

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условной регистрации», и по этому лекарственному препарату ожидается представление дополнительных данных. Министерство здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рибревант, 350 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Амивантамаб представляет собой полностью человеческое биспецифическое антитело на основе иммуноглобулина G1 (IgG1), мишенями которого являются рецепторы эпидермального фактора роста (EGF) и рецепторы фактора мезенхимально-эпителиального перехода (MET) и которое вырабатывается в линии клеток млекопитающих (яичников китайских хомячков) с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: амивантамаб.

Каждый мл концентрата содержит 50 мг амивантамаба.

Каждый флакон с 7 мл концентрата содержит 350 мг амивантамаба.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная, или коричневатого, или коричневато-желтоватого, или желтоватого цвета жидкость, которая может содержать незначительное количество небольших прозрачных или белых частиц белка.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Рибревант показан к применению:

- в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом для лечения взрослых пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутациями, представляющими собой делецию в экзоне 19 или замену L858R в экзоне 21 гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), у которых заболевание прогрессировало на фоне или после предшествующей терапии, включавшей ингибитор тирозинкиназы (ИТК) EGFR;
- в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом в качестве первой линии терапии у взрослых пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с активирующими мутациями – инсерциями в экзоне 20 гена EGFR;
- в виде монотерапии для лечения взрослых пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ с активирующими мутациями – инсерциями в экзоне 20 гена EGFR, у которых заболевание прогрессировало во время и после проведения химиотерапии на основе препарата платины.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапия препаратом Рибревант должна начинаться и проводиться под контролем врача, обладающего опытом применения противоопухолевых лекарственных препаратов.

Препарат Рибревант должен вводиться медицинским работником, обладающим доступом к надлежащим медицинским ресурсам для оказания помощи в случае развития инфузионных реакций.

До начала терапии препаратом Рибревант необходимо определить статус мутаций гена EGFR в образце опухолевой ткани или плазмы с использованием валидированного метода анализа. Если в образце плазмы крови мутация не обнаружена, необходимо провести анализ опухолевой ткани, если она имеется в достаточном количестве и хорошего качества, поскольку при анализе образцов плазмы возможны ложноотрицательные результаты. Тестирование может быть проведено в любое время с момента постановки первичного диагноза до начала терапии. Тестирование не требуется повторять после установления статуса мутации гена EGFR (см. раздел 5.1).

Режим дозирования

С целью снижения риска развития инфузионных реакций при применении препарата Рибревант следует проводить премедикацию (см. ниже «Коррекция дозы» и «Рекомендуемые сопутствующие лекарственные препараты»).

Каждые 3 недели

Рекомендуемая схема дозирования препарата Рибревант при его применении в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом приведены в таблице 1 (см. также ниже «Скорость инфузий» и таблицу 6).

Таблица 1: Рекомендуемая схема дозирования препарата Рибревант каждые 3 недели

Масса тела пациента (исходная) ^a	Доза препарата Рибревант	Схема применения	Количество флаконов
Менее 80 кг	1400 мг	Еженедельно (всего 4 дозы) с недели 1 по неделю 4 - Неделя 1: дозу разделить на 2 введения – инфузии в день 1 и день 2 - Недели 2 – 4: инфузия в день 1	4
	1750 мг	Каждые 3 недели, начиная с недели 7 и далее	5
От 80 кг включительно и выше	1750 мг	Еженедельно (всего 4 дозы) с недели с 1 по неделю 4 - Неделя 1: дозу разделить на 2 введения – инфузии в день 1 и день 2 - Недели 2 – 4: инфузия в день 1	5
	2100 мг	Каждые 3 недели, начиная с недели 7 и далее	6

^a Коррекция дозы при последующих измерениях массы тела не требуется

При применении в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом препарат Рибревант следует вводить после карбоплатина и пеметрекседа в следующем порядке: пеметрексед, карбоплатин и затем препарат Рибревант. Информация по схеме дозирования карбоплатина и пеметрекседа приведена в разделе 5.1 и в общих характеристиках лекарственных препаратов, подготовленных производителями этих препаратов.

Каждые 2 недели

Рекомендуемые схемы дозирования препарата Рибревант при применении в виде монотерапии приведены в таблице 2 (см. также ниже «Скорости инфузий» и таблицу 7).

Таблица 2: Рекомендуемая схема дозирования препарата Рибревант каждые 2 недели

Масса тела пациента (исходная) ^a	Доза препарата Рибревант	Схема применения	Количество флаконов
Менее 80 кг	1050 мг	Еженедельно (всего 4 дозы) с недели 1 по неделю 4 - Неделя 1: дозу разделить на 2 введения – инфузии в день 1 и день 2 - Недели 2 – 4: инфузия в день 1	3
		Каждые 2 недели, начиная с недели 5 и далее	
От 80 кг включительно и выше	1400 мг	Еженедельно (всего 4 дозы) с недели 1 по неделю 4 - Неделя 1: дозу разделить на 2 введения – инфузии в день 1 и день 2 - Недели 2 – 4: инфузия в день 1	4
		Каждые 2 недели, начиная с недели 5 и далее	

^a Коррекция дозы при последующих измерениях массы тела не требуется

Длительность терапии

Терапию препаратом Рибревант рекомендуется проводить вплоть до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Пропуск дозы

В случае пропуска плановой дозы ее следует ввести как можно скорее и скорректировать схему дозирования соответствующим образом, соблюдая интервал между ними.

Коррекция дозы

Таблица 3: Рекомендуемая схема коррекции доз при развитии нежелательных реакций

Доза, при которой развилась нежелательная реакция	Доза после первого прерывания терапии из-за развития нежелательных реакций	Доза после второго прерывания терапии из-за развития нежелательных реакций	Доза после третьего прерывания терапии из-за развития нежелательных реакций
1050 мг	700 мг	350 мг	Отменить применение препарата Рибревант
1400 мг	1050 мг	700 мг	
1750 мг	1400 мг	1050 мг	
2100 мг	1750 мг	1400 мг	

Таблица 4: Коррекция дозы в зависимости от вида и степени тяжести нежелательной реакции

Нежелательная реакция	Степень тяжести	Коррекция дозы
Инфузионные реакции (ИР) (см. раздел 4.4)	1 – 3	- При первых признаках развития ИР следует приостановить инфузию. - По клиническим показаниям следует применять лекарственные препараты для поддерживающей терапии (например, дополнительно назначить глюкокортикоиды, антигистаминные средства, жаропонижающие и противорвотные средства). - После разрешения симптомов – возобновить инфузию со скоростью, сниженной на 50 % от предшествующей. - В отсутствие дополнительной симптоматики скорость может быть увеличена согласно рекомендуемым значениям скорости инфузии (см. таблицы 6 и 7). - При следующем введении следует применять сопутствующие лекарственные препараты для премедикации (включая дексаметазон [20 мг] или эквивалентный препарат) (см. таблицу 5).

Нежелательная реакция	Степень тяжести	Коррекция дозы
	3 (повторно) или 4	Окончательно отменить применение препарата Рибревант.
Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) / пневмонит (см. раздел 4.4)	Подозрение на ИЗЛ или ИЗЛ-подобные нежелательные реакции (например, пневмонит)	Приостановить терапию.
	Подтвержденный диагноз ИЗЛ или ИЗЛ-подобных нежелательных реакций (например, пневмонита)	Окончательно отменить применение препарата Рибревант.
Реакции со стороны кожи и ногтей (см. раздел 4.4)	1	- Начать поддерживающую терапию. - Повторно оценить состояние через 2 недели.
	2	- Начать поддерживающую терапию. - Если по прошествии 2 недель улучшение не наступает, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы (см. таблицу 3).
	3	- Начать поддерживающую терапию. - Приостановить терапию. - После наступления улучшения состояния после развития реакции со стороны кожи или ногтей до степени тяжести ≤ 2 терапию препаратом Рибревант следует возобновить в сниженной дозе (см. таблицу 3).
	4 (включая тяжелые буллезные и отслаивающие поражения кожи)	Окончательно отменить терапию препаратом Рибревант
Другие нежелательные реакции (см. раздел 4.8)	3	- Приостановить применение препарата Рибревант до снижения степени тяжести нежелательной реакции до ≤ 1 или до исходного состояния. - Если улучшение наступило в течение 1 недели – возобновить терапию в прежней дозе. - Если улучшение наступило позже, чем в течение 1 недели – возобновить терапию в сниженной дозе (см. таблицу 3). - Если симптомы нежелательной реакции не разрешились в течение 4 недель –

Нежелательная реакция	Степень тяжести	Коррекция дозы
		рассмотреть полную отмену препарата Рибревант.
	4	- Приостановить применение препарата Рибревант до снижения степени тяжести нежелательной реакции до ≤ 1 или до исходного состояния. - Если разрешение симптомов нежелательной реакции наступило в течение 4 недель – возобновить терапию в сниженной дозе (см. таблицу 3). - Если симптомы нежелательной реакции не разрешились в течение 4 недель – рассмотреть полную отмену препарата Рибревант.

Рекомендуемые сопутствующие лекарственные препараты

Перед инфузией (в дни 1 и 2 на неделе 1) следует применять антигистаминные средства, жаропонижающие средства и глюкокортикоиды с целью снижения риска ИР (см. таблицу 5). При введении последующих доз препарата Рибревант требуется применять антигистаминные и жаропонижающие средства. После длительной приостановки терапии следует возобновить прием глюкокортикоидов. Противорвотные средства следует применять по мере необходимости.

Таблица 5: Схема дозирования препаратов для премедикации

Премедикация	Доза	Способ применения	Рекомендуемый интервал применения до введения препарата Рибревант
Антигистаминные средства¹	Дифенгидрамин (25 – 50 мг) либо эквивалентный препарат	Внутривенно	15 – 30 минут
		Перорально	30 – 60 минут
Жаропонижающие средства¹	Парацетамол (650 – 1000 мг)	Внутривенно	15 – 30 минут
		Перорально	30 – 60 минут
Глюкокортикоиды²	Дексаметазон (20 мг) либо эквивалентный препарат	Внутривенно	60 – 120 минут
Глюкокортикоиды³	Дексаметазон (10 мг) либо эквивалентный препарат	Внутривенно	45 – 60 минут

¹ Требуются при всех дозах.

² Требуются при введении первой инфузии (день 1 недели 1) или при введении последующей дозы в случае развития ИР.

³ Требуются при введении второй инфузии (день 2 недели 1); при введении последующих доз необязательно.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция доз не требуется (см. раздел 4.8, раздел 5.1 и раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Формальных исследований амивантамаба у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Исходя из популяционных анализов фармакокинетики, коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степеней тяжести не требуется. Требуется соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, поскольку амивантамаб не изучался в данной популяции пациентов (см. раздел 5.2). Если терапия уже начата, следует проводить мониторинг пациентов на предмет нежелательных реакций с коррекцией дозирования согласно приведенным выше рекомендациям.

Пациенты с нарушением функции печени

Формальных исследований амивантамаба у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. Исходя из популяционных анализов фармакокинетики, коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени не требуется. Требуется соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с нарушением функции печени средней или тяжелой степеней тяжести, поскольку амивантамаб в данной популяции пациентов не изучался (см. раздел 5.2). Если лечение уже начато, следует проводить мониторинг пациентов на предмет нежелательных реакций с коррекцией дозирования согласно приведенным выше рекомендациям.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Рибревант у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Рибревант предназначен для внутривенного введения. Препарат вводится путем внутривенной инфузии, после разведения стерильным 5 % раствором глюкозы или 0,9 % (9 мг/мл) раствором натрия хлорида. При введении препарата Рибревант необходимо использовать фильтры, встроенные в инфузионные системы.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Скорость инфузий

После разведения препарата, инфузии следует проводить внутривенно со скоростью введения согласно информации в таблицах 6 и 7 ниже. Принимая во внимание частоту развития ИР после первого введения, инфузии амивантамаба на неделе 1 и на неделе 2 следует проводить в периферическую вену; на последующих неделях, когда риск развития ИР ниже, для инфузий можно использовать центральные венозные катетеры (см. раздел 6.6). Рекомендуется подготовить первую дозу как можно ближе ко времени введения, чтобы с максимальной вероятностью успеть провести инфузию целиком.

Таблица 6: Скорость инфузий препарата Рибревант при введении 1 раз в 3 недели

Масса тела меньше 80 кг			
Неделя	Доза (на пакет объемом 250 мл)	Начальная скорость инфузии	Последующая скорость инфузии²
Неделя 1 (инфузия с разделением дозы)			
Неделя 1 <i>День 1</i>	350 мг	50 мл/ч	75 мл/ч
Неделя 1 <i>День 2</i>	1050 мг	33 мл/ч	50 мл/ч
Неделя 2	1400 мг	65 мл/ч	

Масса тела меньше 80 кг			
Неделя	Доза (на пакет объемом 250 мл)	Начальная скорость инфузии	Последующая скорость инфузии ²
Неделя 3	1400 мг	85 мл/ч	
Неделя 4	1400 мг	125 мл/ч	
Последующие недели ¹	1750 мг	125 мл/ч	
Масса тела 80 кг или выше			
Неделя	Доза (на пакет объемом 250 мл)	Начальная скорость инфузии	Последующая скорость инфузии ²
Неделя 1 (инфузия с разделением дозы)			
Неделя 1 <i>День 1</i>	350 мг	50 мл/ч	75 мл/ч
Неделя 1 <i>День 2</i>	1400 мг	25 мл/ч	50 мл/ч
Неделя 2	1750 мг	65 мл/ч	
Неделя 3	1750 мг	85 мл/ч	
Неделя 4	1750 мг	125 мл/ч	
Последующие недели ¹	2100 мг	125 мл/ч	

¹ Начиная с недели 7 пациенты получают препарат 1 раз в 3 недели.

² По прошествии 2 часов в отсутствие инфузионных реакций – увеличить начальную скорость инфузии до следующего значения.

Таблица 7: Скорость инфузий препарата Рибревант при введении 1 раз в 2 недели

Масса тела меньше 80 кг			
Неделя	Доза (на пакет объемом 250 мл)	Начальная скорость инфузии	Последующая скорость инфузии ²
Неделя 1 (инфузия с разделением дозы)			
Неделя 1 <i>День 1</i>	350 мг	50 мл/ч	75 мл/ч
Неделя 1 <i>День 2</i>	700 мг	50 мл/ч	75 мл/ч
Неделя 2	1050 мг	85 мл/ч	
Последующие недели ¹	1050 мг	125 мл/ч	
Масса тела 80 кг или выше			
Неделя	Доза (на пакет объемом 250 мл)	Начальная скорость инфузии	Последующая скорость инфузии ²
Неделя 1 (инфузия с разделением дозы)			
Неделя 1 <i>День 1</i>	350 мг	50 мл/ч	75 мл/ч
Неделя 1 <i>День 2</i>	1050 мг	35 мл/ч	50 мл/ч
Неделя 2	1400 мг	65 мл/ч	
Неделя 3	1400 мг	85 мл/ч	
Последующие недели ¹	1400 мг	125 мл/ч	

¹ Начиная с недели 5, пациенты получают препарат 1 раз в 2 недели.

² По прошествии 2 часов в отсутствие инфузионных реакций – увеличить начальную скорость инфузии до следующего значения.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к амивантамабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

С целью обеспечения отслеживания биологических лекарственных препаратов следует четко документировать наименование и номер серии вводимого препарата.

Инфузионные реакции

У пациентов, получающих амивантамаб, часто развивались ИР (см. раздел 4.8).

Перед первой инфузией (на неделе 1) с целью снижения риска ИР следует применять антигистаминные и жаропонижающие средства, а также глюкокортикоиды. При введении последующих доз следует применять антигистаминные и жаропонижающие средства. Первую дозу следует разделить на 2 инфузии – в день 1 и в день 2 на неделе 1.

Пациенты должны получать препарат в условиях доступности медицинской помощи, которая может потребоваться для лечения инфузионной реакции. При первом же признаке развития ИР любой тяжести следует прервать инфузию и применять по клиническим показаниям лекарственные препараты, предназначенные к использованию после инфузий. После разрешения симптоматики инфузию можно возобновить со скоростью, сниженной на 50% от предшествующей. При рецидивирующих инфузионных реакциях степени 3 или степени 4 следует окончательно отменить терапию препаратом Рибревант (см. раздел 4.2).

Наиболее частыми проявлениями ИР являются озноб, тошнота, одышка, гиперемия кожных покровов, дискомфорт в грудной клетке и рвота (см. раздел 4.8).

Интерстициальное заболевание легких

Были зарегистрированы случаи ИЗЛ или нежелательные реакции по типу ИЗЛ (например, пневмонит) у пациентов, получавших терапию амивантамабом (см. раздел 4.8). Следует проводить мониторинг пациентов на предмет появления симптоматики, свидетельствующей о развитии ИЗЛ/пневмонита (например, одышки, кашля, лихорадки). В случае появления симптоматики терапию препаратом Рибревант следует приостановить, пока не будет завершено обследование по поводу этой симптоматики. При подозрении на ИЗЛ или нежелательные реакции по типу ИЗЛ следует провести обследование и начать надлежащее лечение, по мере необходимости. У пациентов с подтвержденным ИЗЛ или нежелательными реакциями по типу ИЗЛ следует окончательно отменить терапию препаратом Рибревант (см. раздел 4.2).

Реакции со стороны кожи и ногтей

У пациентов, получавших терапию амивантамабом, отмечались случаи сыпи (включая акнеформный дерматит), зуда и сухости кожи (см. раздел 4.8).

Пациентам следует дать указания ограничить пребывание на солнце во время терапии препаратом Рибревант и в течение 2 месяцев после нее. Рекомендуется использовать одежду, защищающую от воздействия солнца, а также средства широкого спектра, защищающие от воздействия ультрафиолетового излучения спектров А/В в солнечном свете. Для обработки сухих участков рекомендуется использовать увлажняющий крем, не содержащий спирта. Следует рассмотреть профилактический подход к предотвращению сыпи. В случае развития кожных реакций или реакций со стороны ногтей следует применять топические кортикостероиды, а также топические и/или

пероральные антибиотики. При явлениях степени 3 либо при неудовлетворительной переносимости явлений степени 2 следует также применять системную антибиотикотерапию и пероральные кортикостероиды. Если у пациента появилась сыпь тяжелой степени, атипичная по своему внешнему виду или распространению, либо если не происходит улучшения в течение 2 недель, следует немедленно обратиться к дерматологу. Следует снизить дозу препарата Рибревант, временно приостановить или окончательно отменить терапию, в зависимости от степени тяжести нежелательной реакции (см. раздел 4.2).

Описаны случаи токсического эпидермального некролиза (ТЭН). При подтверждении ТЭН терапию лекарственным препаратом следует отменить.

Нарушения со стороны органа зрения

У пациентов, получавших терапию амивантамабом, наблюдались нарушения со стороны глаз, включая кератит (см. раздел 4.8). Если пациент жалуется на нарастающее ухудшение симптомов со стороны глаз, следует немедленно направить пациента к офтальмологу и попросить перестать носить контактные линзы, пока не будет проведено обследование по поводу имеющейся симптоматики. Коррекция доз при нарушениях со стороны глаз степени 3 или 4 описана в разделе 4.2.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть по сути «не содержит натрия». Данный лекарственный препарат может быть разведен 0,9 % (9 мг/мл) раствором натрия хлорида. Это следует принимать во внимание пациентам, находящимся на диете с контролируемым содержанием натрия (см. раздел 6.6).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились. Поскольку амивантамаб представляет собой моноклональное антитело класса IgG1, маловероятно, чтобы основными путями выведения являлась экскреция через почки и опосредованный печеночными ферментами метаболизм интактного амивантамаба. Таким образом, вариабельность ферментов, осуществляющих метаболизм препаратов, предположительно не повлияет на выведение амивантамаба. Принимая во внимание высокую аффинность к уникальному эпитопу в составе EGFR и MET, не предполагается, что амивантамаб будет оказывать влияние на активность ферментов, метаболизирующих препараты.

Вакцины

Клинические данные по эффективности и безопасности вакцинаций у пациентов, получающих терапию амивантамабом, отсутствуют. Следует избегать применения живых или аттенуированных вакцин, содержащих живые микроорганизмы, у пациентов, получающих терапию амивантамабом.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам с детородным потенциалом следует использовать эффективные средства контрацепции во время лечения и в течение 3 месяцев после введения последней дозы препарата Рибревант.

Мужчинам необходимо использовать эффективные методы контрацепции (например, презервативы) и не выступать в качестве доноров спермы/не сдавать сперму для

консервации во время лечения и в течение 3 месяцев после введения последней дозы препарата Рибревант.

Беременность

Данные у человека, которые позволили бы оценить риск применения амивантамаба во время беременности, отсутствуют. Репродуктивных исследований у животных, результаты которых позволили бы получить информацию о риске применения препарата, не проводилось. Применение молекул, представляющих собой ингибиторы EGFR и MET, у беременных животных приводило к повышению частоты нарушений развития эмбриона и плода, летальности эмбриона и невынашивания. Таким образом, исходя из механизма действия и результатов, полученных в модели на животных, амивантамаб может причинить вред плоду при его применении у беременных женщин. Амивантамаб не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда считается, что польза терапии для женщины перевешивает потенциальные риски для плода. Если пациентка забеременеет во время терапии препаратом Рибревант, ее следует проинформировать о потенциальном риске для плода (см. раздел 5.3).

Лактация

Неизвестно, выводится ли амивантамаб с молоком человека и оказывает ли влияние на выработку молока. Известно, что человеческие иммуноглобулины класса G выводятся с грудным молоком в течение первых нескольких дней после родов, а далее их концентрации падают до низких значений. На протяжении этого короткого промежутка времени вскоре после родов не представляется возможным исключить риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, хотя, скорее всего, в желудочно-кишечном тракте ребенка, находящегося на грудном вскармливании, произойдет расщепление иммуноглобулинов класса G, таким образом, всасывания препарата не ожидается. Из-за потенциального риска развития серьезных нежелательных реакций у ребенка грудное вскармливание следует прекратить во время терапии препаратом Рибревант и в течение 3 месяцев после введения последней дозы.

Фертильность

Данные о влиянии амивантамаба на фертильность у человека отсутствуют. Эффекты в отношении фертильности в исследованиях на животных не изучались.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по оценке влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Препарат Рибревант оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. См. раздел 4.8 (например, головокружение, утомляемость, нарушения зрения). Если у пациента разовьются симптомы, связанные с терапией, включая нежелательные реакции со стороны зрения, нарушающие его способность концентрировать внимание и реагировать, рекомендуется избегать управления транспортными средствами и работы с механизмами до тех пор, пока этот эффект не разрешится.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Амивантамаб в режиме монотерапии

В серии данных о применении амивантамаба в качестве монотерапии (N=380) наиболее частыми нежелательными реакциями во всех группах были сыпь (76 %), ИР (67 %), токсичность в отношении ногтей (47 %), гипоальбуминемия (31 %), отеки (26 %), утомляемость (26 %), стоматит (24 %), тошнота (23 %) и запор (23 %). Серьезные нежелательные реакции включали ИЗЛ (1,3 %), ИР (1,1 %) и сыпь (1,1 %). Три процента пациентов прекратили терапию препаратом Рибревант из-за развития нежелательных реакций. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приведшими к прекращению терапии, были ИР (1,1 %), ИЗЛ (0,5 %) и токсичность в отношении ногтей (0,5 %).

Амивантамаб в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом

В серии данных о применении амивантамаба в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом (N=301) наиболее частыми нежелательными реакциями во всех группах были сыпь (83 %), нейтропения (57 %), токсичность в отношении ногтей (53 %), ИР (51 %), утомляемость (43 %), стоматит (39 %), тошнота (43 %), тромбоцитопения (40 %), запор (40 %), отеки (40%), снижение аппетита (33 %), гипоальбуминемия (32 %), повышение уровня аланинаминотрансферазы (26 %), повышение уровня аспаратаминотрансферазы (23 %), рвота (22 %) и гипокалиемия (20 %). Серьезные нежелательные реакции включали сыпь (2,7 %), венозную тромбоэмболию (2,3 %), тромбоцитопению (2,3 %) и ИЗЛ (2,0 %). Восемь с половиной процентов пациентов прекратили терапию препаратом Рибревант из-за развития нежелательных реакций. Наиболее частыми нежелательными реакциями, приведшими к прекращению терапии, были ИР (2,7 %), сыпь (2,3 %), ИЗЛ (2,3 %) и токсичность в отношении ногтей (1,0 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Амивантамаб в режиме монотерапии

В таблице 8 представлены нежелательные лекарственные реакции, развивающиеся у пациентов, получавших монотерапию амивантамабом.

Данные показывают воздействие амивантамаба, наблюдавшееся у 380 пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легких после неэффективности химиотерапии на основе препаратов платины. Пациенты получали терапию амивантамабом в дозе 1050 мг (для пациентов с массой тела менее 80 кг) или 1400 мг (для пациентов с массой тела от 80 кг включительно и выше). Средняя продолжительность терапии амивантамабом составила 4,1 месяца (диапазон от 0,0 до 39,7 месяцев).

Ниже по категориям частоты перечислены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты определены в соответствии со следующим правилом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); а также с неизвестной частотой (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах каждой группы по частоте нежелательные реакции приведены по убыванию серьезности.

Таблица 8: Нежелательные реакции у пациентов, получавших амивантамаб в виде монотерапии

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота возникновения	Любой степени (%)	Степени 3 – 4 (%)
Нарушения метаболизма и питания	Гипоальбуминемия* (см. раздел 5.1)	Очень часто	31	2†
	Снижение аппетита		16	0,5†

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота возникновения	Любой степени (%)	Степени 3 – 4 (%)
	Гипокальциемия	Часто	10	0,3 [†]
	Гипокалиемия		9	2
	Гипомагниемия		8	0
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение*	Очень часто	13	0,3 [†]
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения*	Часто	3	0
	Рост ресниц*		1	0
	Другие нарушения со стороны органа зрения*		6	0
	Кератит	Нечасто	0,5	0
	Увеит		0,3	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Интерстициальное заболевание легких*	Часто	3	0,5 [†]
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея	Очень часто	11	2 [†]
	Стоматит*		24	0,5 [†]
	Тошнота		23	0,5 [†]
	Запор		23	0
	Рвота		12	0,5 [†]
	Боль в животе*	Часто	9	0,8 [†]
	Геморрой		3,7	0
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение уровня аланинаминотрансферазы	Очень часто	15	2
	Повышение уровня аспартатаминотрансферазы		13	1
	Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови		12	0,5 [†]
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь*	Очень часто	76	3 [†]
	Токсичность в отношении ногтей*		47	2 [†]
	Сухость кожи*		19	0
	Зуд		18	0
	Токсический эпидермальный некролиз	Нечасто	0,3	0,3 [†]

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота возникновения	Любой степени (%)	Степени 3 – 4 (%)
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Миалгия	Очень часто	11	0,3 [†]
Общие нарушения и реакции в месте введения	Отек*	Очень часто	26	0,8 [†]
	Утомляемость*		26	0,8 [†]
	Лихорадка		11	0
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Инфузионная реакция	Очень часто	67	2

* Группировочные термины

[†] Явления только 3 степени

Амивантамаб в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом

В таблице 9 представлены данные о нежелательных лекарственных реакциях, которые наблюдались у пациентов, получавших терапию амивантамабом в комбинации с химиотерапией.

Данные показывают воздействие амивантамаба в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом, наблюдавшееся у 301 пациента с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Пациенты получали терапию препаратом амивантамаб в дозе 1400 мг (для пациентов весом менее 80 кг) или 1750 мг (для пациентов весом 80 кг или выше) еженедельно в течение 4 недель. Начиная с 7-й недели, пациенты получали терапию препаратом амивантамаб в дозе 1750 мг (для пациентов весом менее 80 кг) или 2100 мг (для пациентов весом 80 кг или выше) каждые 3 недели. Средняя продолжительность терапии амивантамабом в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом составила 7,7 месяцев (от 0,0 до 28,1 месяцев).

Ниже по категориям частоты перечислены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); а также с неизвестной частотой (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах каждой группы по частоте нежелательные реакции приведены по убыванию серьезности.

Таблица 9: Нежелательные реакции у пациентов, получавших терапию амивантамабом в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота возникновения	Любой степени (%)	Степени 3 – 4 (%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения	Очень часто	57	39
	Тромбоцитопения		40	12
	Снижение аппетита	Очень часто	33	1,3

Системно-органый класс	Нежелательная реакция	Частота возникновения	Любой степени (%)	Степени 3 – 4 (%)
Нарушения метаболизма и питания	Гипоальбуминемия*		32	3,7
	Гипокалиемия		20	6,6
	Гипомагниемия		13	1,3
	Гипокальциемия		12	1,0
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение*	Часто	10	0,3
Нарушения со стороны сосудов	Венозная тромбоэмболия*	Очень часто	14	3,0
Нарушения со стороны органа зрения	Другие нарушения со стороны органа зрения*	Часто	7,3	0
	Нарушение зрения*		3,0	0
	Рост ресниц	Нечасто	0,3	0
	Кератит		0,3	0
	Увеит		0,3	0
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Интерстициальное заболевание легких*	Часто	2,3	1,7
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Очень часто	43	1,0
	Запор		40	0,3
	Стоматит*		39	3,0
	Рвота		22	2,0
	Диарея		19	2,3
	Боль в животе*	Часто	11	0,3
	Геморрой		9,3	0,7
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение уровня аланинаминотрансферазы	Очень часто	26	4,3
	Повышение уровня аспартатаминотрансферазы		23	0,7
	Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	Часто	10	0,3
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь*	Очень часто	83	14
	Токсичность в отношении ногтей*		53	4,3
	Сухость кожи*		16	0
	Зуд		10	0

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота возникновения	Любой степени (%)	Степени 3 – 4 (%)
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Миалгия	Часто	5,0	0,7
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость*	Очень часто	43	4,7
	Отек*		40	1,3
	Лихорадка		14	0
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Инфузионная реакция	Очень часто	50	3,0

* Группировочные термины

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

У пациентов, получавших амивантамаб в виде монотерапии, ИР встречались у 67 % пациентов, получавших амивантамаб в виде монотерапии. 98 % ИР соответствовали степени 1 – 2. 99 % ИР развивались при первой инфузии, медиана времени до их развития составляла 60 минут, при этом большинство явлений развивались в течение 2 часов от начала инфузии. Наиболее частые проявления включали озноб, одышку, тошноту, гиперемию кожных покровов, дискомфорт в грудной клетке и рвоту (см. раздел 4.4).

У пациентов, получавших терапию амивантамабом в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом, ИР наблюдались у 50 %. Более 94% ИР соответствовали 1 – 2 степени тяжести. Большинство ИР развивались во время первой инфузии, а медиана времени до их развития составляла 60 минут (от 0 до 7 часов), при этом большинство явлений развивались в течение 2 часов от начала инфузии. Иногда ИР могут возникнуть при возобновлении терапии амивантамабом после длительного перерыва (более 6 недель).

Интерстициальное заболевание легких

ИЗЛ или нежелательные реакции по типу ИЗЛ отмечались при применении как амивантамаба, так и других ингибиторов EGFR. ИЗЛ или пневмонит отмечались у 2,6 % пациентов, получавших амивантамаб в виде монотерапии, и у 2,3 % пациентов, получавших терапию амивантамабом в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом. Пациенты с ИЗЛ в анамнезе, лекарственно-индуцированным ИЗЛ, лучевым пневмонитом, по поводу которого требовалась терапия стероидами, либо с любыми объективными признаками клинически значимого активного ИЗЛ исключались из клинического исследования (см. раздел 4.4).

Реакции со стороны кожи и ногтей

Сыпь (включая акнеформный дерматит), зуд и сухость кожи встречались у 86 % пациентов, получавших амивантамаб в виде монотерапии. Большинство случаев соответствовали 1 или 2 степени, при этом явления сыпи 3 степени тяжести наблюдались у 3 % пациентов. Сыпь, приводившая к отмене терапии амивантамабом, наблюдалась у

0,3 % пациентов. Сыпь, как правило, развивалась в течение первых 4 недель терапии, а медиана времени до ее развития составляла 14 дней. У пациентов, получавших терапию амивантамабом, наблюдалась токсичность в отношении ногтей. Большинство явлений соответствовали по своей тяжести степени 1 или 2, а токсичность в отношении ногтей 3 степени отмечалась у 1,8 % пациентов.

Сыпь (включая акнеформный дерматит) отмечалась у 83 % пациентов, получавших терапию амивантамабом в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом. Большинство случаев соответствовали 1 или 2 степени, при этом указанные явления 3 степени наблюдались у 14 % пациентов. Сыпь, приводившая к отмене терапии амивантамабом, наблюдалась у 2,3 % пациентов. Сыпь обычно появлялась в течение первых 4 недель терапии, в среднем через 14 дней. У пациентов, получавших терапию амивантамабом в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом, наблюдалась токсичность в отношении ногтей. Большинство явлений соответствовали 1 или 2 степени тяжести, при этом токсичность в отношении ногтей 3 степени тяжести наблюдалась у 4,3 % пациентов (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны органа зрения

Нарушения со стороны органа зрения, включая кератит (0,5 %), встречались у 9 % пациентов, получавших монотерапию амивантамабом. Прочие отмечавшиеся нежелательные реакции включали рост ресниц, нарушение зрения и другие нарушения со стороны глаз. Все явления соответствовали по своей тяжести степени 1 – 2 (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны органа зрения, включая кератит (0,3 %), встречались у 11 % пациентов, получавших терапию амивантамабом в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом. Прочие отмечавшиеся нежелательные реакции включали рост ресниц, нарушение зрения, увеит и другие нарушения со стороны глаз. Все явления соответствовали по своей тяжести степени 1 – 2 (см. раздел 4.4).

Прочие особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Клинические данные по применению амивантамаба у пациентов в возрасте от 75 лет и старше ограничены (см. раздел 5.1). Различий по безопасности между пациентами в возрасте ≥ 65 лет и пациентами в возрасте < 65 лет в целом не наблюдалось.

Иммуногенность

Как и у всех терапевтических белков, у амивантамаба существует потенциал иммуногенности. В клинических исследованиях у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ, получавших терапию амивантамабом, у 4 из 865 (0,5 %) пациентов, получавших терапию препаратом Рибревант и подлежавших анализу на предмет наличия антител к препарату (ADA), был получен положительный результат теста на возникшие во время лечения антитела к амивантамабу. При этом отсутствовали объективные признаки каких-либо изменений профиля фармакокинетики, эффективности или безопасности в связи с наличием антител к амивантамабу.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13

Тел.: +7 (7172) 235 135

Эл. почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Максимальной переносимой дозы в клиническом исследовании, где пациенты получали до 2100 мг внутривенно, определить не удалось. Специфичный антидот, который можно было бы применять при передозировке амивантамабом, неизвестен. В случае передозировки терапию препаратом Рибревант следует остановить, проводить мониторинг пациента на предмет каких-либо объективных признаков или симптоматики нежелательных явлений, а также незамедлительно начать надлежащие общие поддерживающие мероприятия до тех пор, пока клиническая токсичность не уменьшится или не разрешится.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; другие моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами.

Код АТХ: L01FX18

Механизм действия

Амивантамаб – полностью человеческое биспецифическое антитело к EGFR и MET, основанное на IgG1 с низким содержанием фукозы, направляющее иммунные клетки для специфичного воздействия на опухоли с активирующими мутациями EGFR, такими как делеции в экзоне 19, замены L858R и инсерции в экзоне 20, мутации, вызывающие вторичную резистентность к EGFR-ингибиторам (например, T790M и C797S); и резистентностью к ингибированию EGFR вследствие активации сигнального пути MET.

Амивантамаб связывается с внеклеточными доменами EGFR и MET.

Амивантамаб нарушает сигнальные функции EGFR и MET, блокируя их связывание с лигандами, а также ускоряя распад EGFR и MET, тем самым предотвращая рост и прогрессирование опухоли. Присутствие EGFR и MET на поверхности клеток опухоли также позволяет амивантамабу превращать эти клетки в мишени для разрушающего воздействия иммунных эффекторных клеток, таких как натуральные киллеры и

макрофаги, благодаря механизмам антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) и трогоцитоза соответственно.

Фармакодинамические эффекты

Альбумин

Амивантамаб снижает концентрацию альбумина в сыворотке, что представляет собой фармакодинамический эффект ингибитора МЕТ, как правило, в течение первых 8 недель (см. раздел 4.8); на всем протяжении дальнейшей терапии амивантамабом концентрация альбумина стабилизировалась.

Клиническая эффективность и безопасность

Ранее получавшие лечение пациенты с НМРЛ с делециями в экзоне 19 EGFR или заменой L858R в экзоне 21 EGFR (MARIPOSA-2)

MARIPOSA-2 – это рандомизированное (2:2:1) открытое многоцентровое исследование III фазы с участием пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ с делециями в экзоне 19 EGFR или заменой L858R в экзоне 21 EGFR (для выявления которых было проведено валидированное тестирование в локальной или центральной лаборатории во время или после постановки диагноза местно-распространенного или метастатического НМРЛ. Тестирование не повторяли при включении в исследование, если оно было проведено ранее.) после неэффективной предшествующей терапии, включавшей ингибитор тирозинкиназы (ИТК) EGFR третьего поколения. В исследовании приняли участие в общей сложности 657 пациентов, из которых 263 получали терапию карбоплатином и пеметрекседом (КП); и 131 пациент, который получал терапию препаратом Рибревант в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом (Рибревант-КП). Кроме того, 236 пациентов были рандомизированы для получения терапии препаратом Рибревант в комбинации с лазертинибом, карбоплатином и пеметрекседом в отдельной группе исследования. Препарат Рибревант вводили внутривенно в дозе 1400 мг (для пациентов с массой тела < 80 кг) или 1750 мг (для пациентов с массой тела ≥ 80 кг) один раз в неделю в течение 4 недель, затем каждые 3 недели в дозе 1750 мг (для пациентов с массой тела < 80 кг) или 2100 мг (для пациентов с массой тела ≥ 80 кг), начиная с недели 7 до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Карбоплатин вводили внутривенно в области под кривой "концентрация-время" 5 мг/мл в минуту (AUC 5), один раз в 3 недели, в течение 12 недель. Пеметрексед вводили внутривенно в дозе 500 мг/м², один раз в 3 недели, до прогрессирования заболевания или появления неприемлемой токсичности.

Пациенты были стратифицированы по линиям предшествующей терапии осимертинибом (первая линия или вторая линия), наличию метастазов в мозг в анамнезе (да или нет) и азиатской расе (да или нет).

У 394 пациентов, рандомизированных в группу Рибревант-КП или группу КП, средний возраст составил 62 года (диапазон: 31 – 85), при этом 37,8 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше; 60,4 % – женского пола, 48,2 % – азиатского происхождения и 46,4 % – европеоидного происхождения. Исходный показатель общего состояния Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) составил 0 (39,6 %) или 1 (60,4 %); 65,5 % никогда не курили; у 45,2 % в анамнезе были метастазы в головной мозг, а у 91,6 % при первичном диагнозе был рак IV стадии.

Терапия препаратом Рибревант в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом продемонстрировала клинически значимое и статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с карбоплатином и пеметрекседом, при этом отношение рисков (ОР) составило 0,48 (95 % доверительный интервал [ДИ]: 0,36 – 0,64; p < 0,0001). Кроме того, на момент проведения второго

промежуточного анализа общей выживаемости (ОВ), при медиане наблюдения приблизительно 18,6 месяца для группы Рибревант-КП и приблизительно 17,8 месяцев для КП, было отмечено существенное улучшение ОВ для группы Рибревант-КП (ОР=0,73; 95 % ДИ: 0,54 – 0,99; p=0,0386). Указанные различия не были статистически значимыми (при заранее заданном уровне значимости 0,0142).

Результаты оценки эффективности обобщены в Таблице 10.

Таблица 10: Результаты оценки эффективности в исследовании MARIPOSA-2

	Рибревант + карбоплатин + пеметрексед (N=131)	Карбоплатин + пеметрексед (N=263)
Выживаемость без прогрессирования (ВБП) ^а		
Число событий (%)	74 (57)	171 (65)
Медиана, месяцев (95% ДИ)	6,3 (5,6; 8,4)	4,2 (4,0; 4,4)
ОР (95 % ДИ); р-значение	0,48 (0,36 – 0,64); р<0,0001	
Общая выживаемость (ОВ)		
Число событий (%)	65 (50)	143 (54)
Медиана, месяцев (95 % ДИ)	17,7 (16,0 – 22,4)	15,3 (13,7 – 16,8)
ОР (95 % ДИ); значение р ^б	0,73 (0,54 – 0,99); р=0,0386	
Частота объективных ответов (ЧОО) ^а		
ЧОО% (95% ДИ)	64 % (55 % – 72%)	36 % (30 % – 42 %)
Соотношение шансов (95 % ДИ); р-значение	3,10 (2,00 – 4,80); р<0.0001	
Длительность ответа на терапию (ДОТ) ^а		
Медиана (95 % ДИ), месяцев	6,90 (5,52 – НД)	5,55 (4,17 – 9,56)
Пациенты с ДОТ >6 месяцев	31,9 %	20,0 %

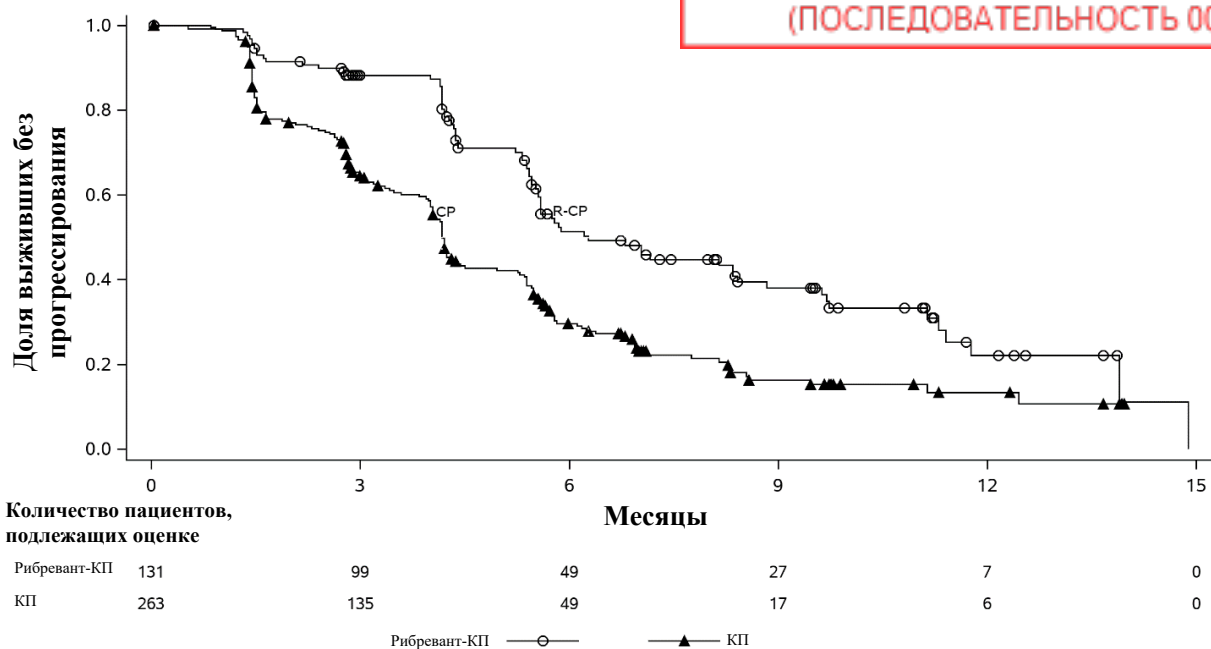
ДИ = доверительный интервал; НД = не достигнута

Результаты ВБП или ЧОО взяты от даты окончания сбора данных 10 июля 2023 г., когда были выполнены тестирование гипотезы и финальный анализ для указанных конечных точек. Результаты ОВ взяты от даты окончания сбора данных 26 апреля 2024 г. из второго промежуточного анализа ОВ.

^a BICR = независимая централизованная заслепленная оценка

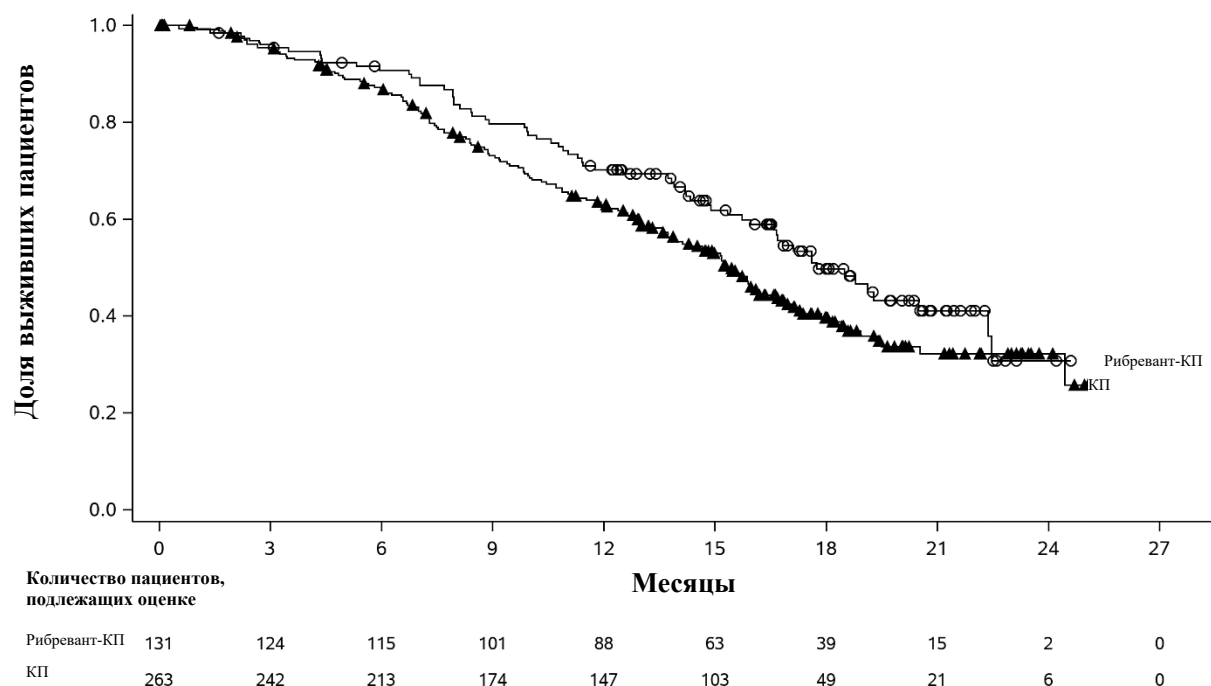
^b Значение p сравнивается с уровнем двусторонней значимости 0,0142. Таким образом, результаты ОВ не являются значимыми по состоянию на второй промежуточный анализ.

Рисунок 1: Кривая ВБП по данным BICR по Каплану-Мейеру у ранее получавших лечение пациентов с НМРЛ



Преимущество по ВБП комбинированной терапии Рибревант-КП по сравнению с терапией КП было одинаково во всех заранее определенных подгруппах, включая этническую принадлежность, возраст, пол, анамнез курения и статус метастазов в ЦНС на момент начала исследования.

Рисунок 2: Кривая ОВ по Каплану-Мейеру у ранее получавших лечение пациентов с НМРЛ



Данные об эффективности при внутричерепных метастазах

Пациенты с бессимптомными или ранее подвергавшимися лечению и стабильными внутричерепными метастазами имели право на участие в рандомизированном исследовании MARIPOSA-2.

Терапия Рибревант-КП была связана с численным увеличением внутричерепной ЧОО (23,3 % для терапии Рибревант-КП по сравнению с 16,7 % для терапии КП, отношение шансов 1,52; [95 % ДИ 0,51 – 4,50]), и длительности внутричерепного ответа на терапию (13,3 месяца; [95 % ДИ 1,4 – НД] в группе Рибревант-КП по сравнению с 2,2 месяца [95 % ДИ 1,4 – НД] в группе КП). Средний срок наблюдения за пациентом, получавшим терапию препаратом Рибревант-КП, составил приблизительно 18,6 месяцев.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) с мутациями по типу инсерций в экзоне 20 EGFR, в отношении которого ранее лечение не проводилось (PAPILLON)

PAPILLON – это рандомизированное открытое многоцентровое исследование III фазы с целью сравнения терапии препаратом Рибревант в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом и только химиотерапии (карбоплатином и пеметрекседом) у ранее не получавших лечение пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ с активирующими мутациями по типу инсерций в экзоне 20 EGFR. Для определения статуса мутаций по типу инсерций в экзоне 20 EGFR в местной лаборатории был выполнен анализ образцов опухолевой ткани (92,2 %) и/или плазмы (7,8 %) у всех 308 пациентов, для этого использовалась методика секвенирования нового поколения (NGS) у 55,5 % и/или полимеразная цепная реакция (ПЦР) у 44,5 % пациентов. Пациенты с метастазами в головном мозге на скрининге соответствовали критериям отбора при условии прохождения радикальной терапии, если они находились в клинически стабильном состоянии без симптомов и без применения кортикостероидов на протяжении по крайней мере 2 недель до рандомизации.

Препарат Рибревант вводили внутривенно в дозе 1400 мг (у пациентов массой < 80 кг) или 1750 мг (у пациентов массой ≥ 80 кг) 1 раз в неделю в течение 4 недель, далее 1 раз в 3 недели в дозе 1750 мг (у пациентов < 80 кг) или 2100 мг (у пациентов ≥ 80 кг), начиная с недели 7, до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Карбоплатин вводили внутривенно в дозе, соответствующей площади под кривой зависимости концентрации от времени 5 мг/мл в минуту (AUC 5), 1 раз в 3 недели на протяжении 12 недель. Пеметрексед вводили внутривенно в дозе 500 мг/м² 1 раз в 3 недели до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Рандомизация была стратифицирована по функциональному статусу по шкале ECOG (0 или 1), предшествующему наличию метастазов в головном мозге (да или нет) и предшествующему применению ИТК EGFR (да или нет). Пациентам, рандомизированным в группу карбоплатина и пеметрекседа, после подтвержденного прогрессирования заболевания разрешалось переходить на монотерапию препаратом Рибревант.

В общей сложности 308 участников были рандомизированы (в соотношении 1:1) для получения терапии препаратом Рибревант в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом (N=153) или карбоплатина и пеметрекседа (N=155). Медиана возраста была равна 62 годам (диапазон: от 27 до 92 лет), 39 % участников были в возрасте ≥ 65 лет; 58 % были женского пола; 61 % – монголоидной расы, 36 % – европеоидной расы. Исходный функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) был равен 0 (35 %) или 1 (64 %); 58 % ранее никогда не курили; у 23 % в анамнезе были метастазы в головном мозге; у 84 % заболевание IV стадии имело место при первичной постановке диагноза.

В ходе анализа конечных точек после прогрессирования было установлено, что улучшение ВБП сохранялось при последующих линиях терапии. Медиана составляла 14,9 месяца (диапазон: от 0,3 до 27,0 месяца).

В таблице 11 обобщены результаты оценки эффективности.

Таблица 11: Результаты оценки эффективности в исследовании PAPILLON

	Рибревант + карбоплатин + пеметрексед (N=153)	Карбоплатин + пеметрексед (N=155)
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)^а		
Число событий (% зрелости данных)	84 (55 %)	132 (85 %)
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	11,4 (9,8 – 13,7)	6,7 (5,6 – 7,3)
ОР (95 % ДИ); значение р	0,395 (0,29 – 0,52); p<0,0001	
Частота объективных ответов^{а,б}		
ЧОО, % (95 % ДИ)	73 % (65 % – 80 %)	47 % (39 % – 56 %)
Отношение шансов (95 % ДИ); значение р	3,0 (1,8; 4,8); p<0,0001	
Полный ответ	3,9 %	0,7 %
Частичный ответ	69 %	47 %
Длительность ответа (ДО)^а		
Медиана ^б (95 % ДИ), месяца	10,1 (8,5 – 13,9)	5,6 (4,4 – 6,9)
Пациенты с ДО ≥ 6 месяцев	77 %	44 %
Общая выживаемость (ОВ)^в		
Число событий	40	52
Медиана ОВ, месяцы (95 % ДИ)	НПО (28,3 – НПО)	28,6 (24,4 – НПО)
ОР (95 % ДИ); значение р	0,756 (0,50 – 1,14); p=0,1825	

ДИ = доверительный интервал

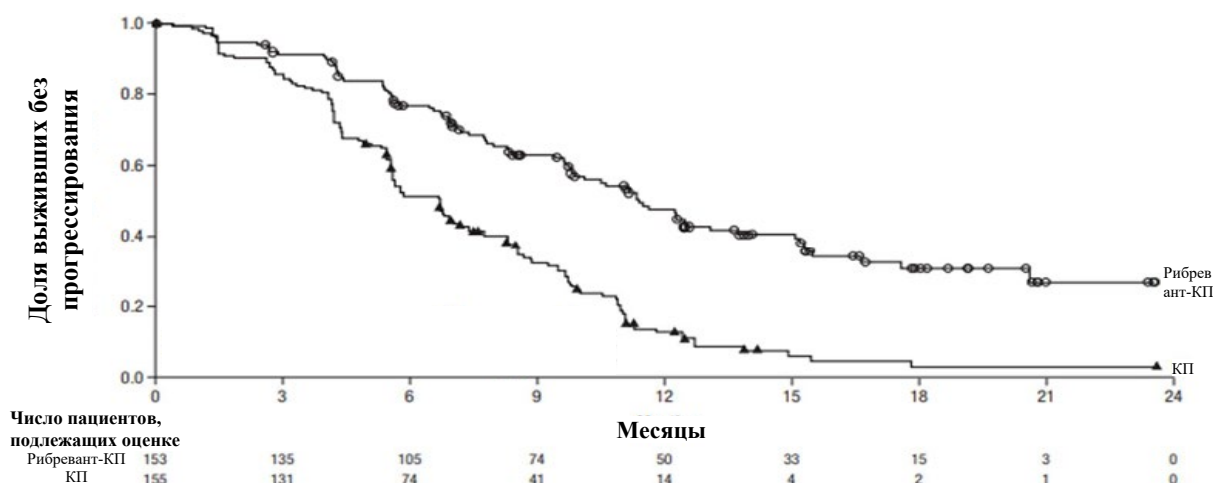
НПО = не подлежит оценке

^а Заслепленная независимая централизованная оценка согласно критериям RECIST, версия 1.1

^б На основании оценки по Каплану-Мейеру.

^в На основании результатов обновленной ОВ со средним сроком наблюдения 20,9 месяцев. Анализ ОВ не был скорректирован с учетом потенциально неблагоприятных эффектов перекрестного лечения (78 [50,3 %] пациентов, получавших карбоплатин + пеметрексед, которые впоследствии получали монотерапию препаратом Рибревант).

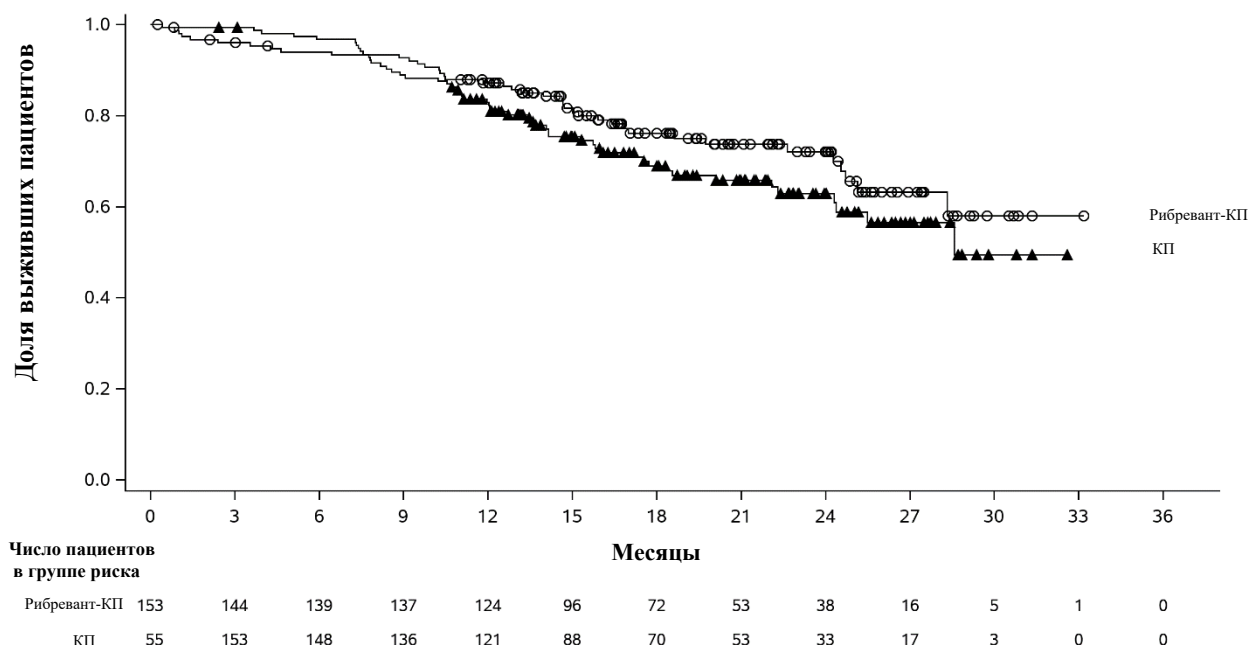
Рисунок 3: Кривая Каплана-Мейера для ВБП у ранее не получавших лечение пациентов с НМРЛ согласно данным BICR



	Рибревант-КП (N=153)	КП (N=155)
Медиана (95 % ДИ) выживаемости без прогрессирования – месяцы	11,4 (9,8 – 13,7)	6,7 (5,6 – 7,3)
Отношение рисков для Р-КП по сравнению с КП (95 % ДИ)	0,40 (95 % ДИ: 0,30 – 0,53)	
	$P < 0,001$	

Преимущество по эффективности Рибреванта в комбинации с карбоплатином и пеметрекседом по сравнению с карбоплатином и пеметрекседом было одинаковым во всех предварительно определенных подгруппах: по наличию метастазов в головной мозг на момент начала исследования (да или нет), по возрасту (< 65 или ≥ 65), полу (мужчина или женщина), расе (азиатского происхождения или неазиатского происхождения), массе тела (< 80 кг или ≥ 80 кг), показателям ECOG (0 или 1) и анамнезу курения (да или нет).

Рисунок 4: Кривая Каплана-Мейера для ОВ у ранее не получавших лечение пациентов с НМРЛ согласно данным BICR



Немелкоклеточный рак легкого с мутациями по типу инсерций в экзоне 20 EGFR, в отношении которого ранее проводилось лечение (CHRYSLIS)

CHRYSLIS – многоцентровое, открытое, мультикогортное исследование, проводимое для оценки безопасности и эффективности препарата Рибревант у пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ. Оценка эффективности проводилась у 114 пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ, у которых имелись мутации по типу инсерций в экзоне 20 гена EGFR, у которых произошло прогрессирование заболевания во время или после химиотерапии на основе препаратов платины; медиана продолжительности наблюдения составляла 12,5 месяца. У всех пациентов проводились анализы опухолевой ткани (93 %) и/или плазмы крови (10 %) локально для определения статуса по инсерциям в экзоне 20 гена EGFR при помощи методики секвенирования нового поколения (NGS) у 46 % пациентов и/или ПЦР у 41 % пациентов; у 4 % пациентов методы проведения анализов не были указаны. Не подходили к участию в исследовании пациенты с метастазами в головном мозге без лечения по этому поводу, а также пациенты с наличием в анамнезе ИЗЛ, по поводу которого требовалась длительная терапия кортикостероидами либо другими

иммуносупрессивными препаратами в течение последних 2 лет. Препарат Рибревант вводился внутривенно в дозе 1050 мг пациентам с массой тела < 80 кг или 1400 мг пациентам с массой тела ≥ 80 кг раз в неделю на протяжении 4 недель, далее – раз в 2 недели, начиная с недели 5, вплоть до утраты клинической пользы или до неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой являлась частота объективных ответов согласно оценкам исследователей; объективные ответы определялись как подтвержденные полные ответы (ПО) или частичные ответы (ЧО) согласно RECIST в версии 1.1. Кроме того, проводилась также оценка первичной конечной точки, основанная на Независимом централизованном рассмотрении в слепом режиме (BICR). Вторичные конечные точки эффективности включали длительность ответа.

Медиана возраста составила 62 года (с разбросом от 36 до 84 лет), 41 % пациентов были в возрасте ≥ 65 лет; 61 % были женского пола; 52 % были азиатского происхождения, а 37 % – европеоидного. Медиана числа ранее проводившихся видов терапии составила 2 (с разбросом от 1 до 7 видов терапии). Исходно у 29 % пациентов функциональный статус по ECOG (классификации Восточной объединенной онкологической группы) соответствовал 0 баллам, а у 70 % – 1 баллу по ECOG; 57 % никогда не курили; у 100 % имелась IV стадия заболевания; у 25 % ранее проводилось лечение по поводу метастазов в головном мозге. Инсерции в экзоне 20 наблюдались в 8 различных позициях; наиболее распространенными позициями были A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) и N771 (11 %).

Результаты оценок эффективности обобщены в таблице 12.

Таблица 12: Результаты оценок эффективности в исследовании CHRYSALIS

	Оценки исследователей (N=114)
Частота объективных ответов^{а, б} (95 % ДИ)	37 % (28 % – 46 %)
Полные ответы	0 %
Частичные ответы	37 %
Длительность ответа	
Медиана ^в (95 % ДИ), месяцев	12,5 (6,5 – 16,1)
Пациенты с длительностью ответа ≥ 6 месяцев	64 %

ДИ = доверительный интервал.

^а Подтвержденный ответ.

^б Результаты оценок частоты объективных ответов и длительности ответа, проведенных исследователями, соответствовали результатам, основанным на оценках Независимого централизованного рассмотрения в слепом режиме (BICR); частота объективных ответов согласно оценке BICR составила 43 % (34 % - 53 %), при 3 % частоте полных ответов и 40 % частоте частичных ответов, медиана длительности ответа согласно оценке BICR составила 10,8 месяца (95 % ДИ: 6,9 – 15,0), а доля пациентов с длительностью ответа ≥ 6 месяцев, согласно оценке BICR, составила 55 %.

^в Согласно расчетным оценкам по методу Каплана-Мейера.

Противоопухолевая активность наблюдалась при всех изученных подтипах мутаций.

Пациенты пожилого возраста

Различий в эффективности между пациентами в возрасте ≥ 65 лет и пациентами в возрасте < 65 лет в целом не наблюдалось.

Из 661 пациента, получавшего терапию препаратом Рибревант в клинических исследованиях EDI1001, NSC3001 и NSC3002, 40 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше, а 10 % – в возрасте 75 лет и старше. Не было отмечено общих различий в безопасности или эффективности между этими пациентами и пациентами более молодого возраста.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

На основании данных по монотерапии препаратом Рибревант площадь под кривой концентрация-время амивантамаба ($AUC_{\text{за 1 неделю}}$) увеличивается пропорционально в диапазоне доз от 350 до 1750 мг.

На основании результатов моделирования с использованием популяционной фармакокинетической модели AUC за 1 неделю была примерно в 2,8 раза выше после пятой дозы при 2-недельном режиме дозирования и в 2,6 раза выше после четвертой дозы при 3-недельном режиме дозирования. Стабильные концентрации амивантамаба были достигнуты к 13 неделе как при 3-недельном, так и при 2-недельном режиме дозирования, а системная кумуляция составила 1,9 раза.

Распределение

На основании индивидуальных оценок фармакокинетических параметров амивантамаба в популяционном анализе фармакокинетики, среднее геометрическое значение ($CV\%$) общего объема распределения составляет 5,12 л (27,8 %) после применения рекомендованной дозы препарата Рибревант.

Элиминация

На основании индивидуальных оценок фармакокинетических параметров амивантамаба в популяционном анализе фармакокинетики, среднее геометрическое значение ($CV\%$) линейного клиренса (CL) и конечный период полувыведения, связанные с линейным клиренсом, составляют 0,266 (30,4 %) л/сут и 13,7 (31,9 %) дней соответственно.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Не наблюдалось клинически значимого влияния на фармакокинетику амивантамаба у пациентов с нарушением функции почек легкой ($60 \leq \text{клиренс креатинина} < 90$ мл/мин) и средней ($29 \leq \text{клиренс креатинина} < 60$ мл/мин) степеней тяжести. Влияние нарушения функции почек тяжелой степени ($15 \leq \text{клиренс креатинина} < 29$ мл/мин) на фармакокинетику амивантамаба неизвестно.

Печеночная недостаточность

Маловероятно, что нарушения функции печени каким-либо образом повлияют на элиминацию амивантамаба, поскольку молекулы на основе IgG_1 , такие как амивантамаб, не метаболизируются в печени.

Не наблюдалось клинически значимого влияния на фармакокинетику амивантамаба при нарушении функции печени легкой степени тяжести [(общий билирубин $\leq$ верхней границы нормы ($ВГН$) и $АСТ > ВГН$) или ($ВГН < \text{общий билирубин} \leq 1,5 ВГН$)]. Влияние нарушения функции печени средней (общий билирубин от 1,5 до 3 $ВГН$) и тяжелой (общий билирубин $> 3 ВГН$) степеней тяжести на фармакокинетику амивантамаба неизвестно.

Пол

Клиренс амивантамаба у мужчин был на 24 % выше, чем у женщин; тем не менее, клинически значимых различий фармакокинетики амивантамаба в зависимости от пола не установлено.

Масса тела

Центральный объем распределения и клиренс амивантамаба увеличивались с повышением массы тела. У пациентов с массой тела < 80 кг, получавших препарат в дозе 1050 мг, и у пациентов с массой тела ≥ 80 кг, получавших препарат в дозе 1400 мг (то есть при применении рекомендуемых доз препарата Рибревант) достигались схожие значения экспозиции амивантамаба.

Пациенты пожилого возраста

Клинически значимых различий фармакокинетики амивантамаба в зависимости от возраста (от 27 до 87 лет) не наблюдалось.

Дети

Фармакокинетика препарата Рибревант у детей не изучалась.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам исследований токсичности при многократном введении, особый вред для человека не выявлен.

Канцерогенность и мутагенность

Исследования для изучения канцерогенного потенциала амивантамаба у животных не проводились. Рутинные исследования генотоксичности и канцерогенности, в целом, к биологическим препаратам не применимы, поскольку крупные белки не могут проникать внутрь клеток и взаимодействовать с ДНК либо хромосомами.

Репродуктивная токсикология

Исследования для изучения эффектов в отношении репродуктивной функции и развития плода у животных не проводились; вместе с тем, исходя из механизма действия, амивантамаб может причинять вред плоду или вызывать отклонения развития. Как описано в литературе, ослабление, выключение или нарушение сигнальной активности EGFR у эмбриона, плода или в материнском организме может предотвращать имплантацию, вызывать потерю эмбриона или плода на различных сроках гестации (вследствие эффекта в отношении развития плаценты), вызывать врожденные отклонения со стороны множества органов или раннюю смертность оставшихся плодов. Аналогичным образом, нокаутный статус по MET или его лиганду – фактору роста гепатоцитов (HGF) – приводил к гибели эмбрионов вследствие тяжелых дефектов со стороны развития плаценты; у плодов отмечались дефекты развития мышц во множестве органов. Известно, что человеческий IgG1 способен проникать через плаценту; таким образом, амивантамаб потенциально может передаваться от матери развивающемуся плоду.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорид моногидрат

Сахароза

Полисорбат 80

L-метионин

Натрия эдетат

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года

После разведения

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 10 часов при температуре 15 – 25 °С, если разведение не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2 – 8 °С) в оригинальной упаковке (картонной пачке) для защиты от света.

Не замораживать. Не встряхивать.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 7 мл препарата во флаконе из прозрачного стекла (тип I), укупоренном резиновой пробкой и алюминиевым колпачком с крышкой «flip-off».

По 1 флакону с листком-вкладышем в картонной пачке. Допускается наличие контроля первого вскрытия на картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Раствор для внутривенных инфузий должен быть приготовлен медицинским работником с соблюдением требований асептики следующим образом:

Приготовление

- Определите необходимую дозу, а также необходимое количество флаконов препарата Рибревант, с учетом исходной массы тела пациента (см. раздел 4.2). Каждый флакон содержит 350 мг амивантамаба.
- При введении по схеме 1 раз в 2 недели, для пациентов с массой тела < 80 кг доза составляет 1050 мг, а для пациентов с массой тела ≥ 80 кг – 1400 мг; первые 4 недели вводят 1 дозу препарата в неделю (всего 4 дозы; на неделе 1 дозу делят на 2 инфузии: в день 1 и день 2), далее 1 раз в 2 недели, начиная с недели 5.
- При введении по схеме 1 раз в 3 недели, пациенты с массой тела < 80 кг получают препарат в дозе 1400 мг 1 раз в неделю (всего 4 дозы; на неделе 1 дозу делят на 2 инфузии: в день 1 и день 2), далее по 1750 мг 1 раз в 3 недели, начиная с недели 7; пациенты с массой тела ≥ 80 кг получают препарат в дозе 1750 мг 1 раз в неделю (всего 4 дозы; на неделе 1 дозу делят на 2 инфузии: в день 1 и день 2), далее по 2100 мг 1 раз в 3 недели, начиная с недели 7.

- Убедитесь, что внешний вид раствора препарата Рибревант соответствует описанию «прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная, или коричневатого, или коричневато-желтоватого, или желтоватого цвета жидкость, которая может содержать незначительное количество небольших прозрачных или белых частиц белка». Не применяйте препарат в случае изменения цвета или присутствия видимых частиц, не соответствующих описанию, приведенному выше.
- Из инфузионного пакета объемом 250 мл наберите и затем утилизируйте соответствующий объем либо 5 % раствора глюкозы, либо 0,9 % (9 мг/мл) раствора натрия хлорида, равный требуемому объему раствора препарата Рибревант, который будет добавлен в инфузионный пакет (извлеките и утилизируйте из инфузионного пакета по 7 мл раствора на каждый флакон). Инфузионные пакеты должны быть изготовлены из поливинилхлорида (ПВХ), полипропилена (ПП), полиэтилена (ПЭ) или полиолефиновой смеси (ПП + ПЭ).
- Наберите по 7 мл препарата Рибревант из каждого флакона и далее добавьте его в инфузионный пакет. Каждый флакон содержит 0,5 мл избыточного объема, обеспечивающий достаточный извлекаемый объем препарата. Конечный объем раствора в инфузионном пакете должен составлять 250 мл. Утилизируйте весь неиспользованный остаток во флаконе.
- Осторожно переверните инфузионный пакет, чтобы перемешать раствор. Не встряхивать.
- Визуально осмотрите раствор на наличие взвешенных частиц и изменение цвета перед введением. Не применяйте препарат в случае изменения цвета или наличия видимых частиц, не соответствующих описанию, приведенному выше.

Введение

- Вводите разведенный раствор путем внутривенной инфузии, используя инфузионный набор, снабженный регулятором потока и встроенным стерильным апиогенным полиэфирсульфоновым (ПЭС) фильтром с низким связыванием белков (размер пор от 0,22 до 0,2 микрометра). Инфузионные наборы должны быть изготовлены из полиуретана (ПУ), полибутадиена (ПБД), ПВХ, ПП или ПЭ.
- Набор для введения с фильтром перед началом каждой инфузии препарата Рибревант необходимо предварительно заполнить 5 % раствором глюкозы или 0,9 % раствором натрия хлорида.
- Не применяйте препарат Рибревант одновременно с другими препаратами, вводимыми через ту же инфузионную систему.
- Разведенный раствор следует ввести в течение 10 часов (включая время инфузии) при комнатной температуре (15 – 25 °C).
- Учитывая частоту ИР при введении первых доз, инфузии аминвантамаба на неделе 1 и 2 следует проводить в периферическую вену; для последующих инфузий, когда риск ИР ниже, можно использовать центральный венозный катетер. Скорости инфузий приведены в разделе 4.2.

Утилизация

Данный лекарственный препарат предназначен только для однократного введения. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «Джонсон & Джонсон»
121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2
Тел.: +7 (495) 755-83-57
Факс: +7 (495) 755-83-58
Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «Джонсон & Джонсон»
121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2
Тел.: +7 (495) 755-83-57
Факс: +7 (495) 755-83-58
Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

Республика Казахстан
ТОО «Johnson & Johnson Kazakhstan»
050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, дом 42, блок 23А
Тел.: +7 (727) 356-88-11
Факс: +7 (727) 356-88-13
Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

10. УСТАНОВЛЕНИЕ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ МЕР

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условной регистрации», и по этому лекарственному препарату ожидается представление дополнительных данных. Министерство здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

Общая характеристика лекарственного препарата Рибревант доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза:
<http://eec.eaeunion.org/>