibem (n=752)

při podávání v kombinaci s kazeinovým (n = 752)			
Třídy orgánových systémů Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence	Jakýkoli stupeň (%)	Stupeň 3 - 4 (%)
Poruchy metabolismu a výživy			
Hypalbuminémie*	Velmi časté	48	4,5
Snížená chuť k jídlu		24	0,8
Hypokalcémie		19	1,2
Hypokalemie		13	2,7
Hypomagnezémie	Časté	6	0
Poruchy nervového systému			
Parestesie*, ^a	Velmi časté	29	1,3
Závratě*		12	0
Poruchy oka			
Jiné poruchy oka*	Velmi časté	19	0,5
Zhoršené vidění*	Časté	3,6	0
Keratitida		1,7	0,3

Růst řas*		1,7	0
Cévní poruchy			
Žilní tromboembolismus			
Intravenózní amivantamab* ^b	Velmi časté	37	11
Subkutánní amivantamab* ^c	Velmi časté	11	0,9
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Interscitiální plicní procesy*	Časté	3,6	1,7
Gastrointestinální poruchy			
Stomatitida*	Velmi časté	43	2,0
Zácpa		26	0
Průjem		26	1,7
Nauzea		24	0,8
Zvracení		15	0,5
Bolest břicha*		10	0,1
Hemoroidy	Časté	8	0,1
Poruchy jater a žlučových cest			
Hepatotoxicita*	Velmi časté	43	7
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Vyrážka*	Velmi časté	87	23
Toxické změny na nehtech*		67	8
Suchá kůže*		25	0,7
Pruritus		23	0,3
Syndrom palmoplantární erytrodysestesie	Časté	3,9	0,1
Kopřivka		1,6	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Myalgie	Velmi časté	15	0,5
Svalové spasmy		13	0,4
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Edém*	Velmi časté	42	2,7
Únava*		35	3,5
Pyrexie		11	0
Reakce v místě injekce* ^{c, d}	Časté	8	0
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Reakce související s infuzí/podáním			
Intravenózní amivantamab ^{b, e}	Velmi časté	63	6
Subkutánní amivantamab ^{c, f}	Velmi časté	14	0,3

* Skupinové pojmy.

^a Platí pouze pro lazertinib.

^b Frekvence je založena pouze na studii intravenózního amivantamabu (MARIPOSA [n=421]).

^c Frekvence je založena pouze na studiích subkutánního amivantamabu (kohorty 1 a 6 studie PALOMA-2 [n=125] a subkutánním rameni studie PALOMA-3 [n=206]).

^d Reakce v místě injekce jsou lokální známky a příznaky spojené se subkutánním způsobem podání.

^e Reakce související s infuzí jsou systémové známky a příznaky spojené s intravenózní infuzí amivantamabu.

^f Reakce související s podáním jsou systémové známky a příznaky spojené se subkutánním podáním amivantamabu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s podáním

Celkově se reakce související s podáním objevily u 14 % pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem. Ve studii PALOMA-3 byly reakce související s podáním hlášeny

u 13 % pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem v porovnání se 66 % při léčbě intravenózní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem. Nejčastější známky a příznaky reakcí souvisejících s podáním zahrnují dušnost, návaly horka, horečku, zimnici, nauzeu a nepříjemné pocity na hrudi. Medián času do nástupu první reakce související s podáním byl 2,1 hodiny (rozmezí: 0,0 až 176,5 hodiny). Většina reakcí souvisejících s podáním (98 %) byla stupně závažnosti 1 nebo 2.

Reakce v místě injekce

Celkově se reakce v místě injekce objevily u 8 % pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem. Všechny reakce v místě injekce byly závažnosti 1 nebo 2. Nejčastějším příznakem reakce v místě injekce byl erytém.

Intersticiální plicní procesy

Při použití amivantamabu i jiných inhibitorů EGFR byly hlášeny intersticiální plicní procesy (ILD) nebo nežádoucí účinky podobné ILD. ILD bylo hlášeno u 3,6 % pacientů léčených přípravkem Rybrevant (buď intravenózní, nebo subkutánní forma) v kombinaci s lazertinibem, včetně 2 (0,3 %) pacientů s fatální reakcí. Pacienti s ILD v anamnéze, včetně léky navozené ILD nebo radiační pneumonitidy, byli z účasti ve studiích PALOMA-2 a PALOMA-3 vyloučeni.

Žilní tromboembolické příhody (VTE) při souběžném používání s lazertinibem

U 11 % pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem ve studiích PALOMA-2 a PALOMA-3 byly hlášeny příhody VTE, včetně hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). Většina případů byla stupně 1 nebo 2, přičemž příhody stupně 3 se objevily u 3 (0,9 %) pacientů. Navíc 269 (81 %) z těchto 331 pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant užívalo během prvních čtyř měsíců hodnocené terapie profylaktická antikoagulancia s přímým perorálním antikoagulanciem nebo nízkomolekulárním heparinem. Ve studii PALOMA-3 byla incidence reakcí VTE 9 % u pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem v porovnání se 13 % při léčbě intravenózní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem s podobnou mírou používání profylaktických antikoagulancií v obou léčebných ramenech (80 % v subkutánním rameni vs. 81 % v intravenózním rameni). U pacientů, kteří nedostávali profylaktická antikoagulancia, byla celková incidence VTE 17 % u pacientů léčených subkutánní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem, kdy všechny hlášené reakce VTE byly stupně 1-2, přičemž závažné reakce VTE byly hlášeny u 4,8 % těchto pacientů, v porovnání s celkovou incidencí 23 % u pacientů léčených intravenózní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem, kdy reakce VTE stupně 3 byly hlášeny u 10 % a závažné reakce VTE u 8 % těchto pacientů.

Reakce na kůži a nehtech

U pacientů léčených přípravkem Rybrevant (buď intravenózní, nebo subkutánní forma) v kombinaci s lazertinibem se vyskytla vyrážka (včetně akneiformní dermatitidy), pruritus a suchá kůže. Vyrážka se objevila u 87 % pacientů, k vysazení přípravku Rybrevant vedla u 0,7 % pacientů. Většina případů byla stupně 1 nebo 2, přičemž reakce stupně 3 se objevily u 23 % pacientů a stupně 4 u 0,1 % pacientů.

Poruchy oka

U pacientů léčených přípravkem Rybrevant (buď intravenózní, nebo subkutánní forma) se objevily poruchy oka, včetně keratitidy (1,7 %). Další hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly růst řas, zhoršené vidění a další poruchy oka.

Zvláštní populace

Starší osoby

Ohledně amivantamabu u pacientů ve věku 75 let nebo starších jsou k dispozici jen omezené klinické údaje (viz bod 5.1). Mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a pacienty ve věku < 65 let nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

O předávkování subkutánní formou přípravku Rybrevant nejsou žádné informace, přičemž na předávkování žádné specifické antidotum neexistuje. V případě předávkování musí být léčba přípravkem Rybrevant ukončena, pacient má být sledován kvůli jakýmkoli známám nebo příznakům nežádoucích příhod a mají být okamžitě zavedena vhodná obecná podpůrná opatření, dokud se klinická toxicita nesníží nebo neodezní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: monoklonální protilátky a konjugáty léčiv s protilátkami, ATC kód: L01FX18.

Subkutánní forma přípravku Rybrevant obsahuje rekombinantní lidskou hyaluronidázu (rHuPH20). rHuPH20 lokálně a přechodně degraduje hyaluronan ((HA), což je přirozeně se vyskytující glykoaminoglykan nacházející se v celém těle) v extracelulární matrix subkutánního prostoru, kdy štěpí vazbu mezi dvěma cukry (N-acetylglukosamin a kyselina glukuronová), které tvoří HA.

Mechanismus účinku

Amivantamab je plně lidská bispecifická protilátka proti EGFR-MET na bázi IgG1 s nízkým obsahem fukózy a s imunitní aktivitou zaměřenou na nádory s aktivujícími mutacemi genu receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR), jako jsou delece v exonu 19, substituce L858R v exonu 21 a inzerční mutace v exonu 20. Amivantamab se váže na extracelulární domény EGFR a MET.

Amivantamab narušuje signalizační dráhy EGFR a MET tím, že blokuje vazbu ligandu a zesiluje degradaci EGFR a MET, čímž zabraňuje růstu a progresi nádoru. Přítomnost EGFR a MET na povrchu nádorových buněk také umožňuje, aby tyto buňky byly cíleně ničeny imunitními efektorovými buňkami (jako jsou NK buňky a makrofágy), prostřednictvím buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (ADCC) a trogocytózy.

Farmakodynamické účinky

Po první plné dávce subkutánní formy přípravku Rybrevant se po dobu trvání léčby u všech studovaných dávek průměrné sérové koncentrace EGFR a MET podstatně snížily a zůstaly suprimované.

Albumin

Subkutánní forma přípravku Rybrevant snižovala koncentraci albuminu v séru, což je farmakodynamický účinek inhibice MET, typicky během prvních 8 týdnů (viz bod 4.8); poté se koncentrace albuminu na zbytek léčby amivantamabem stabilizovala.

Klinické zkušenosti se subkutánní formou přípravku Rybrevant

Účinnost subkutánní formy přípravku Rybrevant u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s mutovaným genem kódujícím EGFR je založena na dosažení noninferiorní farmakokinetické expozice intravenóznímu amivantamabu ve studii noninferiority PALOMA-3 (viz bod 5.2). Tato studie prokázala noninferiorní účinnost subkutánního vůči intravenóznímu amivantamabu podávanému v kombinaci s lazertinibem u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s mutovaným genem kódujícím EGFR, jejichž choroba progredovala během léčby osimertinibem a na platině založené chemoterapii nebo po ní.

Klinické zkušenosti s intravenózní formou přípravku Rybrevant

Dosud neléčený NSCLC s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR (MARIPOSA)

NSC3003 (MARIPOSA) je randomizovaná, otevřená, aktivním komparátorem kontrolovaná multicentrická studie fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost intravenózní formy přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem v porovnání s osimertinibem v monoterapii v první linii léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s mutací EGFR, kteří nejsou vhodní ke kurativní terapii. Bylo požadováno, aby vzorky od pacientů měly jednu ze dvou častých mutací genu kódujícího EGFR (delece v exonu 19 nebo substituční mutace L858R v exonu 21) podle zjištění lokálními testováními. Ke zjišťování stavu delece v exonu 19 a/nebo substituční mutace L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR byly u všech pacientů testovány vzorky nádorové tkáně (94 %) a/nebo plasmy (6 %) pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) u 65 % pacientů a sekvenování nové generace (NGS) u 35 % pacientů

Celkem bylo randomizováno 1 074 pacientů (2:2:1) do skupiny léčené intravenózní formou přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem, do skupiny léčené osimertinibem v monoterapii nebo do skupiny léčené lazertinibem v monoterapii do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Intravenózní forma přípravku Rybrevant se podávala intravenózně v dávce 1 050 mg (u pacientů < 80 kg) nebo 1 400 mg (u pacientů ≥ 80 kg) jednou týdně po dobu 4 týdnů, poté od 5. týdne každé 2 týdny. Lazertinib se podával v dávce 240 mg perorálně jednou denně. Osimertinib se podával v dávce 80 mg perorálně jednou denně. Randomizace byla stratifikována podle typu mutace genu kódujícího EGFR (delece v exonu 19 nebo L858R v exonu 21), rasy (asijská nebo neasijská) a mozkových metastáz v anamnéze (ano nebo ne).

Výchozí demografie a charakteristiky onemocnění byly mezi léčebnými rameny vyvážené. Medián věku byl 63 (rozmezí: 25 až 88) let, přičemž 45 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let; 62 % byly ženy a 59 % byli Asijci a 38 % byli běloši. Výchozí výkonnostní stav dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) byl 0 (34 %) nebo 1 (66 %); 69 % pacientů nikdy nekouřilo; 41 % mělo předtím mozkové metastázy a 90 % mělo při prvotní diagnóze nádorové onemocnění ve stadiu IV. Pokud jde o stav mutace genu kódujícího EGFR, 60 % byly delece v exonu 19 a 40 % byly substituční mutace L858R v exonu 21.

U intravenózní formy přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení přežití bez progresce onemocnění (PFS) podle hodnocení BICR.

Závěrečná analýza OS prokázala statisticky významné zlepšení OS u přípravku Rybrevant v kombinaci s lazertinibem v porovnání s osimertinibem (viz tabulka 6 a obrázek 2).

Tabulka 6: Výsledky účinnosti ve studii MARIPOSA

	Intravenózní forma přípravku Rybrevant + lazertinib (n = 429)	Osimertinib (n = 429)
Přežití bez progresse onemocnění (PFS) ^a		
Počet příhod	192 (45 %)	252 (59 %)
Medián, měsíce (95% CI)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
Poměr rizik (95% CI);p-hodnota	0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002	
Celkové přežití (OS)		
Počet příhod	173 (40 %)	217 (51 %)
Medián, měsíce (95% CI)	NE (42,9; NE)	36,7 (33,4; 41,0)
Poměr rizik (95% CI); p-hodnota	0,75 (0,61; 0,92); p = 0048	
Míra objektivní odpovědi (ORR) ^{a,b}		
ORR % (95% CI)	80 % (76 %, 84 %)	77 % (72 %, 81 %)
Trvání odpovědi (DOR) ^{a,b}		
Medián (95% CI), měsíce	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

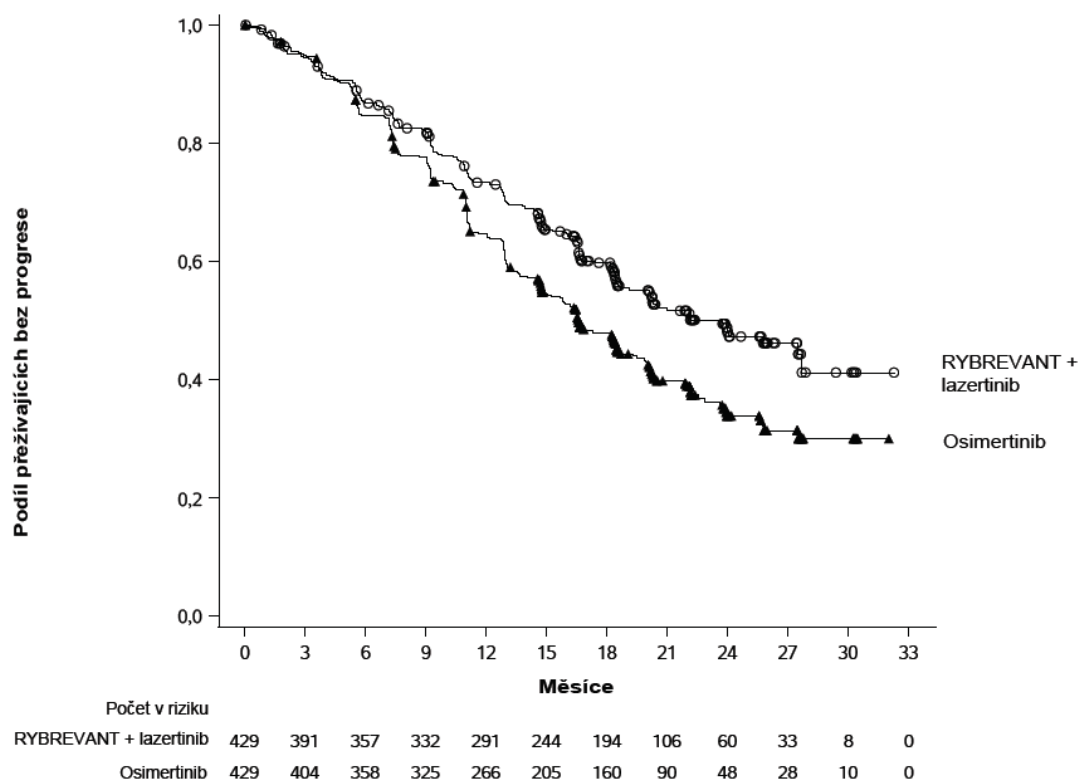
BICR = zaslepené nezávislé centrální hodnocení; CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout.

Výsledky PFS jsou k uzávěrce údajů 11. srpna 2023 s mediánem sledování 22,0 měsíce. Výsledky DOR a ORR jsou k uzávěrce údajů 13. května 2024 s mediánem sledování 31,3 měsíce. Výsledky OS jsou k uzávěrce údajů 4. prosince 2024 s mediánem sledování 37,8 měsíce.

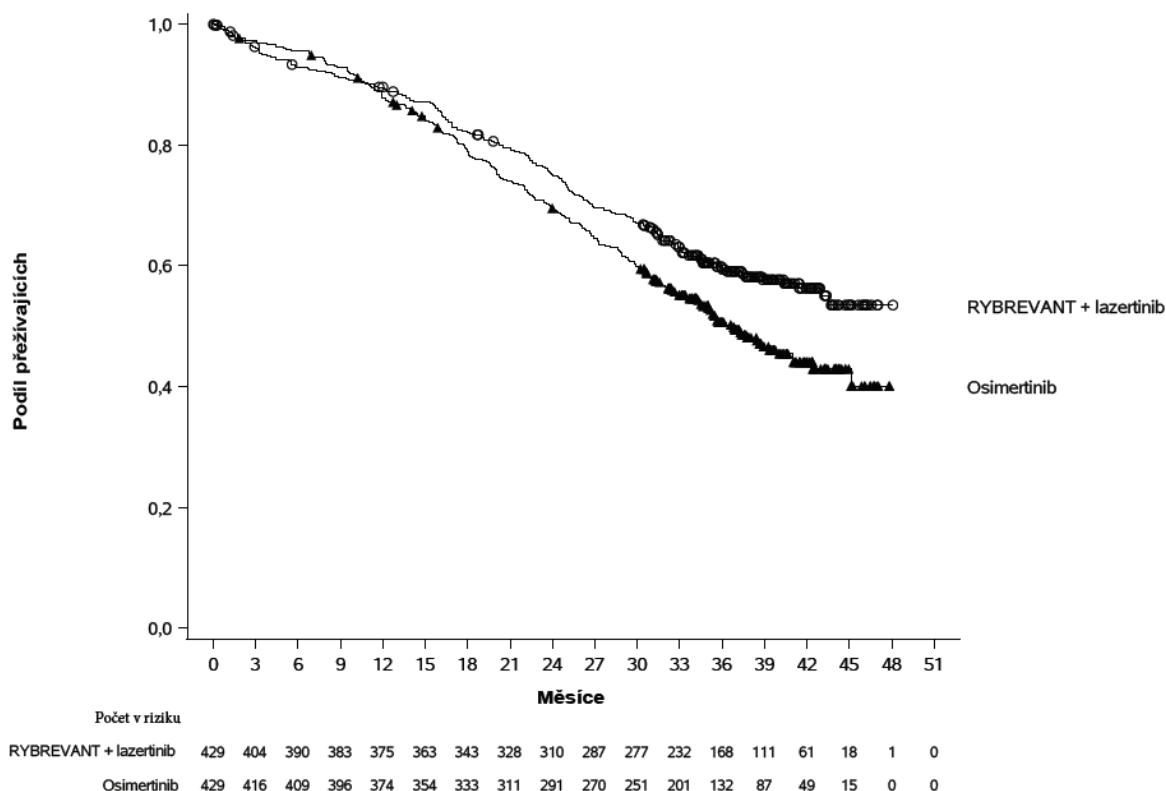
^a BICR podle RECIST v1.1.

^b Na základě potvrzených respondérů.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka PFS u dosud neléčených pacientů s NSCLC podle hodnocení BICR



Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka OS u dosud neléčených pacientů s NSCLC



Ve studii MARIPOSA byly intrakraniální ORR a DOR podle BICR předem specifikovanými kritérii hodnocení. U podsouboru pacientů s intrakraniálními lézemi při zahájení se u kombinace intravenózní formy přípravku Rybrevant a lazertinibu prokázalo podobné intrakraniální ORR jako u kontroly. Podle protokolu bylo u všech pacientů ve studii MARIPOSA provedeno sériové MR mozku s cílem vyšetřit intrakraniální odpověď a trvání. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 7: Intrakraniální ORR a DOR podle hodnocení BICR u subjektů s intrakraniálními lézemi při zahájení - MARIPOSA

	Intravenózní forma přípravku Rybrevant + lazertinib (n = 180)	Osimertinib (n = 186)
Vyhodnocení odpovědi intrakraniálního nádoru		
Intrakraniální ORR (CR+PR), % (95% CI)	78 % (71 %, 84 %)	77 % (71 %, 83 %)
Kompletní odpověď	64 %	59 %
Intrakraniální DOR		
Počet respondérů	140	144
Medián, měsíce (95% CI)	35,0 (20,4; NE)	25,1 (22,1; 31,2)

CI = interval spolehlivosti

NE = nelze odhadnout

Výsledky intrakraniálního ORR a DOR jsou k uzávěrce údajů 4. prosince 2024 s mediánem sledování 37,8 měsíce.

Dříve léčený nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s inzerčními mutacemi v exonu 20 (CHRYSLIS)

CHRYSLIS je multicentrická, otevřená multikohortová studie prováděná za účelem posouzení bezpečnosti a účinnosti intravenózní formy přípravku Rybrevant u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC. Účinnost byla hodnocena u 114 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC, kteří měli inzerční mutace v exonu 20 genu kódujícího EGFR, jejichž onemocnění progredovalo v průběhu chemoterapie na bázi platiny nebo po ní, a u nichž byl medián sledování 12,5 měsíce. Vzorky nádorové tkáně (93 %) a/nebo plazmy (10 %) od všech pacientů byly lokálně testovány za účelem stanovení stavu inzerčních mutací v exonu 20 genu kódujícího EGFR pomocí sekvenování nové generace (NGS) u 46 % pacientů a/nebo pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) u 41 % pacientů; u 4 % pacientů nebyla metoda testování specifikována. Pacienti s neléčenými mozgovými metastázami nebo s anamnézou ILD vyžadující léčbu steroidy s prodlouženým účinkem nebo jinými imunosupresivy v posledních 2 letech nebyli do této studie zařazeni. Intravenózní forma přípravku Rybrevant byla podávána intravenózně v dávce 1 050 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 80 kg nebo v dávce 1 400 mg u pacientů ≥ 80 kg jednou týdně po dobu 4 týdnů, pak každé 2 týdny počínaje týdnem 5 do ztráty klinického přínosu nebo do nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem účinnosti byl zkoušejícím hodnocený celkový výskyt odpovědi (ORR), definovaný jako potvrzená kompletní odpověď (CR, *complete response*) nebo částečná odpověď (PR, *partial response*) na základě RECIST v1.1. Primární cílový parametr byl navíc hodnocen nezávislou centrální revizní komisí (BICR). Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly trvání odpovědi (DOR).

Medián věku byl 62 let (rozmezí: 36-84) let, z toho 41 % pacientů ≥ 65 let; 61 % tvořily ženy, 52 % Asijci a 37 % běloši. Medián počtu předchozích terapií byl 2 (rozmezí: 1 až 7 terapií). Na začátku léčby mělo 29 % pacientů výkonnostní stav 0 podle ECOG a 70 % pacientů mělo výkonnostní stav 1 podle ECOG; 57 % pacientů nikdy nekouřilo; 100 % pacientů mělo karcinom ve stadiu IV a 25 % pacientů bylo v minulosti léčeno kvůli mozgovým metastázám. Inzerce v exonu 20 genu kódujícího EGFR byly pozorovány na 8 různých místech; nejčastěji byly inzerce pozorovány na pozicích A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) a N771 (11 %).

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8: Výsledky účinnosti ve studii CHRYSLIS

	Hodnocení zkoušejícího (n = 114)
Celkový výskyt odpovědi^{a,b} (95% CI)	37 % (28 %; 46 %)
Úplná odpověď	0 %
Částečná odpověď	37 %
Trvání odpovědi	
Medián ^c (95% CI), měsíce	12,5 (6,5; 16,1)
Pacienti s DOR ≥ 6 měsíců	64 %

CI = Interval spolehlivosti

^a Potvrzená odpověď

^b Výsledky ORR a DOR hodnocené zkoušejícím byly konzistentní s výsledky hlášenými podle hodnocení BICR; ORR podle hodnocení BICR bylo 43 % (34 %, 53 %), s 3% výskytem CR a 40% výskytem PR, medián DOR podle hodnocení BICR byl 10,8 měsíce (95% CI: 6,9; 15,0), přičemž pacientů s DOR ≥ 6 měsíců dle hodnocení BICR bylo 55 %.

^c Na základě Kaplanova-Meierova odhadu.

Protinádorová aktivita byla pozorována u všech studovaných subtypů mutací.

Imunogenita

Po léčbě subkutánní formou přípravku Rybrevant byly méně často detekovány protilátky proti léčivu (anti-drug antibodies, ADA). Nebyl pozorován žádný vliv ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost. Ze 389 účastníků, kteří dostávali subkutánní formu přípravku Rybrevant v monoterapii nebo jako součást kombinované terapie, bylo 37 účastníků (10 %) pozitivních na protilátku proti rHuPH20 vznikající při léčbě. Imunogenita vůči rHuPH20 pozorovaná u těchto účastníků neměla na farmakokinetiku amivantamabu vliv.

Starší osoby

Mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a pacienty ve věku < 65 let nebyly v účinnosti pozorovány žádné celkové rozdíly.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rybrevant u všech podskupin pediatrické populace s NSCLC (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání je geometrický průměr (%CV) biologické dostupnosti amivantamabu 66,6 % (14,9 %) s mediánem času do dosažení maximální koncentrace 3 dny, založeno na individuálních odhadech farmakokinetických parametrů amivantamabu u účastníků se subkutánním podáváním v populační farmakokinetické analýze.

U subkutánního dávkovacího režimu každé 2 týdny byl geometrický průměr (%CV) nejnižších minimálních koncentrací amivantamabu po 4. dávce podávané každý týden 335 $\mu\text{g/ml}$ (32,7 %). Průměrná hodnota $\text{AUC}_{1\text{týden}}$ se od 1. dávky do 1. dne 2. cyklu zvýšila 3,5násobně. Nejnižší minimální koncentrace amivantamabu po subkutánním podávání v monoterapii a v kombinaci s lazertinibem se obvykle pozoruje na konci týdenního podávání (2. cyklus 1. den). Rovnovážné koncentrace amivantamabu se dosáhne přibližně ve 13. týdnu. Geometrický průměr (%CV) minimálních rovnovážných koncentrací amivantamabu ve 4. cyklu 1. den byl 206 $\mu\text{g/ml}$ (39,1 %).

Tabulka 9 uvádí pozorované geometrické průměry (%CV) nejnižších minimálních koncentrací (2. cyklus 1. den $C_{\min}$) a plochu pod křivkou průběhu koncentrace v čase ($\text{AUC}_{\text{den } 1-15}$) ve 2. cyklu po doporučených dávkách amivantamabu podávaných subkutánně a intravenózně pacientům s NSCLC. Tato farmakokinetická kritéria hodnocení byla základem k prokázání noninferiority, která podporuje přenos závěrů z intravenózního podání na podání subkutánní.

Tabulka 9: Souhrn parametrů sérové farmakokinetiky amivantamabu u pacientů s NSCLC (studie PALOMA-3)

Parametr	Subkutánní forma přípravku Rybrevant 1 600 mg (2 240 mg na tělesnou hmotnost ≥ 80 kg)	Intravenózní forma přípravku Rybrevant 1 050 mg (1 400 mg na tělesnou hmotnost ≥ 80 kg)
	Geometrický průměr (%CV)	
$C_{\min}$ 2. cyklus 1. den ($\mu\text{g/ml}$)	335 (32,7 %)	293 (31,7 %)

AUC _(den1-15) ve 2. cyklu (µg/ml)	135 861 (30,7 %)	131 704 (24,0 %)
---	------------------	------------------

Distribuce

Na základě individuálních odhadů farmakokinetických parametrů amivantamabu u účastníků, jimž se v populační farmakokinetické analýze podávalo subkutánně, je geometrický průměr (%CV) celkového distribučního objemu amivantamabu podávaného subkutánně 5,69 litru (23,8 %).

Eliminace

Na základě individuálních odhadů farmakokinetických parametrů amivantamabu u účastníků, jimž se v populační farmakokinetické analýze podávalo subkutánně, je odhadovaný geometrický průměr (%CV) lineárního CL 0,224 l/den (26,0 %) a souvisejícího terminálního poločasu 18,8 dne (34,3 %).

Zvláštní populace

Starší osoby

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice amivantamabu v závislosti na věku (21 - 88 let).

Porucha funkce ledvin

Nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku amivantamabu u pacientů s lehkou ($60 \leq \text{clearance kreatininu [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$), středně těžkou ($29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) nebo těžkou ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/min}$) poruchou funkce ledvin. Údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené ($n=1$), nicméně neexistuje žádný důkaz naznačující, že by u těchto pacientů byla úprava dávky potřebná. Vliv onemocnění ledvin v terminálním stadiu ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) na farmakokinetiku amivantamabu není znám.

Porucha funkce jater

Je nepravděpodobné, že by změny jaterních funkcí měly vliv na eliminaci amivantamabu, protože molekuly na bázi IgG1, jako je amivantamab, nejsou metabolizovány jaterními cestami.

Na základě lehké [(celkový bilirubin $\leq$ ULN a AST $>$ ULN) nebo (ULN $<$ celkový bilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN)] nebo středně těžké ($1,5 \times \text{ULN} <$ celkový bilirubin $\leq 3 \times \text{ULN}$ a jakákoli hodnota AST) poruchy funkce jater nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku amivantamabu. Údaje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou omezené ($n=1$), nicméně neexistuje žádný důkaz naznačující, že by u těchto pacientů byla úprava dávky potřebná. Účinek těžké (celkový bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$) poruchy funkce jater na farmakokinetiku amivantamabu není znám.

Pediatrická populace

Farmakokinetika amivantamabu u pediatrických pacientů nebyla zkoumána.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka

Kancerogenita a mutagenita

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by prokázaly kancerogenní potenciál amivantamabu. Běžné studie genotoxicity a kancerogenity nejsou obecně použitelné pro biologická léčiva, protože velké proteiny nemohou pronikat do buněk a nemohou interagovat s DNA nebo chromozomálním materiálem.

Reprodukční toxikologie

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by hodnotily účinky na reprodukci a vývoj plodu; na základě mechanismu účinku však může amivantamab způsobit poškození plodu nebo vývojové anomálie. Jak se uvádí v literatuře, snížení, odstranění nebo narušení embryofetální nebo mateřské signalizace EGFR může zabránit implantaci, způsobit ztrátu embrya nebo plodu během různých fází gestace (vlivem na vývoj placenty), způsobit vývojové anomálie u více orgánů nebo předčasné úmrtí přeživších plodů. Podobně vyřazení MET nebo jeho ligandu hepatocytárního růstového faktoru (HGF) bylo embryonálně letální v důsledku závažných defektů ve vývoji placenty a plody vykazovaly defekty ve vývoji svalů v mnoha orgánech. Je známo, že lidský IgG1 prochází placentou, a proto může být amivantamab přenesen z matky na vyvíjející se plod.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Rekombinantní lidská hyaluronidáza (rHuPH20)

Dihydrát dinatrium-edetátu

Ledová kyselina octová

Methionin

Polysorbát 80 (E 433)

Trihydrát natrium-acetátu

Sacharosa

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky

Připravená injekční stříkačka

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, následovaná až 24 hodinami při teplotě 15 °C až 30 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyvolá riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po přípravě injekční stříkačky jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem obsahující 1 600 mg amivantamabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička.

14 ml roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem obsahující 2 240 mg amivantamabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Subkutánní forma přípravku Rybrevant je určena pouze k jednorázovému použití a je připravena k použití.

Injekční roztok je nutno připravit pomocí aseptické techniky následovně:

Příprava

- Na základě pacientovy výchozí tělesné hmotnosti určete potřebnou dávku a příslušnou potřebnou injekční lahvičku subkutánní formy přípravku Rybrevant (viz bod 4.2).
- Pacienti < 80 kg dostávají 1 600 mg a pacienti ≥ 80 kg 2 240 mg každý týden od 1. týdne do 4. týdne a poté počinaje 5. týdnem každé 2 týdny.
- Z chladničky (2 °C až 8 °C) vyjměte příslušnou injekční lahvičku subkutánní formy přípravku Rybrevant.
- Zkontrolujte, zda je roztok přípravku Rybrevant bezbarvý až světle žlutý. Nepoužívejte jej, pokud jsou přítomny neprůsvitné částice, změna barvy nebo jiné cizí částice.
- Nejméně 15 minut nechejte subkutánní formu přípravku Rybrevant ohřívat na pokojovou teplotu (15 °C až 30 °C). Subkutánní formu přípravku Rybrevant neohřívejte žádným jiným způsobem. Neprotřepávejte.
- Pomocí přenosové jehly natáhněte požadovaný injekční objem subkutánní formy přípravku Rybrevant z injekční lahvičky do injekční stříkačky o příslušné velikosti. Menší injekční stříkačky vyžadují při přípravě a podávání použití menší síly.
- Subkutánní forma přípravku Rybrevant je kompatibilní s nerezovými injekčními jehlami, polypropylenovými a polykarbonátovými injekčními stříkačkami a polyethylenovými, polyurethanovými a polyvinylchloridovými subkutánními infuzními soupravami. V případě potřeby je také možné použít k propláchnutí infuzní soupravy roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
- Přenosovou jehlu vyměňte za odpovídající příslušenství pro transport nebo podání. K zajištění snadného podání se doporučuje jehla nebo infuzní souprava o velikosti 21G až 23G.

Uchovávání připravené injekční stříkačky

Obsah připravené injekční stříkačky se má podat ihned. Pokud okamžité podání není možné, připravenou injekční stříkačku uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu maximálně 24 hodin, poté při pokojové teplotě 15 °C až 30 °C maximálně 24 hodin. Připravenou injekční stříkačku je nutno zlikvidovat, pokud byla uchovávána v chladničce déle než 24 hodin nebo déle než 24 hodin při pokojové teplotě. Pokud se uchovává v chladničce, musí se roztok před podáním nechat ohřát na pokojovou teplotu.

Likvidace

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému podání. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1594/002
EU/1/21/1594/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. prosince 2021
Datum posledního prodloužení registrace: 11. září 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.