

יולי 2026

רופא/ה נכבד/ה,

רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון: רייברבנט 160TM מ"מ/מ"ל תת עורי Rybrevant[®] 160mg/ml S.C.

בעל הרישום J-C Health Care Ltd. מבקש להודיעכם כי העלונים לרופא ולצרכן של התכשיר שבנדון עודכנו ביולי 2026.

פרטי העדכון העיקריים מופיעים בהמשך (טקסט שנוסף מסומן בקו תחתון, טקסט שהושמט מסומן עם קו חוצה והחמרות מודגשות בצהוב), אך קיימים עדכונים נוספים.

צורת מינון: Solution for injection

דרך מתן: S.C.

מרכיב פעיל: Amivantamab 160mg/ml

ההתוויות המאושרות לתכשיר בישראל:

RYBREVANT 160 MG/ML S.C. is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) Exon 20 insertion mutation, as detected by an approved test whose disease has progressed on or after platinum based chemotherapy.

RYBREVANT 160 MG/ML S.C. in combination with lazertinib, is indicated for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 L858R substitution mutations, as detected by an approved test.

עלוני המוצר נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:
<https://israeldrugs.health.gov.il/#!/byDrug>

כמו כן, מצורפים לפרסום זה וניתן לקבל העתק מודפס באמצעות פנייה לבעל הרישום: J-C Health Care Ltd, קיבוץ שפיים, 6099000, טל': 09-9591111.

בברכה,
שרון כץ
רוקחת ממונה

J-C Health Care Ltd.

בהודעה זו כלולים העדכונים המהותיים בלבד.

עלון לרופא

9 ADVERSE REACTIONS

...

9.1 Clinical Trials Experience

Summary of the safety profile

...

RYBREVANT in combination with lazertinib

...

In the dataset of RYBREVANT (either intravenous or subcutaneous formulations) in combination with lazertinib (N=752829), the most frequent adverse reactions of any grade ($\geq 20\%$ patients) were rash (87%), nail toxicity (678%), hypoalbuminaemia (489%), hepatotoxicity (43%), stomatitis (43%), oedema (42%), fatigue (3435%), paraesthesia (29%), diarrhoea (26%), constipation (256%), diarrhoea (26%), dry skin (25%), decreased appetite (24%), nausea (24%), and pruritus (243%) and decreased appetite (23%).

Clinically relevant differences between the intravenous and subcutaneous formulations, when given in combination with lazertinib, were observed for administration-related reactions (63% for intravenous vs. 14% for subcutaneous) and VTE (37% for intravenous vs. 11% for subcutaneous).

Serious adverse reactions were reported in 14% of patients who received RYBREVANT 160mg/ml S.C. Rybrevant subcutaneous formulation in combination with lazertinib, including ILD (4.2%), VTE (2.27%), hepatotoxicity (2.21%), and fatigue (1.5%). Seven percent of patients discontinued RYBREVANT 160mg/ml S.C. Rybrevant subcutaneous formulation due to adverse reactions. In patients treated with RYBREVANT 160mg/ml S.C. Rybrevant subcutaneous formulation in combination with lazertinib, the most frequent adverse reactions of any grade ($\geq 1\%$ patients) leading to discontinuation of RYBREVANT 160mg/ml S.C. Rybrevant subcutaneous formulation were ILD (3.76%), and rash (1.25%), and nail toxicity (1.0%).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions for RYBREVANT (either intravenous or subcutaneous formulation) when received in combination with lazertinib are summarised in Table 5.

The safety data below reflect exposure to RYBREVANT (either intravenous or subcutaneous formulation) in combination with lazertinib in 829752 patients with locally advanced or metastatic NSCLC, including 421 patients in MARIPOSA, 202125 patients in PALOMA-2 cohorts 1, 5 and 6, and 206 patients in PALOMA-3 subcutaneous arm. Patients received RYBREVANT (either intravenous or subcutaneous formulation) until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of treatment with amivantamab overall for both intravenous and subcutaneous formulations was 9.19-9 months (range: 0.1 to 31.4 months). Median duration on treatment for the subcutaneous formulation was 6.15-7 months (range: 0.1 to 13.2 months) while median duration on treatment for the intravenous formulation was 18.5 months (range: 0.2 to 31.4 months).

Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category. Frequency

categories are defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$); very rare ($< 1/10000$); and not known (frequency cannot be estimated from the available data).

Table 5: Adverse reactions for RYBREVANT (either intravenous or subcutaneous formulation) when received in combination with lazertinib (N=752)

System-Organ-Class Adverse Reaction	Frequency category	Any grade (%)	Grade 3-4 (%)
Metabolism and nutrition disorders			
Hypoalbuminaemia*	Very common	48	4.5
Decreased appetite		24	0.8
Hypocalcaemia		19	1.2
Hypokalaemia		13	2.7
Hypomagnesaemia	Common	6	0
Nervous system disorders			
Paraesthesia* ^a	Very common	29	1.3
Dizziness*		12	0
Eye disorders			
Other eye disorders*	Very common	19	0.5
Visual impairment*	Common	3.6	0
Keratitis		1.7	0.3
Growth of eyelashes*		1.7	0
Vascular disorders			
Venous thromboembolism			
Amivantamab intravenous* ^{a,b}	Very common	37	11
Amivantamab subcutaneous* ^{a,c}	Very common	11	0.9
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders			
Interstitial lung disease*	Common	3.6	1.7
Gastrointestinal disorders			
Stomatitis*	Very common	43	2.0
Constipation		26	0
Diarrhoea		26	1.7
Nausea		24	0.8
Vomiting		15	0.5
Abdominal pain*		10	0.1
Haemorrhoids	Common	8	0.1
Hepatobiliary disorders			
Hepatotoxicity*	Very common	43	7
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash*	Very common	87	23
Nail toxicity*		67	8
Dry skin*		25	0.7
Pruritus		23	0.3
Skin ulcer	Common	3.9	0.5
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome		3.9	0.1

Urticaria		1.6	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Myalgia	Very common	15	0.5
Muscle spasms		13	0.4
General disorders and administration site conditions			
Oedema*	Very common	42	2.7
Fatigue*		35	3.5
Pyrexia		11	0
Injection site reactions* ^{c,d}	Common	8	0
Injury, poisoning, and procedural complications			
Infusion-/Administration-related reactions			
Amivantamab intravenous ^{b,e}	Very common	63	6
Amivantamab subcutaneous ^{e,f}	Very common	14	0.3

* Grouped terms.

^a Applicable only to lazertinib.

^b Frequency based on amivantamab intravenous study only (MARIPOSA [N=421]).

^c Frequency based on amivantamab subcutaneous studies only (PALOMA-2 cohorts 1 and 6 [N=125] and PALOMA-3 subcutaneous arm [N=206]).

^d Injection site reactions are local signs and symptoms associated with subcutaneous mode of administration.

^e Infusion-related reactions are systemic signs and symptoms associated with infusion of amivantamab intravenous.

^f Administration-related reactions are systemic signs and symptoms associated with administration of amivantamab subcutaneous.

Table 5: Adverse reactions for Rybrevant (either intravenous or subcutaneous formulation) when received in combination with lazertinib (N=829)

Formulation, when received in combination with fuzeterlim (N=625)			
System organ class	Frequency category	Any grade (%)	Grade 3-4 (%)
Adverse reaction			
Metabolism and nutrition disorders			
<u>Hypoalbuminaemia*</u>	<u>Very common</u>	<u>49</u>	<u>4.6</u>
<u>Decreased appetite</u>		<u>23</u>	<u>0.7</u>
<u>Hypocalcaemia</u>		<u>18</u>	<u>1.1</u>
<u>Hypokalaemia</u>		<u>12</u>	<u>2.7</u>
<u>Hypomagnesaemia</u>	<u>Common</u>	<u>6</u>	<u>0</u>
Nervous system disorders			
<u>Paraesthesia*,^a</u>	<u>Very common</u>	<u>29</u>	<u>1.2</u>
<u>Dizziness*</u>		<u>12</u>	<u>0</u>
Eye disorders			
<u>Other eye disorders*</u>	<u>Very common</u>	<u>19</u>	<u>0.5</u>
<u>Visual impairment*</u>	<u>Common</u>	<u>3.6</u>	<u>0</u>
<u>Keratitis</u>		<u>1.9</u>	<u>0.2</u>
<u>Growth of eyelashes*</u>		<u>1.8</u>	<u>0</u>
Vascular disorders			
<u>Venous thromboembolism</u>			
<u>Amivantamab intravenous*,^b</u>	<u>Very common</u>	<u>37</u>	<u>11</u>
<u>Amivantamab subcutaneous*,^c</u>	<u>Very common</u>	<u>11</u>	<u>0.7</u>
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders			
<u>Interstitial lung disease*</u>	<u>Common</u>	<u>3.6</u>	<u>1.7</u>
Gastrointestinal disorders			

<u>Stomatitis*</u>	<u>Very common</u>	<u>43</u>	<u>2.2</u>
<u>Diarrhoea</u>		<u>26</u>	<u>1.8</u>
<u>Constipation</u>		<u>25</u>	<u>0</u>
<u>Nausea</u>		<u>24</u>	<u>0.7</u>
<u>Vomiting</u>		<u>15</u>	<u>0.5</u>
<u>Abdominal pain*</u>	<u>Common</u>	<u>9</u>	<u>0.1</u>
<u>Haemorrhoids</u>		<u>8</u>	<u>0.1</u>
<u>Hepatobiliary disorders</u>			
<u>Hepatotoxicity*</u>	<u>Very common</u>	<u>43</u>	<u>7</u>
<u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u>			
<u>Rash*</u>	<u>Very common</u>	<u>87</u>	<u>22</u>
<u>Nail toxicity*</u>		<u>68</u>	<u>8</u>
<u>Dry skin*</u>		<u>25</u>	<u>0.7</u>
<u>Pruritus</u>		<u>24</u>	<u>0.4</u>
<u>Skin ulcer</u>	<u>Common</u>	<u>3.7</u>	<u>0.5</u>
<u>Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome</u>		<u>3.5</u>	<u>0.1</u>
<u>Urticaria</u>		<u>1.6</u>	<u>0</u>
<u>Musculoskeletal and connective tissue disorders</u>			
<u>Myalgia</u>	<u>Very common</u>	<u>15</u>	<u>0.5</u>
<u>Muscle spasms</u>		<u>13</u>	<u>0.4</u>
<u>General disorders and administration site conditions</u>			
<u>Oedema*</u>	<u>Very common</u>	<u>42</u>	<u>2.4</u>
<u>Fatigue*</u>		<u>34</u>	<u>3.4</u>
<u>Pyrexia</u>		<u>11</u>	<u>0</u>
<u>Injection site reactions*, c, d</u>	<u>Common</u>	<u>6</u>	<u>0</u>
<u>Injury, poisoning and procedural complications</u>			
<u>Infusion-/Administration-related reactions</u>			
<u>Amivantamab intravenous^{b, e}</u>	<u>Very common</u>	<u>63</u>	<u>6</u>
<u>Amivantamab subcutaneous^{c, f}</u>	<u>Very common</u>	<u>14</u>	<u>0.5</u>

* Grouped terms.

^a Applicable only to lazertinib.

^b Frequency based on amivantamab intravenous studies only (MARIPOSA [N=421]).

^c Frequency based on amivantamab subcutaneous studies only (PALOMA-2 cohorts 1 and 6 [N=125], cohort 5 [N=77] and PALOMA-3 subcutaneous arm [N=206]).

^d Injection site reactions are local signs and symptoms associated with subcutaneous mode of administration.

^e Infusion-related reactions are systemic signs and symptoms associated with infusion of amivantamab intravenous.

^f Administration-related reactions are systemic signs and symptoms associated with administration of amivantamab subcutaneous.

Description of selected adverse reactions

Administration-related reactions

Overall, ^aAdministration-related reactions were reported occurred in 14% of patients treated with RYBREVANT 160mg/ml S.C. in combination with lazertinib. In PALOMA-3, administration-related reactions were reported in 13% of patients treated with RYBREVANT 160mg/ml S.C. in combination

~~with lazertinib compared to 66% when treated with RYBREVANT intravenous formulation in combination with lazertinib.~~ The most frequent signs and symptoms of administration-related reactions include dyspnoea, flushing, fever, chills, nausea, and chest discomfort. In patients treated with RYBREVANT 160mg/ml S.C. in combination with lazertinib, the median time to onset of first administration-related reactions was 1.92 hours (range: 0.0 to 176.5 hours), with most administration-related reactions (96.98%) were being Grades 1 or 2 in severity. In PALOMA 3, administration related reactions were reported in 13% of patients treated with RYBREVANT 160mg/ml S.C. in combination with lazertinib compared to 66% when treated with Rybrevant intravenous formulation in combination with lazertinib.

Injection site reactions

~~Overall,~~ injection site reactions occurred in 6.8% of patients treated with RYBREVANT 160mg/ml S.C. in combination with lazertinib. All injection site reactions were Grade 1 or 2 in severity. The most frequent symptom of injection site reactions was erythema.

Interstitial lung disease/pneumonitis

Interstitial lung disease (ILD) or ILD-like adverse reactions have been reported with the use of amivantamab as well as with other EGFR inhibitors. ILD was reported in 3.6% of patients treated with RYBREVANT (either intravenous or subcutaneous formulation) in combination with lazertinib, including 2 (0.20-3%) patients with a fatal reaction. Patients with a medical history of ILD, including drug-induced ILD or radiation pneumonitis, were excluded from PALOMA-2 and PALOMA-3.

Venous thromboembolic (VTE) events with concomitant use with lazertinib

VTE events, including deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), were reported in 11% of patients receiving RYBREVANT 160mg/ml S.C. in combination with lazertinib in PALOMA-2 and PALOMA-3. Most cases were Grade 1 or 2, with Grade 3 events occurring in 3 (0.70-9%) patients. Additionally, 269-336 (82.81%) of these 331-408 patients receiving RYBREVANT 160mg/ml S.C. took prophylactic anticoagulants with a direct oral anticoagulant or low molecular weight heparin within the first four months of study treatment. In PALOMA-3, for the direct comparison between arms, the incidence of VTE ~~reactions-events~~ was 9% for patients treated with RYBREVANT 160mg/ml S.C. in combination with lazertinib, compared to versus 14.13% when treated with RYBREVANT intravenous formulation in combination with lazertinib, with similar rates of prophylactic anticoagulant use in both treatment arms (80% in the subcutaneous arm vs. 81% in the intravenous arm). For patients who did not receive prophylactic anticoagulants, the overall incidence of VTE ~~events~~ was 17% for patients treated with RYBREVANT 160mg/ml S.C. in combination with lazertinib with all VTE ~~reactions-events~~ reported as Grade 1-2 and serious VTE ~~reactions-events~~ reported in 4.8% of these patients, compared to an overall incidence of 26.23% for patients treated with RYBREVANT intravenous formulation in combination with lazertinib with Grade 3 VTE and Grade 4 reactions-events reported in 10% and 2.6% of patients, respectively, and serious VTE ~~reactions-events~~ reported in 10.8% of these patients.

Dermatologic reactions

Rash (including dermatitis acneiform), pruritus, and dry skin have occurred in patients treated with RYBREVANT (either intravenous or subcutaneous formulation) ~~in combination with lazertinib.~~ Rash occurred in 87% of patients treated with Rybrevant in combination with lazertinib, leading to discontinuation of RYBREVANT in 0.67% of patients. Among patients treated with Rybrevant in combination with lazertinib, most cases were Grade 1 or 2, with Grade 3 and Grade 4 reactions occurring in 22.23% and 0.1% of patients, respectively.

Eye disorders

Eye disorders occurred in patients treated with Rybrevant (either intravenous or subcutaneous formulation), including keratitis in 1.9% of patients treated with Rybrevant in combination with lazertinib. Eye disorders, including keratitis (1.7%), occurred in patients treated with RYBREVANT (either intravenous or subcutaneous formulation). Other reported adverse reactions included growth of eyelashes, visual impairment, and other eye disorders.

עלון לצרכן

4. תופעות לוואי

...
תופעות לוואי חמורות (ראה גם פרק 2 סעיף "אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה")
דווח לרופא או לאחות מייד אם אתה מבחין בתופעות הלוואי החמורות הבאות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד – עלולות להופיע ביותר ממשתמש אחד מתוך עשרה:

- כאשר ניתן יחד עם לזרטיניב, עלול להיווצר קריש דם בוורידים, במיוחד בריאות או ברגליים. סימנים עשויים לכלול כאב חד בחזה, קוצר נשימה, נשימה מהירה, כאב ברגל, ונפיחות בזרועות או ברגליים.
- סימנים של תגובה להזרקה – כגון צמרמורת, תחושת קוצר נשימה, בחילות, סומק, אי נוחות בחזה וחום. תופעות אלו עלולות להופיע במיוחד בעת הזרקת המנה הראשונה. הרופא עשוי לתת לך תרופות נוספות, או ייתכן כי יהיה צורך בהפסקת ההזרקה.
- בעיות עוריות – כגון פריחה (לרבות אקנה), זיהום בעור סביב הציפורניים, יובש בעור, גרד, כאב ואודם. דווח לרופא אם הבעיות בעור או בציפורניים מחמירות.
- בעת מתן יחד עם לזרטיניב עלול להופיע קריש דם בוורידים, במיוחד בריאות או ברגליים. סימנים עלולים לכלול כאב חד בחזה, קוצר נשימה, נשימה מהירה, כאב ברגל ונפיחות בזרועות או ברגליים.
- בעיות בעיניים – כגון יובש בעיניים, נפיחות בעפעפים וגרד בעיניים.

תופעות לוואי שכיחות – עלולות להופיע בעד משתמש אחד מתוך עשרה:

- סימנים של דלקת בריאות – כגון קושי פתאומי בנשימה, שיעול או חום. תופעה זו עלולה להוביל לנזק תמידי (מחלת ריאות אינטרסטיציאלית). ייתכן כי הרופא ירצה להפסיק לך את הטיפול ברייברנט 160 מ"ג/מ"ל תת עורי אם תסבול מתופעת לוואי זו.
- בעיות בעיניים – כגון בעיות בראייה ובצמיחת ריסים.
- סימנים של דלקת בקרנית, שהיא החלק הקדמי של העין (קרטיטיס) – כגון כאב בעין, רגישות לאור, אדמומיות, שינויים בראייה או הפרשה מהעין. אם אתה חווה תסמינים אלה, עליך להפסיק שימוש בעדשות מגע עד לאחר שתתייעץ עם הרופא שלך.

תופעות לוואי שאינן שכיחות – עלולות להופיע בעד משתמש אחד מתוך 100:

- פריחה מסכנת חיים עם שלפוחיות וקילוף של העור באזורים נרחבים בגוף (נמק אפידרמלי רעלני - toxic epidermal necrolysis).
- דלקת בתוך העין העלולה להשפיע על הראייה (אובאיטיס).

תופעות הלוואי הבאות דווחו במחקרים קליניים שבהם רייברנט ניתן כתכשיר יחיד בעירוי לתוך וריד:

תופעות לוואי נוספות

דווח לרופא אם אתה מבחין באחת מתופעות הלוואי הבאות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד – עלולות להופיע ביותר ממשתמש אחד מעשרה:

- פריחה בעור

• בעיות בציפורניים

• רמה נמוכה של החלבון אלבומין בדם

• תחושת עייפות קיצונית

• בחילות

• פצעים בפה

• בעיות בכבד^a

• נפיחות הנגרמת על ידי הצטברות נוזלים בגוף (בצקת)

• עצירות

• שלשול

• ירידה בתיאבון

• תחושה חריגה בעור (כגון עקצוץ או תחושת נימול)^a

• עלייה ברמת אנזים הכבד אלנין אמינוטרנספראז בדם

• עלייה ברמת אנזים הכבד אספרטט אמינוטרנספראז בדם

• עור יבש

• גרד

• הקאות

• רמה נמוכה של אשלגן בדם

• בעיות אחרות בעיניים

• רמה נמוכה של סידן בדם

• כאבי שרירים

• תחושת סחרחורת

• עוויתות שרירים^a

• חום

• כאב בטן

• עלייה ברמת אנזים הכבד אלקליין פוספטאז בדם

• רמה נמוכה של מגנזיום בדם

תופעות לוואי שכיחות – עלולות להופיע בעד משתמש אחד מתוך עשרה:

• טחורים

• גירוי או כאב במקום ההזרקה

• כיבים (פצעים) בעור

• בעיות בראייה

• אודם, נפיחות, קילוף או רגישות, בעיקר בכפות הידיים או בכפות הרגליים (תסמונת כף היד וכף הרגל)

• צמיחת ריסים

• סרפדת (אורטיקריה)^a

^a נצפה רק בשילוב עם לזרטיניב

תופעות לוואי שכיחות מאוד – עלולות להופיע ביותר ממשתמש אחד מעשרה:

• רמה נמוכה של החלבון אלבומין בדם

• נפיחות הנגרמת על ידי הצטברות נוזלים בגוף

• תחושת עייפות קיצונית

• פצעים בפה

• בחילות

• הקאות

• עצירות או שלשול

• ירידה בתיאבון

• עלייה ברמות אנזימי הכבד אלנין אמינוטרנספראז ואספרטט אמינוטרנספראז בדם

• תחושת סחרחורת

• עלייה ברמת האנזים אלקליין פוספטאז בדם

• כאבי שרירים

• חום

• רמה נמוכה של סידן בדם

תופעות לוואי שכיחות — עלולות להופיע בעד משתמש אחד מתוך עשרה:

• כאב בטן

• רמה נמוכה של אשלגן בדם

• רמה נמוכה של מגנזיום בדם

• טחורים

תופעות לוואי שאינן שכיחות — עלולות להופיע בעד משתמש אחד מתוך 100:

• כיבים (פצעים) בעור

תופעות הלוואי הבאות דווחו במחקרים קליניים שבהם רייברבנט (כעירוי לתוך וריד או כזריקה מתחת לעור) ניתן בשילוב עם לזרטיניב:

תופעות לוואי נוספות

דווח לרופא אם אתה מבחין באחת מתופעות הלוואי הבאות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד — עלולות להופיע ביותר ממשתמש אחד מתוך עשרה:

• רמה נמוכה של החלבון אלבומין בדם

• פצעים בפה

• רעילות כבדית

• נפיחות הנגרמת על ידי הצטברות נוזלים בגוף

• תחושת עייפות קיצונית

• תחושה חריגה בעור (כגון עקצוץ או תחושת נימול)

• עצירות

• שלשול

• ירידה בתיאבון

• בחילות

• רמה נמוכה של סידן בדם

• הקאות

• כאבי שרירים

• רמה נמוכה של אשלגן בדם

• עוויתות שרירים

• תחושת סחרחורת

• חום

• כאב בטן

תופעות לוואי שכיחות — עלולות להופיע בעד משתמש אחד מתוך עשרה:

• טחורים

• גירוי או כאב במקום ההזרקה

• רמה נמוכה של מגנזיום בדם

• אודם, נפיחות, קילוף או רגישות, בעיקר בכפות הידיים או בכפות הרגליים (תסמונת כף היד וכף הרגל)

• פריחה המלווה בגרד (סרפדת)

• כיבים (פצעים) בעור

...