Ovaj dokument sadrži odobrene informacije o lijeku za Rybrevant, s istaknutim izmjenama u odnosu na prethodni postupak koji je utjecao na informacije o lijeku (EMA/H/C/5454/X/014).

Više informacija dostupno je na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>

**PRILOG I.**

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

**1. NAZIV LIJEKA**

Rybrevant 350 mg koncentrat za otopinu za infuziju.

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 50 mg amivantamaba.

Jedna bočica od 7 ml sadrži 350 mg amivantamaba.

Amivantamab je potpuno ljudsko bispecifično protutijelo utemeljeno na imunoglobulinu G1 (IgG1) koje ciljano djeluje na receptore epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor,* EGF) i mezenhimalno‑epitelnog prijelaza (engl. *mesenchymal‑epidermal transition,* MET), a proizvodi se u staničnoj liniji sisavaca (stanice jajnika kineskog hrčka) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine sadrži 0,6 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Otopina je bezbojna do blijedo žuta, uz pH od 5,7 i osmolalnost od približno 310 mOsm/kg.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1 Terapijske indikacije**

Rybrevant je indiciran:

* u kombinaciji s lazertinibom za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non‑small cell lung cancer,* NSCLC) pozitivnim na delecije u egzonu 19 ili supstitucijske mutacije L858R u egzonu 21 gena za receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor,* EGFR).
* u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim NSCLC‑om pozitivnim na delecije u egzonu 19 ili supstitucijske mutacije L858R u egzonu 21 gena za EGFR nakon neuspješnog prethodnog liječenja koje je uključivalo inhibitor tirozin kinaze EGFR‑a.
* u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom u prvoj liniji liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim NSCLC‑om pozitivnim na aktivirajuće insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR.
* u monoterapiji za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim NSCLC‑om pozitivnim na aktivirajuće insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR nakon neuspješnog liječenja kemoterapijom utemeljenom na platini.

**4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje lijekom Rybrevant mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Rybrevant mora primijeniti zdravstveni radnik koji raspolaže odgovarajućom medicinskom potporom za zbrinjavanje reakcija na infuziju ako se one pojave.

Prije uvođenja liječenja lijekom Rybrevant mora se utvrditi status mutacija gena za EGFR na uzorku tumorskog tkiva ili plazme primjenom validirane metode testiranja. Ako se u uzorku plazme ne otkrije mutacija, potrebno je provesti test na uzorku tumorskog tkiva ako je dostupno u dostatnoj količini i ako je odgovarajuće kvalitete, zbog mogućih lažno negativnih rezultata testiranja na uzorku plazme. Testiranje se može provesti u bilo kojem trenutku od prve dijagnoze do početka liječenja; kad se jednom utvrdi status mutacija gena za EGFR, testiranje se ne mora ponavljati (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

Da bi se smanjio rizik od reakcija na infuziju kod primjene lijeka Rybrevant, potrebno je primijeniti premedikaciju (vidjeti odlomke „Prilagodbe doze“ i „Preporučeni lijekovi za istodobnu primjenu“ u nastavku).

*Svaka 3 tjedna*

U Tablici 1 prikazano je preporučeno doziranje lijeka Rybrevant kad se primjenjuje u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom (vidjeti odlomak „Brzine infuzije“ i Tablicu 5 u nastavku).

|  |
| --- |
| **Tablica 1: Preporučeno doziranje lijeka Rybrevant svaka 3 tjedna** |
| **Tjelesna težina na početku liječenjaa** | **Doza lijeka Rybrevant** | **Raspored primjene** | **Broj bočica** |
| Manje od 80 kg | 1400 mg | Jedanput tjedno (ukupno 4 doze) od 1. do 4. tjedna* 1. tjedan – podijeliti infuziju na 1. dan i 2. dan
* 2. do 4. tjedan – infuzija 1. dana
 | 4 |
| 1750 mg | Svaka 3 tjedna počevši od 7. tjedna nadalje | 5 |
| 80 kg ili više | 1750 mg | Jedanput tjedno (ukupno 4 doze) od 1. do 4. tjedna* 1. tjedan – podijeliti infuziju na 1. dan i 2. dan
* 2. do 4. tjedan – infuzija 1. dana
 | 5 |
| 2100 mg | Svaka 3 tjedna počevši od 7. tjedna nadalje | 6 |
| a Nije potrebno prilagođavati dozu kod naknadnih promjena tjelesne težine. |

Kad se primjenjuje u u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom, Rybrevant treba primijeniti nakon karboplatina i pemetrekseda sljedećim redoslijedom: pemetreksed, karboplatin, a zatim Rybrevant. Vidjeti dio 5.1 te informacije o lijeku za upute o doziranju proizvođača za karboplatin i pemetreksed.

*Svaka 2 tjedna*

U Tablici 2 prikazano je preporučeno doziranje lijeka Rybrevant u monoterapiji ili u kombinaciji s lazertinibom (vidjeti odlomak „Brzine infuzije“ i Tablicu 6 u nastavku).

|  |
| --- |
| **Tablica 2: Preporučeno doziranje lijeka Rybrevant svaka 2 tjedna** |
| **Tjelesna težina na početku liječenjaa** | **Doza lijeka Rybrevant** | **Raspored primjene** | **Broj bočica lijeka Rybrevant od 350 mg/7 ml** |
| Manje od 80 kg | 1050 mg | Jedanput tjedno (ukupno 4 doze) od 1. do 4. tjedna* 1. tjedan – podijeliti infuziju na 1. dan i 2. dan
* 2. do 4. tjedan – infuzija 1. dana
 | 3 |
| Svaka 2 tjedna počevši od 5. tjedna nadalje |
| 80 kg ili više | 1400 mg | Jedanput tjedno (ukupno 4 doze) od 1. do 4. tjedna* 1. tjedan – podijeliti infuziju na 1. dan i 2. dan
* 2. do 4. tjedan – infuzija 1. dana
 | 4 |
| Svaka 2 tjedna počevši od 5. tjedna nadalje |
| a Nije potrebno prilagođavati dozu kod naknadnih promjena tjelesne težine. |

Kad se primjenjuje u kombinaciji s lazertinibom i istoga dana, preporučuje se primijeniti Rybrevant u bilo kojem trenutku nakon lazertiniba. Za informacije o preporučenom doziranju lazertiniba vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za lazertinib.

*Trajanje liječenja*

Preporučuje se bolesnike liječiti lijekom Rybrevant do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

*Propuštena doza*

Ako bolesnik propusti planiranu dozu, ona se mora primijeniti što je prije moguće, a raspored primjene prilagoditi sukladno tome kako bi se održao potreban razmak između dviju doza.

*Prilagodbe doze*

U slučaju nuspojava 3. ili 4. stupnja, primjenu lijeka treba privremeno prekinuti dok se nuspojava ne ublaži na ≤ 1. stupanj ili početnu vrijednost. Ako privremeni prekid primjene traje 7 dana ili kraće, liječenje treba nastaviti istom dozom. Ako privremeni prekid primjene traje dulje od 7 dana, preporučuje se liječenje nastaviti smanjenom dozom, kako je prikazano u Tablici 3. Vidjeti i specifične preporuke za prilagodbu doze kod određenih nuspojava, navedene ispod Tablice 3.

Ako se primjenjuje u kombinaciji s lazertinibom, za informacije o prilagodbama doze vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za lazertinib.

|  |
| --- |
| **Tablica 3: Preporuke za prilagodbe doze zbog nuspojava** |
| **Doza uz koju je nastupila nuspojava** | **Doza nakon 1. prekida zbog nuspojave** | **Doza nakon 2. prekida zbog nuspojave** | **Doza nakon 3. prekida zbog nuspojave** |
| 1050 mg | 700 mg | 350 mg | Prekinuti liječenje lijekom Rybrevant |
| 1400 mg | 1050 mg | 700 mg |
| 1750 mg | 1400 mg | 1050 mg |
| 2100 mg | 1750 mg | 1400 mg |

*Reakcije na infuziju*

Na prvi znak reakcija na infuziju, infuzija treba biti prekinuta. Sukladno kliničkoj indikaciji treba uvesti dodatne potporne lijekove (npr. dodatne glukokortikoide, antihistaminik, antipiretike i antiemetike) (vidjeti dio 4.4).

* Reakcija 1. ‑ 3. stupnja (blaga ‑ teška): Nakon povlačenja simptoma infuziju treba nastaviti brzinom 50% manjom od prethodne. Ako nema nikakvih dodatnih simptoma, brzina infuzije može se povećati u skladu s preporukama (vidjeti Tablice 5 i 6). Kod sljedeće doze treba primijeniti lijekove za istodobnu primjenu (uključujući deksametazon (20 mg) ili ekvivalent) (vidjeti Tablicu 4).
* Rekurentna reakcija 3. ili 4. stupnja (opasna po život): Liječenje lijekom Rybrevant treba trajno prekinuti.

*Venski tromboembolijski (VTE) događaji kod istodobne primjene s lazertinibom*

Na početku liječenja je u bolesnika koji primaju Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom potrebno profilaktički primjenjivati antikoagulanse radi prevencije VTE događaja. Sukladno kliničkim smjernicama, bolesnici trebaju primati profilaktičke doze direktnog oralnog antikoagulansa (engl. *direct oral anticoagulant*, DOAC) ili heparina male molekularne mase (engl. *low molecular weight heparin*, LMWH). Primjena antagonista vitamina K se ne preporučuje.

Kod VTE događaja praćenih kliničkom nestabilnošću (npr. zatajenjem dišnog sustava ili srčanom disfunkcijom) potrebno je privremeno prekinuti primjenu oba lijeka dok bolesnik ne bude klinički stabilan. Nakon što se to postigne, oba se lijeka mogu nastaviti primjenjivati u istoj dozi. U slučaju ponovnog nastupa događaja unatoč odgovarajućoj antikoagulacijskoj terapiji potrebno je trajno prekinuti primjenu lijeka Rybrevant. Liječenje lazertinibom može se nastaviti u istoj dozi.

*Reakcije na koži i noktima*

Bolesnike treba uputiti da ograniče izlaganje suncu tijekom liječenja lijekom Rybrevant i još 2 mjeseca po njegovu završetku. Za suha područja preporučuje se primjena emolijentne kreme koja ne sadrži alkohol. Za dodatne informacije o profilaksi reakcija na koži i noktima vidjeti dio 4.4. Ako se u bolesnika javi reakcija 1. do 2. stupnja na koži ili noktima, treba uvesti potporno liječenje; ako nakon 2 tjedna ne dođe do poboljšanja perzistirajućeg osipa 2. stupnja, treba razmotriti smanjenje doze (vidjeti Tablicu 3). Ako se u bolesnika javi reakcija 3. stupnja na koži ili noktima, treba uvesti potporno liječenje i razmotriti privremeni prekid primjene lijeka Rybrevant dok se nuspojava ne ublaži. Nakon što se reakcija na koži ili noktima ublaži do ≤ 2. stupnja, treba nastaviti liječenje lijekom Rybrevant u smanjenoj dozi. Ako se u bolesnika jave kožne reakcije 4. stupnja, liječenje lijekom Rybrevant treba trajno prekinuti (vidjeti dio 4.4).

*Intersticijska bolest pluća*

U slučaju sumnje na intersticijsku bolest pluća (IBP) ili nuspojave slične IBP-u (pneumonitis), Rybrevant je potrebno privremeno prekinuti. Ako se u bolesnika potvrdi IBP ili nuspojave slične IBP‑u (npr. pneumonitis), liječenje lijekom Rybrevant treba trajno prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Preporučeni lijekovi za istodobnu primjenu

Da bi se smanjio rizik od reakcija na infuziju, prije infuzije (1. i 2. dana 1. tjedna) potrebno je primijeniti antihistaminike, antipiretike i glukokortikoide (vidjeti Tablicu 4). Prije sljedećih doza neophodno je primijeniti antihistaminike i antipiretike. Glukokortikoide treba ponovno uvesti i nakon duljih privremenih prekida primjene. Antiemetike treba primijeniti po potrebi.

|  |
| --- |
| **Tablica 4: Raspored primjene premedikacije** |
| **Premedikacija** | **Doza** | **Put primjene** | **Preporučeno****vrijeme primjene prije infuzije lijeka Rybrevant** |
| **Antihistaminik\*** | difenhidramin (25 ‑ 50 mg) ili ekvivalent | intravenski | 15 ‑ 30 minuta |
| peroralno | 30 ‑ 60 minuta |
| **Antipiretik\*** | paracetamol/acetaminofen (650 ‑ 1000 mg)  | intravenski  | 15 ‑ 30 minuta |
| peroralno | 30 ‑ 60 minuta |
| **Glukokortikoid‡** | deksametazon (20 mg) ili ekvivalent | intravenski | 60 ‑ 120 minuta |
| **Glukokortikoid+** | deksametazon (10 mg) ili ekvivalent | intravenski | 45 ‑ 60 minuta |
| \* Obvezno kod svih doza.‡ Obvezno kod početne doze (1. dana 1. tjedna) ili kod sljedećih doza u slučaju reakcije na infuziju.**+** Obvezno kod druge doze (2. dana 1. tjedna); neobvezno kod sljedećih doza. |

Posebne populacije

*Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene amivantamaba u pedijatrijskoj populaciji za liječenje raka pluća nemalih stanica.

*Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2).

*Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu provedena formalna ispitivanja amivantamaba u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Potreban je oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije jer se amivantamab nije ispitivao u toj populaciji bolesnika (vidjeti dio 5.2). Ako se započne liječenje, bolesnike treba nadzirati zbog mogućih nuspojava i prilagoditi dozu prema prethodno navedenim preporukama.

*Oštećenje funkcije jetre*

Nisu provedena formalna ispitivanja amivantamaba u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Potreban je oprez u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije jer se amivantamab nije ispitivao u toj populaciji bolesnika (vidjeti dio 5.2). Ako se započne liječenje, bolesnike treba nadzirati zbog mogućih nuspojava i prilagoditi dozu prema prethodno navedenim preporukama.

Način primjene

Rybrevant je namijenjen za intravensku primjenu. Primjenjuje se kao intravenska infuzija nakon razrjeđivanja sterilnom otopinom glukoze od 5% ili otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%). Rybrevant se mora primijeniti infuzijskim kompletom s ugrađenim (engl. *in‑line*) filtrom.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

*Brzine infuzije*

Nakon razrjeđivanja infuziju treba primijeniti intravenski brzinom koja je navedena u Tablici 5 ili 6 u nastavku. S obzirom na učestalost reakcija na infuziju kod primjene prve doze, u 1. i 2. tjednu infuziju amivantamaba treba primijeniti u perifernu venu, a u sljedećim se tjednima, kad je rizik od reakcija na infuziju manji, infuzija može primijeniti centralnom linijom (vidjeti dio 6.6). Preporučuje se prvu dozu pripremiti što bliže vremenu primjene da bi se maksimizirala vjerojatnost dovršetka infuzije u slučaju reakcije na infuziju.

|  |
| --- |
| **Tablica 5: Brzine infuzije kod primjene lijeka Rybrevant svaka 3 tjedna** |
| **Tjelesna težina manja od 80 kg** |
| **Tjedan** | **Doza****(po vrećici od 250 ml)** | **Početna brzina infuzije** | **Prilagođena brzina infuzije†** |
| **1. tjedan (podijeljena doza)** |  |
| *1. dan* 1. tjedna | 350 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| *2. dan* 1. tjedna | 1050 mg | 33 ml/h | 50 ml/h |
| **2. tjedan** | 1400 mg | 65 ml/h |
| **3. tjedan** | 1400 mg | 85 ml/h |
| **4. tjedan** | 1400 mg | 125 ml/h |
| **Sljedeći tjedni\*** | 1750 mg | 125 ml/h |
| **Tjelesna težina 80 kg ili više** |
| **Tjedan** | **Doza****(po vrećici od 250 ml)** | **Početna brzina infuzije** | **Prilagođena brzina infuzije†** |
| **1. tjedan (podijeljena doza)** |  |
| *1. dan* 1. tjedna | 350 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| *2. dan* 1. tjedna | 1400 mg | 25 ml/h | 50 ml/h |
| **2. tjedan** | 1750 mg | 65 ml/h |
| **3. tjedan** | 1750 mg | 85 ml/h |
| **4. tjedan** | 1750 mg | 125 ml/h |
| **Sljedeći tjedni\*** | 2100 mg | 125 ml/h |
| \* Počevši od 7. tjedna bolesnici primaju lijek svaka 3 tjedna.† Ako nema reakcija na infuziju, početnu brzinu infuzije treba povećati nakon 2 sata (prilagođena brzina infuzije). |

|  |
| --- |
| **Tablica 6: Brzine infuzije kod primjene lijeka Rybrevant svaka 2 tjedna** |
| **Tjelesna težina manja od 80 kg** |
| **Tjedan** | **Doza****(po vrećici od 250 ml)** | **Početna brzina infuzije** | **Prilagođena brzina infuzije‡** |
| **1. tjedan (podijeljena doza)** |  |
| *1. dan* 1. tjedna | 350 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| *2. dan* 1. tjedna | 700 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| **2. tjedan** | 1050 mg | 85 ml/h |
| **Sljedeći tjedni\*** | 1050 mg | 125 ml/h |
| **Tjelesna težina 80 kg ili više** |
| **Tjedan** | **Doza****(po vrećici od 250 ml)** | **Početna brzina infuzije** | **Prilagođena brzina infuzije‡** |
| **1. tjedan (podijeljena doza)** |  |
| *1. dan* 1. tjedna | 350 mg | 50 ml/h | 75 ml/h |
| *2. dan* 1. tjedna | 1050 mg | 35 ml/h | 50 ml/h |
| **2. tjedan** | 1400 mg | 65 ml/h |
| **3. tjedan** | 1400 mg | 85 ml/h |
| **Sljedeći tjedni\*** | 1400 mg | 125 ml/h |
| \* Nakon 5. tjedna bolesnici primaju lijek svaka 2 tjedna.‡ Ako nema reakcija na infuziju, početnu brzinu infuzije treba povećati nakon 2 sata (prilagođena brzina infuzije). |

**4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije na infuziju

U bolesnika liječenih amivantamabom često su se javljale reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.8).

Da bi se smanjio rizik od reakcija na infuziju, prije prve infuzije (1. tjedan) treba primijeniti antihistaminike, antipiretike i glukokortikoide. Prije sljedećih doza treba primijeniti antihistaminike i antipiretike. Prvu infuziju treba podijeliti u dvije doze i primijeniti 1. i 2. dana 1. tjedna.

Bolesnike treba liječiti u okruženju u kojem je dostupna odgovarajuća medicinska potpora za zbrinjavanje reakcija na infuziju. Na prvi znak takvih reakcija bilo koje težine treba prekinuti infuziju te sukladno kliničkoj indikaciji primijeniti lijekove koji se daju nakon infuzije. Nakon povlačenja simptoma infuziju treba nastaviti brzinom 50% manjom od prethodne. Kod rekurentnih reakcija na infuziju 3. ili 4. stupnja liječenje lijekom Rybrevant treba trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Intersticijska bolest pluća

U bolesnika liječenih amivantamabom prijavljeni su intersticijska bolest pluća (IBP) i nuspojave nalik IBP‑u (npr. pneumonitis), uključujući događaje sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih simptoma koji ukazuju na IBP/pneumonitis (npr. dispneja, kašalj, vrućica). U slučaju razvoja tih simptoma liječenje lijekom Rybrevant treba privremeno prekinuti dok se simptomi ne istraže. U slučaju sumnje na IBP ili na nuspojave slične IBP-u treba provesti ocjenu i po potrebi uvesti odgovarajuće liječenje. U bolesnika kojima se potvrde IBP ili nuspojave slične IBP-u treba trajno prekinuti liječenje lijekom Rybrevant (vidjeti dio 4.2).

Venski tromboembolijski (VTE) događaji kod istodobne primjene s lazertinibom

U bolesnika koji su primali Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom prijavljeni su VTE događaji, uključujući duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE), uključujući događaje sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Sukladno kliničkim smjernicama, bolesnici trebaju primati profilaktičke doze direktnog oralnog antikoagulansa (DOAC) ili heparina male molekularne mase (LMWH). Primjena antagonista vitamina K se ne preporučuje.

Potrebno je pratiti moguću pojavu znakova i simptoma VTE događaja. Bolesnici u kojih nastupe VTE događaji trebaju biti liječeni antikoagulacijskom terapijom sukladno kliničkoj indikaciji. Kod VTE događaja praćenih kliničkom nestabilnošću liječenje treba odgoditi dok bolesnik ne bude klinički stabilan. Nakon što se to postigne, oba se lijeka mogu nastaviti primjenjivati u istoj dozi.

U slučaju ponovnog nastupa događaja unatoč odgovarajućoj antikoagulacijskoj terapiji potrebno je trajno prekinuti primjenu lijeka Rybrevant. Liječenje lazertinibom može se nastaviti u istoj dozi (vidjeti dio 4.2).

Reakcije na koži i noktima

U bolesnika liječenih amivantamabom zabilježeni su osip (uključujući akneiformni dermatitis), pruritus i suha koža (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba uputiti da ograniče izlaganje suncu tijekom liječenja lijekom Rybrevant i još 2 mjeseca po njegovu završetku. Preporučuje se koristiti zaštitnu odjeću i kremu za zaštitu protiv širokog spektra UVA/UVB zraka. Za suha se područja preporučuje primjena emolijentne kreme koja ne sadrži alkohol. Potrebno je razmotriti profilaktički pristup prevenciji osipa. To uključuje profilaktičku terapiju peroralnim antibiotikom (npr. doksiciklinom ili minociklinom u dozi od 100 mg dvaput na dan), počevši od 1. dana, tijekom prvih 12 tjedana liječenja te, nakon završetka peroralne antibiotičke terapije, topikalni antibiotički losion na vlasište (npr. klindamicin 1%) tijekom sljedećih 9 mjeseci liječenja. Treba razmotriti primjenu nekomedogenog hidratantnog preparata na licu i cijelom tijelu (osim vlasišta) te pranje šaka i stopala otopinom klorheksidina počevši od 1. dana te tijekom prvih 12 mjeseci liječenja.

Preporučuje se da u vrijeme primjene prve doze budu dostupni liječnički recepti za topikalne i/ili peroralne antibiotike i topikalne kortikosteroide kako bi se minimiziralo kašnjenje s uvođenjem reaktivnog liječenja ako se osip razvije unatoč profilaktičkom liječenju. U slučaju razvoja kožnih reakcija treba primijeniti topikalne kortikosteroide i topikalne i/ili peroralne antibiotike. U slučaju događaja 3. stupnja ili događaja 2. stupnja koje bolesnik loše podnosi, treba primijeniti i sistemske antibiotike i peroralne steroide. Bolesnike s teškim osipom atipičnog izgleda ili distribucije ili one kod kojih se osip ne poboljša unutar 2 tjedna treba odmah uputiti dermatologu. Ovisno o težini osipa, treba smanjiti dozu lijeka Rybrevant, privremeno prekinuti njegovu primjenu ili trajno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.2).

Prijavljena je toksična epidermalna nekroliza (TEN). Ako se TEN potvrdi, liječenje ovim lijekom treba trajno prekinuti.

Poremećaji oka

U bolesnika liječenih amivantamabom zabilježeni su poremećaji oka, uključujući keratitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike u kojih dođe do pogoršanja očnih simptoma treba odmah uputiti oftalmologu, a oni moraju prekinuti korištenje kontaktnih leća do ocjene simptoma. Za prilagodbe doze kod poremećaja oka 3. ili 4 stupnja vidjeti dio 4.2.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Ovaj se lijek može razrijediti u otopini natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%). To treba uzeti u obzir u bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija (vidjeti dio 6.6).

Sadržaj polisorbata

Ovaj lijek sadrži 0,6 mg polisorbata 80 u jednom ml, što odgovara 4,2 mg po bočici od 7 ml. Polisorbati mogu uzrokovati reakcije preosjetljivosti.

**4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. Budući da je amivantamab monoklonsko IgG1 protutijelo, nije vjerojatno da će bubrežno izlučivanje i jetrenim enzimima posredovan metabolizam nepromijenjenog lijeka predstavljati važne putove eliminacije. Stoga se ne očekuje da će varijacije razina enzima koji metaboliziraju lijekove utjecati na eliminaciju amivantamaba. S obzirom na njegov visok afinitet za jedinstven epitop na EGFR‑u i MET‑u, ne očekuje se da će amivantamab promijeniti razine enzima koji metaboliziraju lijekove.

Cjepiva

Nema dostupnih kliničkih podataka o djelotvornosti i sigurnosti cjepiva u bolesnika liječenih amivantamabom. Treba izbjegavati primjenu živih ili živih atenuiranih cjepiva dok bolesnici primaju amivantamab.

**4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja amivantamabom i još 3 mjeseca po završetku liječenja.

Trudnoća

Nema podataka prikupljenih u ljudi na temelju kojih bi se mogao ocijeniti rizik primjene amivantamaba tijekom trudnoće. Nisu provedena ispitivanja utjecaja na reprodukciju u životinja na temelju kojih bi se utvrdili rizici povezani s lijekom. Primjena molekula koje inhibiraju EGFR i MET u gravidnih životinja povećala je incidenciju poremećaja embriofetalnog razvoja, smrtnost embrija i stopu pobačaja. Stoga bi s obzirom na mehanizam djelovanja i nalaze iz životinjskih modela amivantamab mogao naškoditi plodu kad se primjenjuje u trudnica. Amivantamab se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako se smatra da dobrobit liječenja za ženu nadmašuje mogući rizik za plod. Ako bolesnica zatrudni dok prima ovaj lijek, treba je upozoriti na mogući rizik za plod (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se amivantamab u majčino mlijeko u ljudi. Poznato je da se u ljudi IgG izlučuje u mlijeko tijekom prvih nekoliko dana nakon poroda, no ubrzo nakon toga njegove koncentracije opadaju na nisku razinu. Premda je izgledno da se IgG razgrađuje u probavnom sustavu dojenčeta i da se ne apsorbira, ne može se isključiti rizik za dojenče tijekom tog kratkog razdoblja neposredno nakon poroda. Uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu, mora se donijeti odluka o prekidu dojenja ili privremenom/trajnom prekidu liječenja amivantamabom.

Plodnost

Nema podataka o učincima amivantamaba na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu se ocjenjivali učinci na plodnost mužjaka i ženki.

**4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Rybrevant može umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Vidjeti dio 4.8 (npr. omaglica, umor, poremećaj vida). Ako bolesnici primijete simptome povezane s liječenjem koji utječu na njihovu sposobnost koncentriranja i reagiranja, uključujući nuspojave povezane s vidom, preporučuje se da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima sve dok se ti učinci ne povuku.

**4.8 Nuspojave**

Sažetak sigurnosnog profila

U setu podataka o primjeni amivantamaba u monoterapiji (N=380), najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja bile su osip (76%), reakcije na infuziju (67%), toksični učinci na nokte (47%), hipoalbuminemija (31%), edem (26%), umor (26%), stomatitis (24%), mučnina (23%) i konstipacija (23%). Ozbiljne nuspojave uključivale su IBP (1,3%), reakcije na infuziju (1,1%) i osip (1,1%). Tri posto (3%) bolesnika prekinulo je liječenje lijekom Rybrevant zbog nuspojava. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su reakcija na infuziju (1,1%), IBP (0,5%) i toksični učinci na nokte (0,5%).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 7 sažeto su prikazane nuspojave lijeka koje su se javile u bolesnika liječenih amivantamabom u monoterapiji.

Prikazani podaci odražavaju izloženost amivantamabu u 380 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica nakon neuspješnog liječenja kemoterapijom utemeljenom na platini. Bolesnici su primali amivantamab u dozi od 1050 mg (za bolesnike tjelesne težine < 80 kg) ili 1400 mg (za bolesnike tjelesne težine ≥ 80 kg). Medijan trajanja izloženosti amivantamabu iznosio je 4,1 mjesec (raspon: 0,0 – 39,7 mjeseci).

U nastavku su navedene nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja, prikazane prema kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definiraju se kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

|  |
| --- |
| **Tablica 7: Nuspojave u bolesnika koji su primali amivantamab u monoterapiji** |
| **Klasifikacija organskih sustava**Nuspojava | **Kategorija učestalosti** | **Bilo koji stupanj (%)** | **Stupanj 3-4 (%)** |
| **Poremećaji metabolizma i prehrane** |
| hipoalbuminemija\* (vidjeti dio 5.1) | Vrlo često | 31 | 2† |
| smanjen tek | 16 | 0,5† |
| hipokalcijemija | 10 | 0,3† |
| hipokalijemija | Često | 9 | 2 |
| hipomagnezijemija | 8 | 0 |
| **Poremećaji živčanog sustava** |
| omaglica\* | Vrlo često | 13 | 0,3† |
| **Poremećaji oka** |
| poremećaj vida\* | Često | 3 | 0 |
| rast trepavica\* | 1 | 0 |
| drugi poremećaji oka\* | 6 | 0 |
| keratitis | Manje često | 0,5 | 0 |
| uveitis | 0,3 | 0 |
| **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja** |
| intersticijska bolest pluća\* | Često | 3 | 0,5† |
| **Poremećaji probavnog sustava** |
| proljev | Vrlo često | 11 | 2† |
| stomatitisg | 24 | 0,5† |
| mučnina | 23 | 0,5† |
| konstipacija | 23 | 0 |
| povraćanje | 12 | 0,5† |
| bol u abdomenu\* | Često | 9 | 0,8† |
| hemoroidi | 3,7 | 0 |
| **Poremećaji jetre i žuči** |
| povišene vrijednosti alanin aminotransferaze | Vrlo često | 15 | 2 |
| povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze | 13 | 1 |
| povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi | 12 | 0,5† |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** |
| osip\* | Vrlo često | 76 | 3† |
| toksični učinci na nokte\* | 47 | 2† |
| suha koža\* | 19 | 0 |
| pruritus | 18 | 0 |
| toksična epidermalna nekroliza | Manje često | 0,3 | 0,3† |
| **Poremećaji mišićno‑koštanog sustava i vezivnog tkiva** |
| mialgija | Vrlo često | 11 | 0,3† |
| **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene** |
| edem\* | Vrlo često | 26 | 0,8† |
| umor\* | 26 | 0,8† |
| pireksija | 11 | 0 |
| **Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije** |
| reakcija na infuziju | Vrlo često | 67 | 2 |
| \* Grupni pojmovi† Događaji samo 3. stupnja |

Sažetak sigurnosnog profila

U setu podataka o primjeni amivantamaba u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom (N=301) najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja bile su osip (83%), neutropenija (57%), toksični učinci na nokte (53%), reakcije na infuziju (51%), umor (43%), stomatitis (39%), mučnina (43%), trombocitopenija (40%), konstipacija (40%), edem (40%), smanjen tek (33%), hipoalbuminemija (32%), povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (26%), povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (23%), povraćanje (22%) i hipokalijemija (20%). Ozbiljne nuspojave uključivale su osip (2,7%), vensku tromboemboliju (2,3%), trombocitopeniju (2,3%) i IBP (2,0%). Osam posto bolesnika prekinulo je liječenje lijekom Rybrevant zbog nuspojava. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su reakcija na infuziju (2,7%), osip (2,3%), IBP (2,3%) i toksični učinci na nokte (1,0%).

U Tablici 8 sažeto su prikazane nuspojave lijeka koje su se javile u bolesnika liječenih amivantamabom u kombinaciji s kemoterapijom.

Prikazani podaci odražavaju izloženost amivantamabu u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom u 301 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica. Bolesnici su primali amivantamab u dozi od 1400 mg (za bolesnike tjelesne težine < 80 kg) ili 1750 mg (za bolesnike tjelesne težine ≥ 80 kg) na tjedan tijekom 4 tjedna. Počevši sa 7. tjednom, bolesnici su primali amivantamab u dozi od 1750 mg (za bolesnike tjelesne težine < 80 kg) ili 2100 mg (za bolesnike tjelesne težine ≥ 80 kg) svaka 3 tjedna. Medijan trajanja izloženosti amivantamabu u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom iznosio je 7,7 mjeseci (raspon: 0,0 – 28,1 mjeseci).

U nastavku su navedene nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja, prikazane prema kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definiraju se kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

|  |
| --- |
| **Tablica 8: Nuspojave u bolesnika koji su primali amivantamab u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom** |
| **Klasifikacija organskih sustava**nuspojava | **Kategorija učestalosti** | **Bilo koji stupanj (%)** | **Stupanj 3-4 (%)** |
| **Poremećaji krvi i limfnog sustava** |
| neutropenija | Vrlo često | 57 | 39 |
| trombocitopenija | 40 | 12 |
| **Poremećaji metabolizma i prehrane** |
| smanjen tek  | Vrlo često | 33 | 1,3 |
| hipoalbuminemija\* | 32 | 3,7 |
| hipokalijemija | 20 | 6,6 |
| hipomagnezijemija | 13 | 1,3 |
| hipokalcijemija | 12 | 1,0 |
| **Poremećaji živčanog sustava** |
| omaglica\* | Često | 10 | 0,3 |
| **Krvožilni poremećaji** |
| venska tromboembolija\* | Vrlo često | 14 | 3,0 |
| **Poremećaji oka** |
| drugi poremećaji oka\* | Često | 7,3 | 0 |
| poremećaj vida\* | 3,0 | 0 |
| rast trepavica | Manje često | 0,3 | 0 |
| keratitis | 0,3 | 0 |
| uveitis | 0,3 | 0 |
| **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja** |
| intersticijska bolest pluća\* | Često | 2,3 | 1,7 |
| **Poremećaji probavnog sustava** |
| mučnina  | Vrlo često | 43 | 1,0 |
| konstipacija | 40 | 0,3 |
| stomatitis\* | 39 | 3,0 |
| povraćanje | 22 | 2,0 |
| proljev | 19 | 2,3 |
| bol u abdomenu\* | Često | 11 | 0,3 |
| hemoroidi  | 9,3 | 0,7 |
| **Poremećaji jetre i žuči** |
| povišene vrijednosti alanin aminotransferaze | Vrlo često | 26 | 4,3 |
| povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze | 23 | 0,7 |
| povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi | Često | 10 | 0,3 |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** |
| osip\* | Vrlo često | 83 | 14 |
| toksični učinci na nokte\* | 53 | 4,3 |
| suha koža\* | 16 | 0 |
| pruritus | 10 | 0 |
| **Poremećaji mišićno‑koštanog sustava i vezivnog tkiva** |
| mialgija | Često | 5,0 | 0,7 |
| **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene** |
| umor\* | Vrlo često | 43 | 4,7 |
| edem\* | 40 | 1,3 |
| pireksija | 14 | 0 |
| **Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije** |
| reakcija na infuziju | Vrlo često | 51 | 3,0 |
| \* Grupni pojmovi |

Sažetak sigurnosnog profila

U skupu podataka o primjeni amivantamaba u kombinaciji s lazertinibom (N=421) najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja bile su osip (89%), toksični učinci na nokte (71%), reakcije na infuziju (63%), hipoalbuminemija (48%), hepatotoksičnost (47%), edem (47%), stomatitis (43%), venska tromboembolija (37%), parestezija (lazertinib) (34%), umor (32%), proljev (29%), konstipacija (29%), suha koža (26%), pruritus (24%), smanjen tek (24%), hipokalcijemija (21%), mučnina (21%) i drugi poremećaji oka (21%). Najčešće ozbiljne nuspojave uključivale su vensku tromboemboliju (11%), pneumoniju (4,0%), osip (3,1%), IBP/pneumonitis (2,9%), hepatotoksičnost (2,4%), COVID‑19 (2,4%) te reakcije na infuziju i pleuralni izljev (2.1%). Zbog nuspojava je liječenje lijekom Rybrevant prekinulo 23% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida primjene lijeka Rybrevant bile su osip (5,5%), reakcije na infuziju (4,5%), toksični učinci na nokte (3.6%), IPB (2,9%) i VTE (2,9%).

U Tablici 9 sažeto su prikazane nuspojave koje su se javile u bolesnika liječenih amivantamabom u kombinaciji s lazertinibom.

Podaci odražavaju izloženost amivantamabu u kombinaciji s lazertinibom u 421 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica. Bolesnici su primali amivantamab u dozi od 1050 mg (za bolesnike tjelesne težine < 80 kg) ili 1400 mg (za bolesnike tjelesne težine ≥ 80 kg) jedanput tjedno tijekom 4 tjedna, a zatim svaka 2 tjedna. Medijan izloženosti ispitivanom lijeku u skupini koja je primala amivantamab u kombinaciji s lazertinibom iznosio je 18,5 mjeseci (raspon: 0,2 do 31,4 mjeseca).

U nastavku su navedene nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja, prikazane prema kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definiraju se kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

|  |
| --- |
| **Tablica 9: Nuspojave amivantamaba u bolesnika koji su primali amivantamab u kombinaciji s lazertinibom** |
| **Klasifikacija organskih sustava**nuspojava | **Kategorija učestalosti** | **Bilo koji stupanj (%)** | **3. - 4. stupanj (%)** |
| **Poremećaji metabolizma i prehrane** |
| hipoalbuminemija\* | vrlo često | 48 | 5 |
| smanjen tek | 24 | 1,0 |
| hipokalcijemija | 21 | 2,1 |
| hipokalijemija | 14 | 3,1 |
| hipomagnezijemija  | često | 5,0 | 0 |
| **Poremećaji živčanog sustava** |
| parestezija\*‡ | vrlo često | 34 | 1,7 |
| omaglica\* | 13 | 0 |
| **Krvožilni poremećaji** |
| venska tromboembolija\* | vrlo često | 37 | 11 |
| **Poremećaji oka** |
| drugi poremećaji oka\* | vrlo često | 21 | 0,5 |
| poremećaj vida\* | često | 4,5 | 0 |
| keratitis | 2,6 | 0,5 |
| rast trepavica\* | 1,9 | 0 |
| **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja** |
| intersticijska bolest pluća/pneumonitis\* | često | 3,1 | 1,2 |
| **Poremećaji probavnog sustava** |
| stomatitis\* | vrlo često | 43 | 2,4 |
| proljev | 29 | 2,1 |
| konstipacija | 29 | 0 |
| mučnina | 21 | 1,2 |
| povraćanje | 12 | 0,5 |
| bol u abdomenu\* | 11 | 0 |
| hemoroidi | često | 10 | 0,2 |
| **Poremećaji jetre i žuči** |
| hepatotoksičnost† | vrlo često | 47 | 9 |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** |
| osip\* | vrlo često | 89 | 27 |
| toksični učinci na nokte\* | 71 | 11 |
| suha koža\* | 26 | 1,0 |
| pruritus | 24 | 0,5 |
| sindrom palmarno‑plantarne eritrodizestezije | često | 6 | 0,2 |
| urtikarija | 1,2 | 0 |
| **Poremećaji mišićno‑koštanog sustava i vezivnog tkiva** |
| mišićni grčevi | vrlo često | 17 | 0,5 |
| mialgija | 13 | 0,7 |
| **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene** |
| edem\* | vrlo često | 47 | 2,9 |
| umor\* | 32 | 3,8 |
| pireksija | 12 | 0 |
| **Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije** |
| reakcija na infuziju | vrlo često | 63 | 6 |
| \* Skupni pojmovi.‡ Procijenjeno kao nuspojava samo za lazertinib.† Najčešći događaji uključivali su povišene vrijednosti ALT‑a (36%), povišene vrijednosti AST‑a (29%) i povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi (12%). |

Opis odabranih nuspojava

*Reakcije na infuziju*

Reakcije na infuziju javile su se u 67% bolesnika liječenih amivantamabom u monoterapiji. U 98% slučajeva reakcije na infuziju bile su 1. ‑ 2. stupnja težine. U 99% slučajeva javile su se kod primjene prve infuzije, a medijan vremena do njihova nastupa iznosio je 60 minuta, pri čemu se većina reakcija javila unutar 2 sata nakon početka infuzije. Najčešći znakovi i simptomi uključuju zimicu, dispneju, mučninu, navale crvenila, nelagodu u prsnom košu i povraćanje (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na infuziju javile su se u 50% bolesnika liječenih amivantamabom u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom. U više od 94% slučajeva reakcije na infuziju bile su 1. ‑ 2. stupnja težine. Većina reakcija javila se kod primjene prve infuzije, a medijan vremena do nastupa iznosio je 60 minuta (raspon 0 – 7 sati), pri čemu se većina reakcija javila unutar 2 sata nakon početka infuzije.

Reakcije na infuziju ponekad se mogu javiti kod ponovnog uvođenja amivantamaba nakon prekida primjene duljeg od 6 tjedana.

Reakcije na infuziju javile su se u 63% bolesnika liječenih amivantamabom u kombinaciji s lazertinibom. U 94% slučajeva reakcije na infuziju bile su 1. ‑ 2. stupnja težine. Većina reakcija na infuziju javila se kod primjene prve infuzije, a medijan vremena do njihova nastupa iznosio je 1 sat, pri čemu se većina reakcija javila unutar 2 sata nakon početka infuzije. Najčešći znakovi i simptomi uključuju zimicu, dispneju, mučninu, navale crvenila, nelagodu u prsnom košu i povraćanje (vidjeti dio 4.4).

Reakcija na infuziju ponekad se može javiti kod ponovnog uvođenja amivantamaba nakon prekida primjene duljeg od 6 tjedana.

*Intersticijska bolest pluća*

Kod primjene amivantamaba, ali i drugih inhibitora EGFR‑a, prijavljene su intersticijska bolest pluća ili nuspojave nalik IBP‑u. Intersticijska bolest pluća ili pneumonitis prijavljeni su u 2,6% bolesnika liječenih amivantamabom u monoterapiji, u 2,3% bolesnika liječenih amivantamabom u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom te u 3,1% bolesnika liječenih amivantamabom u kombinaciji s lazertinibom, uključujući 1 (0,2%) slučaj sa smrtnim ishodom. Bolesnici koji su u anamnezi imali IBP, IBP izazvan lijekovima, radijacijski pneumonitis koji je zahtijevao liječenje steroidima ili bilo koji dokaz klinički aktivnog IBP‑a nisu mogli sudjelovati u kliničkom ispitivanju (vidjeti dio 4.4).

*Venski tromboembolijski (VTE) događaji kod istodobne primjene s lazertinibom*

Kod primjene lijeka Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom VTE događaji, uključujući duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE), prijavljeni su u 37% od 421 bolesnika liječenog lijekom Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom. Većina slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja težine, dok su događaji 3. ‑ 4. stupnja zabilježeni u 11% te smrt u 0,5% bolesnika koji su primali Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom. Za informacije o profilaktičkoj primjeni antikoagulansa i liječenju VTE događaja vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

U bolesnika koji su primali Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom, medijan vremena do prvog nastupa VTE događaja iznosio je 84 dana. VTE događaji doveli su do trajnog prekida liječenja lijekom Rybrevant u 2,9% bolesnika.

*Reakcije na koži i noktima*

U 76% bolesnika liječenih amivantamabom u monoterapiji zabilježeni su osip (uključujući akneiformni dermatitis), pruritus i suha koža. U većini je slučajeva osip bio 1. ili 2. stupnja težine, a u 3% bolesnika zabilježeni su događaji 3. stupnja. U 0,3% bolesnika javio se osip koji je doveo do prekida liječenja amivantamabom. Osip se obično javljao unutar prva 4 tjedna liječenja, a medijan vremena do njegova nastupa iznosio je 14 dana. U bolesnika liječenih amivantamabom zabilježena je toksičnost za nokte. U većini je slučajeva toksičnost za nokte bila 1. ili 2. stupnja težine, a u 1,8% bolesnika zabilježeni su događaji 3. stupnja.

U 83% bolesnika liječenih amivantamabom u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom zabilježen je osip (uključujući akneiformni dermatitis). U većini je slučajeva osip bio 1. ili 2. stupnja težine, a u 14% bolesnika zabilježeni su događaji 3. stupnja. U 2,3% bolesnika javio se osip koji je doveo do prekida liječenja amivantamabom. Osip se obično javljao unutar prva 4 tjedna liječenja, a medijan vremena do njegova nastupa iznosio je 14 dana. U bolesnika liječenih amivantamabom u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom zabilježena je toksičnost za nokte. U većini je slučajeva toksičnost za nokte bila 1. ili 2. stupnja težine, a u 4,3% bolesnika zabilježeni su događaji 3. stupnja (vidjeti dio 4.4).

U 89% bolesnika liječenih amivantamabom u kombinaciji s lazertinibom zabilježen je osip (uključujući akneiformni dermatitis). Većina slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja težine, a događaji osipa 3. stupnja zabilježeni su u 27% bolesnika. Osip koji je doveo do prekida liječenja amivantamabom zabilježen je u 5,5% bolesnika. Osip se obično javljao unutar prva 4 tjedna liječenja, a medijan vremena do njegova nastupa iznosio je 14 dana. U bolesnika liječenih amivantamabom u kombinaciji s lazertinibom zabilježeni su toksični učinci na nokte. U većini slučajeva toksični učinci na nokte bili su 1. ili 2. stupnja, a u 11% bolesnika zabilježeni su događaji 3. stupnja (vidjeti dio 4.4).

*Poremećaji oka*

U 9% bolesnika liječenih amivantamabom u monoterapiji zabilježeni su poremećaji oka, uključujući keratitis (0,5%). Druge prijavljene nuspojave uključivale su rast trepavica, poremećaj vida i druge poremećaje oka. Svi su događaji bili 1. ‑ 2. stupnja težine.

Poremećaji oka, uključujući keratitis (0,3%), zabilježeni su u 11% bolesnika liječenih amivantamabom u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom. Druge prijavljene nuspojave uključivale su rast trepavica, poremećaj vida, uveitis i druge poremećaje oka. Svi su događaji bili 1. ‑ 2. stupnja težine (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika liječenih amivantamabom u kombinaciji s lazertinibom zabilježeni su poremećaji oka, uključujući keratitis (2,6%). Druge prijavljene nuspojave uključivale su rast trepavica, poremećaj vida i druge poremećaje oka. Većina događaja bila je 1. ‑ 2. stupnja težine (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

*Starije osobe*

Dostupni su ograničeni klinički podaci o primjeni amivantamaba u bolesnika u dobi od 75 ili više godina (vidjeti dio 5.1). Sveukupno nisu opažene razlike u sigurnosti između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i onih mlađih od 65 godina.

Imunogenost

Kao i svi terapijski proteini, ovaj lijek može imati imunogene učinke. U kliničkim ispitivanjima provedenima u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om koji su primali amivantamab, 4 od 1862 (0,2%) sudionika liječena lijekom Rybrevant i pogodna za ocjenu prisutnosti protutijela na lijek bila su pozitivna na protutijela protiv amivantamaba koja su se razvila tijekom liječenja. Nisu utvrđeni dokazi promijenjenog profila farmakokinetike, djelotvornosti ni sigurnosti zbog protutijela na amivantamab.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Predoziranje**

U kliničkom ispitivanju u kojem su bolesnici intravenski primali do 2100 mg lijeka nije utvrđena maksimalna podnošljiva doza. Nema poznatog specifičnog protulijeka za predoziranje amivantamabom. U slučaju predoziranja potrebno je prekinuti liječenje lijekom Rybrevant, nadzirati bolesnika zbog mogućih znakova ili simptoma štetnih događaja i odmah uvesti odgovarajuće opće potporne mjere dok se klinička toksičnost ne ublaži ili ne povuče.

**5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

**5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FX18

Mehanizam djelovanja

Amivantamab je potpuno ljudsko bispecifično IgG1 protutijelo protiv EGFR‑a i MET‑a s niskim udjelom fukoze, koje usmjerava aktivnost imunosnih stanica i ciljano djeluje na tumore s aktivirajućim mutacijama gena za EGFR, kao što su delecije u egzonu 19, supstitucija L858R u egzonu 21 i insercijske mutacije u egzonu 20. Amivantamab se vezuje za izvanstanične domene EGFR‑a i MET‑a.

Amivantamab onemogućuje signalizacijske funkcije EGFR‑a i MET‑a tako što blokira vezivanje liganda i pospješuje razgradnju EGFR‑a i MET‑a, sprječavajući tako rast i progresiju tumora. Prisutnost EGFR‑a i MET‑a na površini tumorskih stanica također omogućuje izvršnim stanicama imunosnog sustava, poput stanica prirodnih ubojica (engl. *natural killer*) i makrofaga, da ciljano unište te stanice mehanizmima stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima, odnosno trogocitoze.

Farmakodinamički učinci

*Albumin*

Amivantamab je smanjio serumsku koncentraciju albumina, što je farmakodinamički učinak inhibicije MET‑a koji se obično javlja tijekom prvih 8 tjedana (vidjeti dio 4.8). Nakon toga, koncentracija albumina ostala je stabilna tijekom preostalog liječenja amivantamabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

*Prethodno neliječen NSCLC pozitivan na delecije u egzonu 19 ili supstitucijske mutacije L858R u egzonu 21 gena za EGFR (MARIPOSA)*

NSC3003 (MARIPOSA) je randomizirano, otvoreno, aktivnim lijekom kontrolirano, multicentrično ispitivanje faze 3 u kojem se procjenjuju djelotvornost i sigurnost lijeka Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom u odnosu na monoterapiju osimertinibom u prvoj liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om pozitivnim na mutacije gena za EGFR koji nije pogodan za kurativnu terapiju. Uzorci prikupljeni od bolesnika morali su imati jednu od dvije česte mutacije gena za EGFR (deleciju u egzonu 19 ili supstitucijsku mutaciju L858R u egzonu 21), što se utvrđivalo lokalnim testiranjem. Uzorci tumorskog tkiva (94%) i/ili plazme (6%) svih bolesnika testirani su lokalno kako bi se utvrdio status delecije u egzonu 19 i/ili supstitucijske mutacije L858R u egzonu 21 gena za EGFR metodom lančane reakcije polimerazom (engl. *Polymerase Chain Reaction*, PCR) u 65% odnosno sekvenciranjem nove generacije (engl. *Next Generation Sequencing*, NGS) u 35% bolesnika.

Ukupno su 1074 bolesnika randomizirana (2:2:1) za primanje lijeka Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom, osimertiniba u monoterapiji ili lazertiniba u monoterapiji do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Rybrevant se primjenjivao intravenski u dozi od 1050 mg (u bolesnika tjelesne težine < 80 kg) ili 1400 mg (u bolesnika tjelesne težine ≥ 80 kg) jedanput tjedno tijekom 4 tjedna, a zatim svaka 2 tjedna, počevši od 5. tjedna. Lazertinib se primjenjivao u peroralnoj dozi od 240 mg jedanput dnevno. Osimertinib se primjenjivao u peroralnoj dozi od 80 mg jedanput dnevno. Randomizacija je bila stratificirana prema tipu mutacije gena za EGFR (delecija u egzonu 19 ili supstitucijska mutacija L858R u egzonu 21), rasi (Azijci ili ostali) te anamnezi metastaza na mozgu (da ili ne).

Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su ujednačene među liječenim skupinama. Medijan dobi iznosio je 63 godine (raspon: 25 – 88 godina), pri čemu je 45% bolesnika imalo ≥ 65 godina; 62% činile su žene; njih 59% bili su Azijci, a njih 38% bijelci. Na početku ispitivanja 34% bolesnika imalo je funkcionalni ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status 0, a njih 66% funkcionalni ECOG status 1; 69% ih nikad nije pušilo; 41% imalo je anamnezu metastaza na mozgu, a njih 90% je pri prvoj dijagnozi imalo rak stadija IV. S obzirom na status mutacija gena za EGFR, 60% ispitanika imalo je delecije u egzonu 19, a njih 40% supstitucijske mutacije L858R u egzonu 21.

Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom ostvario je statistički značajno poboljšanje preživljenja bez progresije bolesti (engl. *Progression‑Free Survival*, PFS) prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (engl. *Blinded Independent Central Review,* BICR).

Nakon medijana praćenja od približno 31 mjeseca ažurirani HR za OS iznosio je 0,77; (95% CI: 0,61; 0,96; p=0,0185). To nije bilo statistički značajno u odnosu na dvostranu razinu značajnosti od 0,00001.

|  |
| --- |
| **Tablica 10: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant + lazertinib****(N=429)** | **Osimertinib****(N=429)** |
| **Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)a** |
| Broj događaja | 192 (45%) | 252 (59%) |
| Medijan; mjeseci (95% CI) | 23,7 (19,1; 27,7) | 16,6 (14,8; 18,5) |
| HR (95% CI); p‑vrijednost | 0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002 |
| **Ukupno preživljenje (OS)** |
| Broj događaja | 142 (33%) | 177 (41%) |
| Medijan; mjeseci (95% CI) | NP (NP; NP) | 37,3 (32,5; NP) |
| HR (95% CI); p‑vrijednostb | 0,77 (0,61; 0,96); p=0,0185 |
| **Stopa objektivnog odgovora (ORR)a,c** |
| ORR % (95% CI) | 80% (76%; 84%) | 77% (72%; 81%) |
| **Trajanje odgovora (DOR)a,c** |
| Medijan; mjeseci (95% CI) | 25,8 (20,3; 33,9) | 18,1 (14,8; 20,1) |
| BICR = zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo; CI (engl. *Confidence Interval*) = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti.Rezultati za PFS temelje se na podacima prikupljenima do 11. kolovoza 2023. uz medijan praćenja od 22,0 mjeseca. Rezultati za OS (engl. *overall survival*), ORR (engl. *objective response rate*) i DOR (engl. *duration of response*) temelje se na podacima prikupljenima do 13. svibnja 2024. uz medijan praćenja od 31,3 mjeseca.a Prema ocjeni BICR-a na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).b p-vrijednost je uspoređena s 2-stranom razinom značajnosti od 0,00001. Stoga rezultati za OS nisu statistički značajni u vrijeme posljednje interim analize.c Na temelju bolesnika s potvrđenim odgovorom. |

**Slika 1: Kaplan‑Meierova krivulja PFS‑a u prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC‑om prema ocjeni BICR‑a**



**Slika 2: Kaplan‑Meierova krivulja OS-a u prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC-om**



Unaprijed specificirane mjere ishoda u ispitivanju MARIPOSA bile su intrakranijalni ORR i DOR prema ocjeni BICR‑a. U podskupini bolesnika s intrakranijalnim lezijama na početku ispitivanja zabilježen je sličan intrakranijalni ORR u skupini liječenoj kombinacijom lijeka Rybrevant i lazertiniba i kontrolnoj skupini. Prema planu ispitivanja u svih se bolesnika u ispitivanju MARIPOSA provodilo serijsko MR oslikavanje mozga radi procjene intrakranijalnog odgovora i njegova trajanja. Rezultati su sažeto prikazani u Tablici 11.

|  |
| --- |
| **Tablica 11: Intrakranijalni ORR i DOR prema ocjeni BICR-a u ispitanika s intrakranijalnim lezijama na početku ispitivanja - MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant + lazertinib****(N=180)** | **Osimertinib****(N=186)** |
| **Procjena intrakranijalnog tumorskog odgovora** |
| Intrakranijalni ORR (CR+PR), % (95% CI) | 77%(70%; 83%) | 77%(70%; 82%) |
| Potpun odgovor  | 63% | 59% |
| **Trajanje intrakranijalnog odgovora** |
| Broj bolesnika s odgovorom | 139 | 144 |
| Medijan, mjeseci (95% CI) | NP (21,4; NP) | 24,4 (22,1; 31,2) |
| CI = interval pouzdanosti; CR = potpun odgovor; NP = ne može se procijeniti; PR = djelomičan odgovorRezultati za intrakranijalni ORR i DOR temelje se na podacima prikupljenima do 13. svibnja 2024. uz medijan praćenja od 31,3 mjeseca. |

*Prethodno liječen NSCLC pozitivan na delecije u egzonu 19 ili supstitucijske mutacije L858R u egzonu 21 gena za EGFR (MARIPOSA‑2)*

MARIPOSA‑2 je randomizirano (2:2:1), otvoreno, multicentrično ispitivanje faze 3 u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om pozitivnim na delecije u egzonu 19 ili supstitucijske mutacije L858R u egzonu 21 gena za EGFR (testiranje mutacija moglo se provesti u vrijeme dijagnoze lokalno uznapredovale ili metastatske bolesti ili nakon toga. Testiranje se nije trebalo ponavljati u vrijeme ulaska u ispitivanje, ukoliko se već prethodno utvrdio EGFR mutacijski status) nakon neuspješnog prethodnog liječenja koje je uključivalo inhibitor tirozin kinaze EGFR‑a treće generacije. U ispitivanje je randomizirano ukupno 657 bolesnika, od kojih su 263 primala karboplatin i pemetreksed (KP), dok je 131 bolesnik primao Rybrevant u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom (Rybrevant-KP). Uz to su u zasebnu skupinu u ispitivanju randomizirana 263 bolesnika koja su primala Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom, karboplatinom i pemetreksedom. Rybrevant se primjenjivao intravenski u dozi od 1400 mg (u bolesnika tjelesne težine < 80 kg) odnosno 1750 mg (u bolesnika tjelesne težine ≥ 80 kg) jedanput tjedno tijekom 4 tjedna, a zatim svaka 3 tjedna u dozi od 1750 mg (u bolesnika tjelesne težine < 80 kg) odnosno 2100 mg (u bolesnika tjelesne težine ≥ 80 kg), počevši od 7. tjedna pa do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Karboplatin se primjenjivao intravenski u dozi određenoj prema površini ispod krivulje odnosa koncentracije i vremena od 5 mg/ml/min (AUC 5) jedanput svaka 3 tjedna tijekom najviše 12 tjedana. Pemetreksed se primjenjivao intravenski u dozi od 500 mg/m2 jedanput svaka 3 tjedna do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Bolesnici su stratificirani prema terapijskoj liniji u kojoj su primali osimertinib (prva ili druga linija), prethodnim metastazama na mozgu (da ili ne) te Azijskoj rasi (da ili ne).

Među 394 bolesnika randomizirana u skupine koje su primale Rybrevant-KP ili KP, medijan dobi bio je 62 (raspon: 31 – 85) godine, pri čemu je 38% bolesnika imalo ≥ 65 godina; 60% činile su žene; njih 48% bili su Azijci, a njih 46% bijelci. Na početku ispitivanja 40% ispitanika imalo je funkcionalni ECOG status 0, a njih 60% funkcionalni ECOG status 1; 66% ih nikad nije pušilo; 45% imalo je metastaze na mozgu u anamnezi, a njih 92% je pri prvoj dijagnozi imalo rak stadija IV.

Rybrevant u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom ostvario je statistički značajno poboljšanje PFS‑a u odnosu na karboplatin i pemetreksed, uz HR od 0,48 (95% CI: 0,36; 0,64; p < 0,0001). U vrijeme druge interim analize OS‑a, nakon medijana praćenja od približno 18,6 mjeseci u skupini koja je primala Rybrevant‑KP te približno 17,8 mjeseci u onoj koja je primala KP, HR za OS je bio 0,73 (95% CI: 0,54; 0,99; p=0,0386). Ovo nije bilo statistički značajno (ispitano na unaprijed određenim razinama značajnosti od 0,0142).

Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 12.

|  |
| --- |
| **Tablica 12: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju MARIPOSA-2** |
|  | **Rybrevant +****karboplatin +****pemetreksed****(N=131)** | **Karboplatin +****pemetreksed****(N=263)** |
| **Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)a** |
| Broj događaja (%) | 74 (57) | 171 (65) |
| Medijan, mjeseci (95% CI) | 6,3 (5,6; 8,4) | 4,2 (4,0; 4,4) |
| HR (95% CI); p‑vrijednost | 0,48 (0,36; 0,64); p < 0,0001 |
| **Ukupno preživljenje (OS)** |
| Broj događaja (%) | 65 (50) | 143 (54) |
| Medijan, mjeseci (95% CI) | 17,7 (16,0; 22,4) | 15,3 (13,7; 16,8) |
| HR (95% CI); p‑vrijednostb | 0,73 (0,54; 0,99); p=0,0386 |
| **Stopa objektivnog odgovoraa** |
| ORR, % (95% CI) | 64% (55%; 72%) | 36% (30%; 42%) |
| Omjer izgleda (95% CI); p-vrijednost | 3,10 (2,00; 4,80); p<0,0001 |
| **Trajanje odgovoraa** |
| Medijan (95% CI), mjeseci | 6,90 (5,52; NP) | 5,55 (4,17; 9,56) |
| Bolesnici s trajanjem odgovora ≥ 6 mjeseci | 31,9% | 20,0%  |
| CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanostiNP = ne može se procijenitiRezultati za PFS, trajanje odgovora (DOR) i ORR dobiveni su na temelju podataka prikupljenih do 10. srpnja 2023., kada je provedeno testiranje hipoteze i završna analiza za te mjere ishoda. Rezultati za OS dobiveni su iz druge interim analize OS‑a na temelju podataka prikupljenih do 26. travnja 2024.a Ocjena zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (engl. *Blinded Independent Central Review,* BICR).b p-vrijednost se uspoređuje s dvostranom razinom značajnosti od 0,0142. Stoga rezultati za OS nisu značajni u vrijeme druge interim analize. |

**Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja PFS‑a u prethodno liječenih bolesnika s NSCLC‑om prema ocjeni BICR‑a**



Korisni učinci na PFS kod primjene kombinacije Rybrevant‑KP u odnosu na KP bili su dosljedni u svim unaprijed definiranim analiziranim podskupinama, uključujući podskupine prema etničkoj pripadnosti, dobi, spolu, pušenju u anamnezi te prisutnosti metastaza u SŽS‑u pri uključivanju u ispitivanje.

**Slika 4: Kaplan-Meierova krivulja OS‑a u prethodno liječenih bolesnika s NSCLC‑om**



*Podaci o djelotvornosti na intrakranijalne metastaze*

U ispitivanje MARIPOSA‑2 mogli su biti randomizirani bolesnici s asimptomatskim ili prethodno liječenim i stabilnim intrakranijalnim metastazama. Liječenje kombinacijom Rybrevant‑KP bilo je povezano s brojčanim povećanjem stope objektivnog intrakranijalnog odgovora (23,3% uz Rybrevant‑KP naspram 16,7% uz KP, omjer izgleda: 1,52; 95% CI: 0,51; 4,50) i trajanja intrakranijalnog odgovora (13,3 mjeseci; 95% CI (1,4; NP) u skupini koja je primala Rybrevant‑KP u odnosu na 2,2 mjeseca; 95% CI (1,4; NP) u skupini koja je primala KP). Medijan praćenja za Rybrevant-KP bio je približno 18,6 mjeseci.

*Prethodno neliječen rak pluća nemalih stanica (NSCLC) pozitivan na insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR (PAPILLON)*

PAPILLON je randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze 3 u kojem se uspoređuje liječenje lijekom Rybrevant u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom i liječenje samo kemoterapijom (karboplatinom i pemetreksedom) u prethodno neliječenih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om pozitivnim na insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR. Uzorci tumorskog tkiva (92,2%) i/ili plazme (7,8%) za svih 308 bolesnika testirani su lokalno kako bi se odredio status insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR, i to sekvenciranjem nove generacije (engl. *next generation sequencing*, NGS) u 55,5% bolesnika i/ili lančanom reakcijom polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) u 44,5% bolesnika. Provedeno je i testiranje u središnjem laboratoriju uporabom tkivnog testa AmoyDx® LC10, ciljanog testa Thermo Fisher Oncomine Dx i plazmatskog testa Guardant 360® CDx.

Bolesnici koji su pri probiru imali metastaze na mozgu mogli su sudjelovati u ispitivanju nakon što su primili definitivno liječenje, bili klinički stabilni, bez simptoma i bez primjene kortikosteroida najmanje 2 tjedna prije randomizacije.

Rybrevant se primjenjivao intravenski u dozi od 1400 mg (u bolesnika tjelesne težine < 80 kg) odnosno 1750 mg (u bolesnika tjelesne težine ≥ 80 kg) jedanput tjedno tijekom 4 tjedna, a zatim svaka 3 tjedna u dozi od 1750 mg (u bolesnika tjelesne težine < 80 kg) odnosno 2100 mg (u bolesnika tjelesne težine ≥ 80 kg), počevši od 7. tjedna pa do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Karboplatin se primjenjivao intravenski u dozi određenoj prema površini ispod krivulje odnosa koncentracije i vremena od 5 mg/ml/min (AUC 5) jedanput svaka 3 tjedna tijekom najviše 12 tjedana. Pemetreksed se primjenjivao intravenski u dozi od 500 mg/m2 jedanput svaka 3 tjedna do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratificirana prema funkcionalnom ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) statusu (0 ili 1) i prethodnim metastazama na mozgu (da ili ne). Bolesnici randomizirani u skupinu liječenu karboplatinom i pemetreksedom kojima je potvrđena progresija bolesti mogli su prijeći na liječenje lijekom Rybrevant u monoterapiji.

Ukupno je 308 bolesnika randomizirano (1:1) na liječenje lijekom Rybrevant u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom (N=153) ili na liječenje karboplatinom i pemetreksedom (N=155). Medijan dobi bio je 62 (raspon: 27 – 92) godine, pri čemu je 39% ispitanika imalo ≥ 65 godina; 58% činile su žene; njih 61% bili su Azijci, a njih 36% bijelci. Na početku ispitivanja 35% ispitanika imalo je funkcionalni ECOG status 0, a njih 64% funkcionalni ECOG status 1; 58% ih nikad nije pušilo; 23% imalo je metastaze na mozgu u anamnezi, a njih 84% je pri prvoj dijagnozi imalo rak stadija IV.

Primarna mjera ishoda za PAPILLON bio je PFS prema ocjeni BICR-a. Medijan praćenja bio je 14,9 mjeseci (raspon: 0,3 – 27,0).

Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 13.

|  |
| --- |
| **Tablica 13: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju PAPILLON** |
|  | **Rybrevant +****karboplatin +****pemetreksed****(N=153)** | **Karboplatin +****pemetreksed****(N=155)** |
| **Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) a** |
| Broj događaja  | 84 (55%) | 132 (85%) |
| Medijan, mjeseci (95% CI) | 11,4 (9,8; 13,7) | 6,7 (5,6; 7,3) |
| HR (95% CI); p‑vrijednost | 0,395 (0,29; 0,52); p < 0,0001 |
| **Stopa objektivnog odgovoraa, b** |
| ORR, % (95% CI) | 73% (65%, 80%) | 47% (39%, 56%) |
| Omjer izgleda (95% CI); p‑vrijednost | 3,0 (1,8; 4,8); p < 0,0001 |
| Potpun odgovor | 3,9% | 0,7% |
| Djelomičan odgovor | 69% | 47% |
| **Ukupno preživljenje (OS)c** |
| Broj događaja | 40 | 52 |
| Medijan OS‑a, mjeseci (95% CI) | NP (28,3; NP) | 28,6 (24,4; NP) |
| HR (95% CI); p‑vrijednost | 0,756 (0,50; 1,14); p=0,1825 |
| CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanostiNP = ne može se procijenitia Ocjena zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (engl. *Blinded Independent Central Review,* BICR) na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST.b Na temelju procjena prema Kaplan‑Meieru.c Na temelju rezultata ažurirane analize OS‑a nakon medijana praćenja od 20,9 mjeseci. Analiza OS‑a nije bila prilagođena za potencijalno ometajuće učinke prelaska (78 [50,3%] bolesnika u skupini liječenoj karboplatinom + pemetreksedom koji su naknadno primali Rybrevant u monoterapiji). |

**Slika 5: Kaplan-Meierova krivulja PFS‑a u prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC‑om prema ocjeni BICR‑a**



Korisni učinci na PFS kod primjene lijeka Rybrevant u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom u odnosu na primjenu samo karboplatina i pemetrekseda bili su dosljedni u svim unaprijed definiranim podskupinama prema prisutnosti metastaza na mozgu pri uključivanju u ispitivanje (da ili ne), dobi (< 65 ili ≥ 65 ), spolu (muški ili ženski), rasi (Azijci ili ostali), tjelesnoj težini (< 80 kg ili ≥ 80 kg), funkcionalnom ECOG statusu (0 ili 1) te pušenju u anamnezi (da ili ne).

**Slika 6: Kaplan-Meierova krivulja OS‑a u prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC‑om prema ocjeni BICR‑a**



**Udio preživjelih**

*Prethodno neliječen rak pluća nemalih stanica (NSCLC) pozitivan na insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR (CHRYSALIS)*

CHRYSALIS je multicentrično, otvoreno, multikohortno ispitivanje provedeno radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti lijeka Rybrevant u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om. Djelotvornost lijeka ocjenjivala se u 114 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om pozitivnim na insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR kojima je bolest uznapredovala tijekom ili nakon kemoterapije utemeljene na platini, a koji su bili praćeni tijekom medijana od 12,5 mjeseci. Uzorci tumorskog tkiva (93%) i/ili plazme (10%) za sve su bolesnike bili ispitani lokalno kako bi se odredio status insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR utvrđene sekvenciranjem nove generacije u 46% bolesnika ili lančanom reakcijom polimerazom (PCR) u 41% bolesnika; za 4% bolesnika metoda ispitivanja nije bila prijavljena. Bolesnici s neliječenim metastazama na mozgu ili oni koji su imali IBP koji je zahtijevao produljeno liječenje steroidima ili drugim imunosupresivnim lijekovima unatrag 2 godine nisu bili pogodni za uključenje u ispitivanje. Rybrevant se primjenjivao intravenski u dozi od 1050 mg u bolesnika tjelesne težine < 80 kg odnosno 1400 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 80 kg jedanput tjedno tijekom 4 tjedna, a zatim svaka 2 tjedna, počevši od 5. tjedna pa do gubitka kliničke koristi ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa ukupnog odgovora (engl. *overall response rate,* ORR) prema ocjeni ispitivača, koja se definirala kao potvrđen potpuni ili djelomični odgovor na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours,* RECIST). Osim toga, primarnu mjeru ishoda ocjenjivalo je i zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo (BICR). Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su trajanje odgovora.

Medijan dobi iznosio je 62 (raspon: 36 – 84) godine, pri čemu je 41% bolesnika imalo ≥ 65 godina; 61% činile su žene; njih 52% bili su Azijci, a njih 37% bijelci. Medijan broja prethodnih terapija iznosio je 2 (raspon: 1 – 7 terapija). Na početku ispitivanja 29% ispitanika imalo je funkcionalni ECOG status 0, a njih 70% funkcionalni ECOG status 1; 57% ispitanika nikad nije pušilo; njih 100% imalo je rak stadija IV; a njih 25% prethodno je primilo liječenje za metastaze na mozgu. Insercije u egzonu 20 opažene su u 8 različitih ostataka; najčešći od njih bili su A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) i N771 (11%).

Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 14.

|  |
| --- |
| **Tablica 14: Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja CHRYSALIS** |
|  | **Ocjena ispitivača****(N=114)** |
| **Stopa ukupnog odgovora**a,b(95% CI) | 37% (28%, 46%) |
| Potpun odgovor | 0% |
| Djelomičan odgovor | 37% |
| **Trajanje odgovora** |
| Medijanc (95% CI), mjeseci | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Bolesnici s trajanjem odgovora ≥ 6 mjeseci | 64% |
| CI = interval pouzdanostia Potvrđen odgovorb Rezultati za ORR i trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača bili su u skladu s onima prema ocjeni BICR‑a; ORR prema ocjeni BICR‑a iznosio je 43% (34%, 53%), pri čemu je stopa potpunog odgovora iznosila 3%, a stopa djelomičnog odgovora 40%, medijan trajanja odgovora prema ocjeni BICR‑a iznosio je 10,8 mjeseci (95% CI: 6,9; 15,0), dok je udio bolesnika s trajanjem odgovora ≥ 6 mjeseci prema ocjeni BICR‑a iznosio 55%.c Na temelju procjene prema Kaplan‑Meieru. |

Protutumorska aktivnost opažena je kod svih ispitivanih podvrsta mutacija.

Starije osobe

Sveukupno nisu opažene razlike u učinkovitosti između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i onih mlađih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rybrevant u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje raka pluća nemalih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

**5.2 Farmakokinetička svojstva**

Prema podacima kod primjene lijeka Rybrevant u monoterapiji, površina ispod krivulje koncentracije amivantamaba kroz vrijeme (AUC1 tjedan) povećava se proporcionalno dozi u rasponu doza od 350 do 1750 mg.

Prema simulacijama iz modela populacijske farmakokinetike, AUC1 tjedan bio je približno 2,8 puta veći nakon 5. doze kod režima doziranja svaka 2 tjedna odnosno 2,6 puta veći nakon 4. doze kod režima doziranja svaka 3 tjedna. Koncentracije amivantamaba u stanju dinamičke ravnoteže dosegnute su do 13. tjedna kod oba režima doziranja (svaka 3 tjedna i svaka 2 tjedna), a sistemska akumulacija iznosila je 1,9 puta.

Distribucija

Na temelju procjena pojedinačnih farmakokinetičkih parametara amivantamaba u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, geometrijska srednja vrijednost (CV%) ukupnog volumena distribucije nakon primjene preporučene doze lijeka Rybrevant iznosi 5,12 (27,8%) l.

Eliminacija

Na temelju procjena pojedinačnih farmakokinetičkih parametara amivantamaba u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, geometrijska srednja vrijednost (CV%) linearnog klirensa (CL) iznosi 0,266 (30,4%) l/dan, a terminalnog poluvijeka povezanog s linearnim klirensom 13,7 (31,9%) dana.

Posebne populacije

*Starije osobe*

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici amivantamaba s obzirom na dob (21 - 88 godina).

*Oštećenje funkcije bubrega*

Nije opažen klinički značajan učinak na farmakokinetiku amivantamaba u bolesnika s blagim (klirens kreatinina [CrCl] ≥ 60 i < 90 ml/min), umjerenim (CrCl ≥ 29 i < 60 ml/min) ili teškim (CrCl ≥ 15 i < 29 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije. Podaci u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ograničeni su (n=1), no nema dokaza koji bi ukazivali na to da je u tih bolesnika potrebno prilagođavati dozu. Učinak završnog stadija bubrežne bolesti (CrCl < 15 ml/min) na farmakokinetiku amivantamaba nije poznat.

*Oštećenje funkcije jetre*

Nije vjerojatno da će promjene jetrene funkcije utjecati na eliminaciju amivantamaba jer se molekule utemeljene na IgG1, poput amivantamaba, ne metaboliziraju jetrenim putovima.

Nije opažen klinički značajan učinak na farmakokinetiku amivantamaba kod blagog (ukupni bilirubin ≤ gornja granica normale [GGN] i AST > GGN ili ukupni bilirubin > GGN i ≤ 1,5 x GGN) ili umjerenog (ukupni bilirubin > 1,5 × GGN i ≤ 3 × GGN i bilo koja vrijednost AST‑a) oštećenja jetrene funkcije. Podaci u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije ograničeni su (n=1), no nema dokaza koji bi ukazivali na to da je u tih bolesnika potrebno prilagođavati dozu. Utjecaj teškog oštećenja jetrene funkcije (ukupni bilirubin > 3 x GGN) na farmakokinetiku amivantamaba nije poznat.

*Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika lijeka Rybrevant nije se ispitivala u pedijatrijskih bolesnika.

**5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.

Kancerogenost i mutagenost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se utvrdio kancerogeni potencijal amivantamaba. Rutinska ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti u pravilu nisu primjenjiva na biološke lijekove jer veliki proteini ne mogu difuzijom prodrijeti u stanice i ući u interakciju s DNA ili kromosomskim materijalom.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenili učinci lijeka na reprodukciju i razvoj ploda; međutim, s obzirom na mehanizam djelovanja, amivantamab može naškoditi plodu ili uzrokovati razvojne anomalije. Prema podacima iz literature, smanjenje, eliminacija ili poremećaj signalizacije putem EGFR‑a kod zametka i ploda ili majke mogu onemogućiti implantaciju, uzrokovati gubitak zametka ili ploda tijekom različitih faza gestacije (zbog učinaka na razvoj posteljice), uzrokovati razvojne anomalije u više različitih organa ili dovesti do prijevremene smrti preživjelih plodova. Slično tome, deaktivacija MET‑a ili njegova liganda faktora rasta hepatocita (engl. *hepatocyte growth factor,* HGF) bila je smrtonosna za zametke zbog teških poremećaja u razvoju posteljice, dok su kod plodova opaženi poremećaji u razvoju mišićnog tkiva više različitih organa. Poznato je da ljudski IgG1 prolazi kroz posteljicu; stoga, može doći do prijenosa amivantamaba s majke na plod u razvoju.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Popis pomoćnih tvari**

etilendiaminotetraacetatna kiselina (EDTA) dinatrijeva sol dihidrat

L‑histidin

L‑histidinklorid hidrat

L‑metionin

polisorbat 80 (E433)

saharoza

voda za injekcije

**6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

**6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena bočica

3 godine

Nakon razrjeđivanja

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost razrijeđenog lijeka u primjeni tijekom 10 sati na temperaturi od 15°C do 25°C i pri sobnoj svjetlosti. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora upotrijebiti odmah, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobnog onečišćenja. Ako se ne upotrijebi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C ‑ 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

**6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

7 ml koncentrata u staklenoj bočici (staklo tipa 1) zatvorenoj elastomernim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem s *flip‑off* kapicom koja sadrži 350 mg amivantamaba. Veličina pakiranja: 1 bočica.

**6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Korištenjem aseptične tehnike pripremite otopinu za intravensku infuziju na sljedeći način:

Priprema

* Odredite odgovarajuću dozu i broj bočica lijeka Rybrevant koje će Vam biti potrebne na temelju bolesnikove tjelesne težine (vidjeti dio 4.2). Jedna bočica sadrži 350 mg amivantamaba.
* Kod režima primjene svaka 2 tjedna, bolesnici tjelesne težine < 80 kg primaju 1050 mg, a bolesnici tjelesne težine ≥ 80 kg 1400 mg jedanput tjedno do ukupno 4 doze, a zatim svaka 2 tjedna počevši od 5. tjedna.
* Kod režima primjene svaka 3 tjedna, bolesnici tjelesne težine < 80 kg primaju 1400 mg do ukupno 4 doze, a zatim 1750 mg svaka 3 tjedna počevši od 7. tjedna, dok bolesnici tjelesne težine ≥ 80 kg primaju 1750 mg jedanput tjedno do ukupno 4 doze, a zatim 2100 mg svaka 3 tjedna počevši od 7. tjedna.
* Provjerite je li otopina lijeka Rybrevant bezbojna do blijedo žuta. Nemojte je upotrijebiti ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive čestice.
* Iz infuzijske vrećice koja sadrži 250 ml otopine glukoze od 5% ili otopine natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) izvucite volumen jednak volumenu lijeka Rybrevant koji treba dodati u vrećicu i bacite ga (za svaku bočicu iz infuzijske vrećice treba izvući i baciti 7 ml otopine za razrjeđivanje). Infuzijske vrećice moraju biti načinjene od polivinilklorida (PVC), polipropilena (PP), polietilena (PE) ili poliolefinske mješavine (PP+PE).
* Iz svake bočice potrebne za primjenu doze izvucite 7 ml lijeka Rybrevant i dodajte ih u infuzijsku vrećicu. Svaka bočica sadrži dodatnih 0,5 ml lijeka da bi se iz nje mogao izvući dovoljan volumen. Konačan volumen otopine u infuzijskoj vrećici mora iznositi 250 ml. Bacite sav neupotrijebljeni lijek koji je preostao u bočici.
* Nježno okrenite vrećicu da biste promiješali otopinu. Nemojte je tresti.
* Prije primjene lijeka vizualno provjerite sadrži li čestice i je li promijenio boju. Nemojte ga upotrijebiti ako je promijenio boju ili ako sadrži vidljive čestice.

Primjena

* Primijenite razrijeđenu otopinu intravenskom infuzijom uz pomoć infuzijskog kompleta opremljenog regulatorom protoka i ugrađenim (engl. *in‑line*) sterilnim, apirogenim polietersulfonskim (PES) filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora: 0,22 ili 0,2 mikrometra). Kompleti za primjenu moraju biti načinjeni od poliuretana (PU), polibutadiena (PBD), PVC‑a, PP‑a ili PE‑a.
* Komplet za primjenu s filtrom **mora** se radi provjere protoka isprati 5%-tnom otopinom glukoze ili 0,9%‑tnom otopinom natrijeva klorida prije početka svake infuzije lijeka Rybrevant.
* Rybrevant se ne smije primjenjivati istodobno s drugim lijekovima u istoj intravenskoj liniji.
* Razrijeđenu otopinu treba primijeniti unutar 10 sati (što uključuje i vrijeme primjene infuzije) ako se čuva na sobnoj temperaturi (15°C – 25°C) i pri sobnoj svjetlosti.
* S obzirom na učestalost reakcija na infuziju kod primjene prve doze, u 1. i 2. tjednu infuziju amivantamaba treba primijeniti u perifernu venu, a u sljedećim se tjednima, kad je rizik od reakcija na infuziju manji, infuzija može primijeniti centralnom linijom. Vidjeti brzinu infuzije u dijelu 4.2.

Zbrinjavanje

Ovaj je lijek namijenjen isključivo za jednokratnu uporabu, a sav neupotrijebljeni lijek koji se ne primijeni unutar 10 sati mora se zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgija

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1594/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 09. prosinca 2021.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. rujna 2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

**1. NAZIV LIJEKA**

Rybrevant 1600 mg otopina za injekciju

Rybrevant 2240 mg otopina za injekciju

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Rybrevant 1600 mg otopina za injekciju

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 160 mg amivantamaba.

Jedna bočica s 10 ml otopine za injekciju sadrži 1600 mg amivantamaba.

Rybrevant 2240 mg otopina za injekciju

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 160 mg amivantamaba.

Jedna bočica s 14 ml otopine za injekciju sadrži 2240 mg amivantamaba.

Amivantamab je potpuno ljudsko bispecifično protutijelo utemeljeno na imunoglobulinu G1 (IgG1) koje ciljano djeluje na receptore epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor,* EGF) i mezenhimalno‑epitelnog prijelaza (engl. *mesenchymal‑epidermal transition,* MET), a proizvodi se u staničnoj liniji sisavaca (stanice jajnika kineskog hrčka) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine sadrži 0,6 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Otopina za injekciju.

Otopina je bezbojna do blijedo žuta.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1 Terapijske indikacije**

Rybrevant u supkutanoj formulaciji indiciran je:

* u kombinaciji s lazertinibom za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non‑small cell lung cancer,* NSCLC) pozitivnim na delecije u egzonu 19 ili supstitucijske mutacije L858R u egzonu 21 gena za receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor,* EGFR).
* u monoterapiji za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim NSCLC‑om pozitivnim na aktivirajuće insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR nakon neuspješnog liječenja kemoterapijom utemeljenom na platini.

**4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje supkutanom formulacijom lijeka Rybrevant mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Prije uvođenja liječenja supkutanom formulacijom lijeka Rybrevant mora se utvrditi status mutacija gena za EGFR na uzorku tumorskog tkiva ili plazme primjenom validirane metode testiranja. Ako se u uzorku plazme ne otkrije mutacija, potrebno je provesti test na uzorku tumorskog tkiva ako je dostupno u dostatnoj količini i ako je odgovarajuće kvalitete, zbog mogućih lažno negativnih rezultata testiranja na uzorku plazme. Kad se jednom utvrdi status mutacija gena za EGFR, testiranje se ne mora ponavljati (vidjeti dio 5.1).

Supkutanu formulaciju lijeka Rybrevant mora primijeniti zdravstveni radnik koji raspolaže odgovarajućom medicinskom potporom za zbrinjavanje reakcija povezanih s primjenom lijeka ako se one pojave.

Doziranje

Da bi se smanjio rizik od reakcija povezanih s primjenom lijeka kod primjene supkutane formulacije lijeka Rybrevant, potrebno je primijeniti premedikaciju (vidjeti odlomke „Prilagodbe doze“ i „Preporučeni lijekovi za istodobnu primjenu“ u nastavku).

U Tablici 1 prikazano je preporučeno doziranje supkutane formulacije lijeka Rybrevant kad se primjenjuje u kombinaciji s lazertinibom ili u monoterapiji, koje se temelji na početnoj tjelesnoj težini.

|  |
| --- |
| **Tablica 1: Preporučeno doziranje supkutane formulacije lijeka Rybrevant** |
| **Tjelesna težina na početku liječenja\*** | **Preporučena doza** | **Raspored primjene** |
| Manje od 80 kg | 1600 mg | * Jedanput tjedno (ukupno 4 doze) od 1. do 4. tjedna
* Svaka 2 tjedna počevši od 5. tjedna nadalje
 |
| 80 kg ili više | 2240 mg | * Jedanput tjedno (ukupno 4 doze) od 1. do 4. tjedna
* Svaka 2 tjedna počevši od 5. tjedna nadalje
 |
| \* Nije potrebno prilagođavati dozu kod naknadnih promjena tjelesne težine. |

Kad se primjenjuje u kombinaciji s lazertinibom i istoga dana, preporučuje se primijeniti supkutanu formulaciju lijeka Rybrevant u bilo kojem trenutku nakon lazertiniba. Za informacije o preporučenom doziranju lazertiniba vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za lazertinib.

*Trajanje liječenja*

Preporučuje se bolesnike liječiti supkutanom formulacijom lijeka Rybrevant do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

*Propuštena doza*

Ako bolesnik propusti dozu supkutane formulacije lijeka Rybrevant između 1. i 4. tjedna, treba je primijeniti unutar 24 sata. Ako bolesnik propusti dozu supkutane formulacije lijeka Rybrevant od 5. tjedna nadalje, treba je primijeniti unutar 7 dana. U suprotnom, propuštenu dozu ne treba primijeniti, a sljedeću dozu treba primijeniti prema uobičajenom rasporedu.

*Prilagodbe doze*

U slučaju nuspojava 3. ili 4. stupnja, primjenu lijeka treba privremeno prekinuti dok se nuspojava ne ublaži na ≤ 1. stupanj ili početnu vrijednost. Ako privremeni prekid primjene traje 7 dana ili kraće, liječenje treba nastaviti istom dozom. Ako privremeni prekid primjene traje dulje od 7 dana, preporučuje se liječenje nastaviti smanjenom dozom, kako je prikazano u Tablici 2. Vidjeti i specifične preporuke za prilagodbu doze kod određenih nuspojava, navedene ispod Tablice 2.

Ako se primjenjuje u kombinaciji s lazertinibom, za informacije o prilagodbama doze vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za lazertinib.

|  |
| --- |
| **Tablica 2: Preporuke za prilagodbe doze zbog nuspojava** |
| **Doza\*** | **Doza nakon 1. prekida zbog nuspojave** | **Doza nakon 2. prekida zbog nuspojave** | **Doza nakon 3. prekida zbog nuspojave** |
| 1600 mg | 1050 mg | 700 mg | Prekinuti liječenje supkutanom formulacijom lijeka Rybrevant |
| 2240 mg | 1600 mg | 1050 mg |
| \* Doza pri kojoj je nastupila nuspojava |

*Reakcije povezane s primjenom lijeka*

Da bi se smanjio rizik od reakcija povezanih s primjenom lijeka kod primjene supkutane formulacije lijeka Rybrevant, potrebno je primijeniti premedikaciju (vidjeti odlomak „Preporučeni lijekovi za istodobnu primjenu“). Na prvi znak reakcija povezanih s primjenom lijeka injekciju treba prekinuti. Sukladno kliničkoj indikaciji treba uvesti dodatne potporne lijekove (npr. dodatne glukokortikoide, antihistaminik, antipiretike i antiemetike) (vidjeti dio 4.4).

* Reakcija 1. ‑ 3. stupnja (blaga ‑ teška): Nakon povlačenja simptoma treba nastaviti s primjenom injekcija supkutane formulacije lijeka Rybrevant. Kod sljedeće doze treba primijeniti lijekove za istodobnu primjenu, uključujući deksametazon (20 mg) ili ekvivalent (vidjeti Tablicu 3).
* Rekurentna reakcija 3. ili 4. stupnja (opasna po život): Liječenje lijekom Rybrevant treba trajno prekinuti.

*Venski tromboembolijski (VTE) događaji kod istodobne primjene s lazertinibom*

Na početku liječenja je u bolesnika koji primaju supkutanu formulaciju lijeka Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom potrebno profilaktički primjenjivati antikoagulanse radi prevencije VTE događaja. Sukladno kliničkim smjernicama, bolesnici trebaju primati profilaktičke doze direktnog oralnog antikoagulansa (engl. *direct oral anticoagulant*, DOAC) ili heparina male molekularne mase (engl. *low molecular weight heparin*, LMWH). Primjena antagonista vitamina K se ne preporučuje.

Kod VTE događaja praćenih kliničkom nestabilnošću (npr. zatajenjem dišnog sustava ili srčanom disfunkcijom) potrebno je privremeno prekinuti primjenu oba lijeka dok bolesnik ne bude klinički stabilan. Nakon što se to postigne, oba se lijeka mogu nastaviti primjenjivati u istoj dozi. U slučaju ponovnog nastupa događaja unatoč odgovarajućoj antikoagulacijskoj terapiji potrebno je trajno prekinuti primjenu lijeka Rybrevant. Liječenje lazertinibom može se nastaviti u istoj dozi (vidjeti dio 4.4).

*Reakcije na koži i noktima*

Bolesnike treba uputiti da ograniče izlaganje suncu tijekom liječenja lijekom Rybrevant i još 2 mjeseca po njegovu završetku. Za suha područja preporučuje se primjena emolijentne kreme koja ne sadrži alkohol. Za dodatne informacije o profilaksi reakcija na koži i noktima vidjeti dio 4.4. Ako se u bolesnika javi reakcija 1. do 2. stupnja na koži ili noktima, treba uvesti potporno liječenje; ako nakon 2 tjedna ne dođe do poboljšanja perzistirajućeg osipa 2. stupnja, treba razmotriti smanjenje doze (vidjeti Tablicu 2). Ako se u bolesnika javi reakcija 3. stupnja na koži ili noktima, treba uvesti potporno liječenje i razmotriti privremeni prekid primjene supkutane formulacije lijeka Rybrevant dok se nuspojava ne ublaži. Nakon što se reakcija na koži ili noktima ublaži do ≤ 2. stupnja, liječenje supkutanom formulacijom lijeka Rybrevant treba nastaviti u smanjenoj dozi. Ako se u bolesnika jave kožne reakcije 4. stupnja, liječenje lijekom Rybrevant treba trajno prekinuti (vidjeti dio 4.4).

*Intersticijska bolest pluća*

U slučaju sumnje na intersticijsku bolest pluća (IBP) ili nuspojave slične IBP-u (pneumonitis), primjenu supkutane formulacije lijeka Rybrevant potrebno je privremeno prekinuti. Ako se u bolesnika potvrdi IBP ili nuspojave slične IBP‑u (npr. pneumonitis), liječenje lijekom Rybrevant treba trajno prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Preporučeni lijekovi za istodobnu primjenu

Da bi se smanjio rizik od reakcija povezanih s primjenom lijeka, prije primjene početne doze (1. dana 1. tjedna) potrebno je primijeniti antihistaminike, antipiretike i glukokortikoide (vidjeti Tablicu 3). Prije sljedećih doza neophodno je primijeniti antihistaminike i antipiretike. Glukokortikoide treba ponovno uvesti i nakon duljih privremenih prekida primjene. Antiemetike treba primijeniti po potrebi.

|  |
| --- |
| **Tablica 3: Raspored primjene premedikacije** |
| **Premedikacija** | **Doza** | **Put primjene** | **Preporučeno****vrijeme primjene prije primjene supkutane formulacije lijeka Rybrevant** |
| **Antihistaminik\*** | difenhidramin (25 ‑ 50 mg) ili ekvivalent | intravenski | 15 ‑ 30 minuta |
| peroralno | 30 ‑ 60 minuta |
| **Antipiretik\*** | paracetamol/acetaminofen (650 ‑ 1000 mg) ili ekvivalent | intravenski  | 15 ‑ 30 minuta |
| peroralno | 30 ‑ 60 minuta |
| **Glukokortikoid†** | deksametazon (20 mg) ili ekvivalent | intravenski | 45 ‑ 60 minuta |
| peroralno | Najmanje 60 minuta |
| **Glukokortikoid‡** | deksametazon (10 mg) ili ekvivalent | intravenski | 45 ‑ 60 minuta |
| peroralno | 60 - 90 minuta |
| \* Obvezno kod svih doza.† Obvezno kod početne doze (1. dana 1. tjedna) ili kod prve sljedeće doze u slučaju reakcije povezane s primjenom lijeka.‡ Neobvezno kod sljedećih doza. |

Posebne populacije

*Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene amivantamaba u pedijatrijskoj populaciji za liječenje NSCLC‑a.

*Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2).

*Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu provedena formalna ispitivanja amivantamaba u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Potreban je oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije jer se amivantamab nije ispitivao u toj populaciji bolesnika (vidjeti dio 5.2). Ako se započne liječenje, bolesnike treba nadzirati zbog mogućih nuspojava i prilagoditi dozu prema prethodno navedenim preporukama.

*Oštećenje funkcije jetre*

Nisu provedena formalna ispitivanja amivantamaba u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Potreban je oprez u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije jer se amivantamab nije ispitivao u toj populaciji bolesnika (vidjeti dio 5.2). Ako se započne liječenje, bolesnike treba nadzirati zbog mogućih nuspojava i prilagoditi dozu prema prethodno navedenim preporukama.

Način primjene

Rybrevant otopina za injekciju namijenjena je isključivo za supkutanu primjenu.

Supkutana formulacija lijeka Rybrevant nije namijenjena za intravensku primjenu i smije se primijeniti samo supkutanom injekcijom u specificiranim dozama (vidjeti dio 6.6 za upute o rukovanju lijekom prije primjene).

Injicirajte potreban volumen supkutane formulacije lijeka Rybrevant u supkutano tkivo abdomena tijekom približno 5 minuta. Lijek se ne smije primijeniti na drugim mjestima na tijelu jer nema dostupnih podataka.

Privremeno prekinite ili usporite primjenu lijeka ako bolesnik osjeti bol. Ako se privremenim prekidom ili usporavanjem primjene lijeka bol ne ublaži, može se odabrati drugo mjesto injiciranja na suprotnoj strani abdomena kako bi se primijenila preostala doza.

Ako se lijek primjenjuje uz pomoć kompleta za supkutanu infuziju, treba osigurati primjenu cijele doze kroz komplet za infuziju. Za ispiranje preostalog lijeka kroz liniju može se upotrijebiti otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%).

Lijek se ne smije injicirati u tetovaže ili ožiljke niti na područja na kojima je koža crvena, prekrivena modricama, osjetljiva na dodir, tvrda ili oštećena kao ni unutar 5 cm oko periumbilikalnog područja.

Kod svake sljedeće injekcije treba promijeniti mjesto injiciranja.

**4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije povezane s primjenom lijeka

U bolesnika liječenih supkutanom formulacijom lijeka Rybrevant javljale su se reakcije povezane s primjenom lijeka (vidjeti dio 4.8).

Da bi se smanjio rizik od reakcija povezanih s primjenom lijeka, prije prve injekcije (1. dan 1. tjedna) treba primijeniti antihistaminike, antipiretike i glukokortikoide. Prije sljedećih doza treba primijeniti antihistaminike i antipiretike.

Bolesnike treba liječiti u okruženju u kojem je dostupna odgovarajuća medicinska potpora za zbrinjavanje reakcija povezanih s primjenom lijeka. Na prvi znak reakcija povezanih s primjenom lijeka bilo koje težine treba prekinuti primjenu injekcije, ako je ona u tijeku, te sukladno kliničkoj indikaciji primijeniti lijekove koji se daju nakon injekcije. Nakon povlačenja simptoma injekciju treba nastaviti. Kod reakcija povezanih s primjenom lijeka 4. stupnja ili rekurentnih reakcija povezanih s primjenom lijeka 3. stupnja liječenje lijekom Rybrevant treba trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Intersticijska bolest pluća

U bolesnika liječenih amivantamabom prijavljeni su intersticijska bolest pluća (IBP) i nuspojave nalik IBP‑u (npr. pneumonitis), uključujući događaje sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih simptoma koji ukazuju na IBP/pneumonitis (npr. dispneja, kašalj, vrućica). U slučaju razvoja tih simptoma liječenje lijekom Rybrevant treba privremeno prekinuti dok se simptomi ne istraže. U slučaju sumnje na IBP ili na nuspojave slične IBP-u treba provesti ocjenu i po potrebi uvesti odgovarajuće liječenje. U bolesnika kojima se potvrde IBP ili nuspojave slične IBP-u treba trajno prekinuti liječenje lijekom Rybrevant (vidjeti dio 4.2).

Venski tromboembolijski (VTE) događaji kod istodobne primjene s lazertinibom

U bolesnika koji su primali amivantamab u kombinaciji s lazertinibom prijavljeni su VTE događaji, uključujući duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE) (vidjeti dio 4.8). Zabilježeni su smrtni slučajevi kod intravenske formulacije amivantamaba.

Sukladno kliničkim smjernicama, bolesnici trebaju primati profilaktičke doze direktnog oralnog antikoagulansa (DOAC) ili heparina male molekularne mase (LMWH). Primjena antagonista vitamina K se ne preporučuje.

Potrebno je pratiti moguću pojavu znakova i simptoma VTE događaja. Bolesnici u kojih nastupe VTE događaji trebaju biti liječeni antikoagulacijskom terapijom sukladno kliničkoj indikaciji. Kod VTE događaja praćenih kliničkom nestabilnošću liječenje treba odgoditi dok bolesnik ne bude klinički stabilan. Nakon što se to postigne, oba se lijeka mogu nastaviti primjenjivati u istoj dozi.

U slučaju ponovnog nastupa događaja unatoč odgovarajućoj antikoagulacijskoj terapiji potrebno je trajno prekinuti primjenu lijeka Rybrevant. Liječenje lazertinibom može se nastaviti u istoj dozi (vidjeti dio 4.2).

Reakcije na koži i noktima

U bolesnika liječenih amivantamabom zabilježeni su osip (uključujući akneiformni dermatitis), pruritus i suha koža (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba uputiti da ograniče izlaganje suncu tijekom liječenja lijekom Rybrevant i još 2 mjeseca po njegovu završetku. Preporučuje se koristiti zaštitnu odjeću i kremu za zaštitu protiv širokog spektra UVA/UVB zraka. Za suha se područja preporučuje primjena emolijentne kreme koja ne sadrži alkohol. Potrebno je razmotriti profilaktički pristup prevenciji osipa. To uključuje profilaktičku terapiju peroralnim antibiotikom (npr. doksiciklinom ili minociklinom u dozi od 100 mg dvaput na dan), počevši od 1. dana, tijekom prvih 12 tjedana liječenja te, nakon završetka peroralne antibiotičke terapije, topikalni antibiotički losion na vlasište (npr. klindamicin 1%) tijekom sljedećih 9 mjeseci liječenja. Treba razmotriti primjenu nekomedogenog hidratantnog preparata na licu i cijelom tijelu (osim vlasišta) te pranje šaka i stopala otopinom klorheksidina počevši od 1. dana te tijekom prvih 12 mjeseci liječenja.

Preporučuje se da u vrijeme primjene prve doze budu dostupni liječnički recepti za topikalne i/ili peroralne antibiotike i topikalne kortikosteroide kako bi se minimiziralo kašnjenje s uvođenjem reaktivnog liječenja ako se osip razvije unatoč profilaktičkom liječenju. U slučaju razvoja kožnih reakcija treba primijeniti topikalne kortikosteroide i topikalne i/ili peroralne antibiotike. U slučaju događaja 3. stupnja ili događaja 2. stupnja koje bolesnik loše podnosi, treba primijeniti i sistemske antibiotike i peroralne steroide. Bolesnike s teškim osipom atipičnog izgleda ili distribucije ili one kod kojih se osip ne poboljša unutar 2 tjedna treba odmah uputiti dermatologu. Ovisno o težini osipa, treba smanjiti dozu lijeka Rybrevant, privremeno prekinuti njegovu primjenu ili trajno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.2).

Prijavljena je toksična epidermalna nekroliza (TEN). Ako se TEN potvrdi, liječenje ovim lijekom treba trajno prekinuti.

Poremećaji oka

U bolesnika liječenih amivantamabom zabilježeni su poremećaji oka, uključujući keratitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike u kojih dođe do pogoršanja očnih simptoma treba odmah uputiti oftalmologu, a oni moraju prekinuti korištenje kontaktnih leća do ocjene simptoma. Za prilagodbe doze kod poremećaja oka 3. ili 4 stupnja vidjeti dio 4.2.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija (vidjeti dio 6.6).

Sadržaj polisorbata

Ovaj lijek sadrži 0,6 mg polisorbata 80 u jednom ml, što odgovara 6 mg po bočici od 10 ml ili 8,4 mg po bočici od 14 ml. Polisorbati mogu uzrokovati reakcije preosjetljivosti.

**4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. Budući da je amivantamab monoklonsko IgG1 protutijelo, nije vjerojatno da će bubrežno izlučivanje i jetrenim enzimima posredovan metabolizam nepromijenjenog lijeka predstavljati važne putove eliminacije. Stoga se ne očekuje da će varijacije razina enzima koji metaboliziraju lijekove utjecati na eliminaciju amivantamaba. S obzirom na njegov visok afinitet za jedinstven epitop na EGFR‑u i MET‑u, ne očekuje se da će amivantamab promijeniti razine enzima koji metaboliziraju lijekove.

Cjepiva

Nema dostupnih kliničkih podataka o djelotvornosti i sigurnosti cjepiva u bolesnika liječenih amivantamabom. Treba izbjegavati primjenu živih ili živih atenuiranih cjepiva dok bolesnici primaju amivantamab.

**4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja amivantamabom i još 3 mjeseca po završetku liječenja.

Trudnoća

Nema podataka prikupljenih u ljudi na temelju kojih bi se mogao ocijeniti rizik primjene amivantamaba tijekom trudnoće. Nisu provedena ispitivanja utjecaja na reprodukciju u životinja na temelju kojih bi se utvrdili rizici povezani s lijekom. Primjena molekula koje inhibiraju EGFR i MET u gravidnih životinja povećala je incidenciju poremećaja embriofetalnog razvoja, smrtnost embrija i stopu pobačaja. Stoga bi s obzirom na mehanizam djelovanja i nalaze iz životinjskih modela amivantamab mogao naškoditi plodu kad se primjenjuje u trudnica. Amivantamab se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako se smatra da dobrobit liječenja za ženu nadmašuje mogući rizik za plod. Ako bolesnica zatrudni dok prima ovaj lijek, treba je upozoriti na mogući rizik za plod (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se amivantamab u majčino mlijeko u ljudi. Poznato je da se u ljudi IgG izlučuje u mlijeko tijekom prvih nekoliko dana nakon poroda, no ubrzo nakon toga njegove koncentracije opadaju na nisku razinu. Premda je izgledno da se IgG razgrađuje u probavnom sustavu dojenčeta i da se ne apsorbira, ne može se isključiti rizik za dojenče tijekom tog kratkog razdoblja neposredno nakon poroda. Uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu, mora se donijeti odluka o prekidu dojenja ili privremenom/trajnom prekidu liječenja amivantamabom.

Plodnost

Nema podataka o učincima amivantamaba na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu se ocjenjivali učinci na plodnost mužjaka i ženki.

**4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Rybrevant može umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Vidjeti dio 4.8 (npr. omaglica, umor, poremećaj vida). Ako bolesnici primijete simptome povezane s liječenjem koji utječu na njihovu sposobnost koncentriranja i reagiranja, uključujući nuspojave povezane s vidom, preporučuje se da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima sve dok se ti učinci ne povuku.

**4.8 Nuspojave**

Sažetak sigurnosnog profila

*Rybrevant u monoterapiji*

U setu podataka o primjeni intravenske formulacije lijeka Rybrevant u monoterapiji (N=380), najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja bile su osip (76%), reakcije na infuziju (67%), toksični učinci na nokte (47%), hipoalbuminemija (31%), edem (26%), umor (26%), stomatitis (24%), mučnina (23%) i konstipacija (23%). Ozbiljne nuspojave uključivale su IBP (1,3%), reakcije na infuziju (1,1%) i osip (1,1%). Tri posto (3%) bolesnika prekinulo je liječenje lijekom Rybrevant zbog nuspojava. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su reakcija na infuziju (1,1%), IBP (0,5%) i toksični učinci na nokte (0,5%).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 4 sažeto su prikazane nuspojave lijeka koje su se javile u bolesnika liječenih lijekom Rybrevant u monoterapiji.

Prikazani podaci odražavaju izloženost intravenskoj formulaciji lijeka Rybrevant u 380 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica nakon neuspješnog liječenja kemoterapijom utemeljenom na platini. Bolesnici su primali amivantamab u dozi od 1050 mg (za bolesnike tjelesne težine < 80 kg) ili 1400 mg (za bolesnike tjelesne težine ≥ 80 kg). Medijan trajanja izloženosti amivantamabu iznosio je 4,1 mjesec (raspon: 0,0 – 39,7 mjeseci).

U nastavku su navedene nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja, prikazane prema kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definiraju se kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

|  |
| --- |
| **Tablica 4: Nuspojave u bolesnika koji su primali lijek Rybrevant u monoterapiji (N=380)** |
| **Klasifikacija organskih sustava**Nuspojava | **Kategorija učestalosti** | **Bilo koji stupanj (%)** | **Stupanj 3-4 (%)** |
| **Poremećaji metabolizma i prehrane** |
| hipoalbuminemija\* (vidjeti dio 5.1) | Vrlo često | 31 | 2† |
| smanjen tek | 16 | 0,5† |
| hipokalcijemija | 10 | 0,3† |
| hipokalijemija | Često | 9 | 2 |
| hipomagnezijemija | 8 | 0 |
| **Poremećaji živčanog sustava** |
| omaglica\* | Vrlo često | 13 | 0,3† |
| **Poremećaji oka** |
| poremećaj vida\* | Često | 3 | 0 |
| rast trepavica\* | 1 | 0 |
| drugi poremećaji oka\* | 6 | 0 |
| keratitis | Manje često | 0,5 | 0 |
| uveitis | 0,3 | 0 |
| **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja** |
| intersticijska bolest pluća\* | Često | 3 | 0,5† |
| **Poremećaji probavnog sustava** |
| proljev | Vrlo često | 11 | 2† |
| stomatitis\* | 24 | 0,5† |
| mučnina | 23 | 0,5† |
| konstipacija | 23 | 0 |
| povraćanje | 12 | 0,5† |
| bol u abdomenu\* | Često | 9 | 0,8† |
| hemoroidi | 3,7 | 0 |
| **Poremećaji jetre i žuči** |
| povišene vrijednosti alanin aminotransferaze | Vrlo često | 15 | 2 |
| povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze | 13 | 1 |
| povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi | 12 | 0,5† |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** |
| osip\* | Vrlo često | 76 | 3† |
| toksični učinci na nokte\* | 47 | 2† |
| suha koža\* | 19 | 0 |
| pruritus | 18 | 0 |
| toksična epidermalna nekroliza | Manje često | 0,3 | 0,3† |
| **Poremećaji mišićno‑koštanog sustava i vezivnog tkiva** |
| mialgija | Vrlo često | 11 | 0,3† |
| **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene** |
| edem\* | Vrlo često | 26 | 0,8† |
| umor\* | 26 | 0,8† |
| pireksija | 11 | 0 |
| **Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije** |
| reakcija na infuziju | Vrlo često | 67 | 2 |
| \* Grupni pojmovi† Događaji samo 3. stupnja |

*Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom*

Sveukupno je sigurnosni profil supkutane formulacije lijeka Rybrevant bio u skladu s utvrđenim sigurnosnim profilom intravenske formulacije lijeka Rybrevant, pri čemu je uz supkutanu formulaciju opažena manja incidencija reakcija povezanih s primjenom lijeka i VTE događaja u odnosu na intravensku formulaciju.

U setu podataka o primjeni lijeka Rybrevant (u intravenskoj ili supkutanoj formulaciji) u kombinaciji s lazertinibom (N=752), najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja (≥ 20% bolesnika) bile su osip (87%), toksični učinci na nokte (67%), hipoalbuminemija (48%), hepatotoksičnost (43%), stomatitis (43%), edem (42%), umor (35%), parestezija (29%), konstipacija (26%), proljev (26%), suha koža (25%), smanjen tek (24%), mučnina (24%) i pruritus (23%).

Opažene su klinički značajne razlike između intravenske i supkutane formulacije kod primjene u kombinaciji s lazertinibom s obzirom na reakcije povezane s primjenom lijeka (63% uz intravensku naspram 14% uz supkutanu formulaciju) i VTE događaje (37% uz intravensku naspram 11% uz supkutanu formulaciju).

U 14% bolesnika liječenih supkutanom formulacijom lijeka Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom prijavljene su ozbiljne nuspojave, uključujući IBP (4,2%), VTE događaje (2,7%), hepatotoksičnost (2,1%) i umor (1,5%). Sedam posto (7%) bolesnika prekinulo je primjenu supkutane formulacije lijeka Rybrevant zbog nuspojava. U bolesnika liječenih supkutanom formulacijom lijeka Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja (≥ 1% bolesnika) koje su dovele do prekida liječenja supkutanom formulacijom lijeka Rybrevant bile su IBP (3,6%) i osip (1,5%).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 5 sažeto su prikazane nuspojave lijeka Rybrevant (u intravenskoj ili supkutanoj formulaciji) kod primjene u kombinaciji s lazertinibom.

Podaci o sigurnosti navedeni u nastavku odražavaju izloženost lijeku Rybrevant (u intravenskoj ili supkutanoj formulaciji) u kombinaciji s lazertinibom u 752 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om, uključujući 421 bolesnika u ispitivanju MARIPOSA, 125 bolesnika u kohortama 1 i 6 u ispitivanju PALOMA‑2 te 206 bolesnika u skupini liječenoj supkutanom formulacijom u ispitivanju PALOMA‑3. Bolesnici su primali Rybrevant (u intravenskoj ili supkutanoj formulaciji) do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Sveukupan medijan trajanja liječenja amivantamabom u intravenskoj i supkutanoj formulaciji iznosio je 9,9 mjeseci (raspon: 0,1 do 31,4 mjeseca). Medijan trajanja liječenja supkutanom formulacijom iznosio je 5,7 mjeseci (raspon: 0,1 do 13,2 mjeseca), dok je medijan trajanja liječenja intravenskom formulacijom iznosio 18,5 mjeseci (raspon: 0,2 do 31,4 mjeseca).

U nastavku su navedene nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja, prikazane prema kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definiraju se kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

|  |
| --- |
| **Tablica 5: Nuspojave lijeka Rybrevant (u intravenskoj ili supkutanoj formulaciji) kod primjene u kombinaciji s lazertinibom (N=752)** |
| **Klasifikacija organskih sustava**Nuspojava | **Kategorija učestalosti** | **Bilo koji stupanj (%)** | **Stupanj 3-4 (%)** |
| **Poremećaji metabolizma i prehrane** |
| hipoalbuminemija\* | Vrlo često | 48 | 4,5 |
| smanjen tek  | 24 | 0,8 |
| hipokalcijemija | 19 | 1,2 |
| hipokalijemija | 13 | 2,7 |
| hipomagnezijemija | Često | 6 | 0 |
| **Poremećaji živčanog sustava** |
| parestezija\*, a | Vrlo često | 29 | 1,3 |
| omaglica\* | 12 | 0 |
| **Poremećaji oka** |
| drugi poremećaji oka\* | Vrlo često | 19 | 0,5 |
| poremećaj vida\* | Često | 3,6 | 0 |
| keratitis | 1,7 | 0,3 |
| rast trepavica\* | 1,7 | 0 |
| **Krvožilni poremećaji** |
| venska tromboembolija |
| intravenski amivantamab\*, b | Vrlo često | 37 | 11 |
| supkutani amivantamab\*, c | Vrlo često | 11 | 0,9 |
| **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja** |
| intersticijska bolest pluća\* | Često | 3,6 | 1,7 |
| **Poremećaji probavnog sustava** |
| stomatitis\* | Vrlo često | 43 | 2,0 |
| konstipacija | 26 | 0 |
| proljev | 26 | 1,7 |
| mučnina | 24 | 0,8 |
| povraćanje | 15 | 0,5 |
| bol u abdomenu\* | 10 | 0,1 |
| hemoroidi | Često | 8 | 0,1 |
| **Poremećaji jetre i žuči** |
| hepatotoksičnost\* | Vrlo često | 43 | 7 |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** |
| osip\* | Vrlo često | 87 | 23 |
| toksični učinci na nokte \* | 67 | 8 |
| suha koža\* | 25 | 0,7 |
| pruritus | 23 | 0,3 |
| sindrom palmarno‑plantarne eritrodizestezije | Često | 3,9 | 0,1 |
| urtikarija | 1,6 | 0 |
| **Poremećaji mišićno‑koštanog sustava i vezivnog tkiva** |
| mialgija | Vrlo često | 15 | 0,5 |
| mišićni grčevi | 13 | 0,4 |
| **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene** |
| edem\* | Vrlo često | 42 | 2,7 |
| umor\* | 35 | 3,5 |
| pireksija | 11 | 0 |
| reakcije na mjestu injekcije\*, c, d | Često | 8 | 0 |
| **Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije** |
| reakcije na infuziju/reakcije povezane s primjenom lijeka |
| intravenski amivantamabb, e | Vrlo često | 63 | 6 |
| supkutani amivantamabc, f | Vrlo često | 14 | 0,3 |
| \* Skupni pojmovi.a Primjenjivo samo na lazertinib.b Učestalost se temelji samo na ispitivanju amivantamaba u intravenskoj formulaciji (MARIPOSA [N=421]).c Učestalost se temelji samo na ispitivanjima amivantamaba u supkutanoj formulaciji (kohorte 1 i 6 u ispitivanju PALOMA‑2 [N=125] i skupina liječena supkutanom formulacijom u ispitivanju PALOMA‑3 [N=206]).d Reakcije na mjestu injekcije odnose se na lokalne znakove i simptome povezane sa supkutanom primjenom.e Reakcije na infuziju odnose se na sistemske znakove i simptome povezane s intravenskom infuzijom amivantamaba.f Reakcije povezane s primjenom lijeka odnose se na sistemske znakove i simptome povezane sa supkutanom primjenom amivantamaba. |

Opis odabranih nuspojava

*Reakcije povezane s primjenom lijeka*

Sveukupno su se reakcije povezane s primjenom lijeka javile u 14% bolesnika liječenih supkutanom formulacijom lijeka Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom. U ispitivanju PALOMA‑3, reakcije povezane s primjenom lijeka prijavljene su u 13% bolesnika liječenih supkutanom formulacijom lijeka Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom u odnosu na 66% kod primjene intravenske formulacije lijeka Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom. Najčešći znakovi i simptomi reakcija povezanih s primjenom lijeka uključuju dispneju, navale crvenila, vrućicu, zimicu, mučninu i nelagodu u prsnom košu. Medijan vremena do nastupa prve reakcije povezane s primjenom lijeka iznosio je 2,1 sat (raspon: 0,0 do 176,5 sati). Većina reakcija povezanih s primjenom lijeka (98%) bila je 1. ili 2. stupnja težine.

*Reakcije na mjestu injekcije*

Sveukupno su reakcije na mjestu injekcije nastupile u 8% bolesnika liječenih supkutanom formulacijom lijeka Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom. Sve reakcije na mjestu injekcije bile su 1. ili 2. stupnja težine. Najčešći simptom reakcija na mjestu injekcije bio je eritem.

*Intersticijska bolest pluća*

Kod primjene amivantamaba, ali i drugih inhibitora EGFR‑a, prijavljene su intersticijska bolest pluća (IBP) ili nuspojave nalik IBP‑u. IBP je prijavljen u 3,6% bolesnika liječenih lijekom Rybrevant (u intravenskoj ili supkutanoj formulaciji) u kombinaciji s lazertinibom, uključujući 2 (0,3%) slučaja sa smrtnim ishodom. Bolesnici koji su u anamnezi imali IBP, uključujući IBP izazvan lijekovima ili radijacijski pneumonitis nisu mogli sudjelovati u kliničkim ispitivanjima PALOMA‑2 i PALOMA‑3.

*Venski tromboembolijski (VTE) događaji kod istodobne primjene s lazertinibom*

VTE događaji, uključujući duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE), prijavljeni su u 11% bolesnika liječenih supkutanom formulacijom lijeka Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom u ispitivanjima PALOMA‑2 i PALOMA‑3. Većina slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja težine, a događaji 3. stupnja zabilježeni su u 3 (0,9%) bolesnika. Osim toga, 269 (81%) od tog 331 bolesnika liječenog supkutanom formulacijom lijeka Rybrevant primalo je profilaktičku antikoagulantnu terapiju, odnosno direktni oralni antikoagulans ili heparin male molekularne mase, unutar prva četiri mjeseca liječenja u ispitivanju. U ispitivanju PALOMA‑3, incidencija VTE događaja iznosila je 9% u bolesnika liječenih supkutanom formulacijom lijeka Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom u odnosu na 13% kod primjene intravenske formulacije lijeka Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom, uz slične stope profilaktičke primjene antikoagulansa u objema liječenim skupinama (80% u skupini koja je primala supkutanu formulaciju naspram 81% u skupini koja je primala intravensku formulaciju). Među bolesnicima koji nisu primali profilaktičke antikoagulanse, ukupna incidencija VTE događaja iznosila je 17% u bolesnika liječenih supkutanom formulacijom lijeka Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom, pri čemu su svi prijavljeni VTE događaji bili 1. - 2. stupnja težine, a ozbiljni VTE događaji prijavljeni su u 4,8% tih bolesnika, u odnosu na ukupnu incidenciju od 23% u bolesnika liječenih intravenskom formulacijom lijeka Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom, pri čemu su VTE događaji 3. stupnja težine prijavljeni u 10%, a ozbiljni VTE događaji u 8% tih bolesnika.

*Reakcije na koži i noktima*

U bolesnika liječenih lijekom Rybrevant (u intravenskoj ili supkutanoj formulaciji) u kombinaciji s lazertinibom zabilježeni su osip (uključujući akneiformni dermatitis), pruritus i suha koža. Osip se javio u 87% bolesnika, a doveo je do prekida liječenja lijekom Rybrevant u 0,7% bolesnika. Većina slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja težine, dok su događaji 3. stupnja zabilježeni u 23%, a događaji 4. stupnja u 0,1% bolesnika.

*Poremećaji oka*

U bolesnika liječenih lijekom Rybrevant (u intravenskoj ili supkutanoj formulaciji) u kombinaciji s lazertinibom zabilježeni su poremećaji oka, uključujući keratitis (1,7%). Druge prijavljene nuspojave uključivale su rast trepavica, poremećaj vida i druge poremećaje oka.

Posebne populacije

*Starije osobe*

Dostupni su ograničeni klinički podaci o primjeni amivantamaba u bolesnika u dobi od 75 ili više godina (vidjeti dio 5.1). Sveukupno nisu opažene razlike u sigurnosti između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i onih mlađih od 65 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Predoziranje**

Nema podataka o predoziranju supkutanom formulacijom lijeka Rybrevant kao ni poznatog specifičnog protulijeka za predoziranje. U slučaju predoziranja potrebno je prekinuti liječenje lijekom Rybrevant, nadzirati bolesnika zbog mogućih znakova ili simptoma štetnih događaja i odmah uvesti odgovarajuće opće potporne mjere dok se klinička toksičnost ne ublaži ili ne povuče.

**5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

**5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FX18

Supkutana formulacija lijeka Rybrevant sadrži rekombinantnu ljudsku hijaluronidazu (rHuPH20). Ona ima lokalno i prolazno djelovanje na razgradnju hijaluronana (HA, prirodni glikoaminoglikan koji se nalazi po cijelom tijelu) u izvanstaničnom matriksu supkutanog prostora cijepanjem veze između dvaju šećera (N-acetilglukozamina i glukuronske kiseline) od kojih se sastoji HA.

Mehanizam djelovanja

Amivantamab je potpuno ljudsko bispecifično IgG1 protutijelo protiv EGFR‑a i MET‑a s niskim udjelom fukoze, koje usmjerava aktivnost imunosnih stanica i ciljano djeluje na tumore s aktivirajućim mutacijama gena za EGFR, kao što su delecije u egzonu 19, supstitucija L858R u egzonu 21 i insercijske mutacije u egzonu 20. Amivantamab se vezuje za izvanstanične domene EGFR‑a i MET‑a.

Amivantamab onemogućuje signalizacijske funkcije EGFR‑a i MET‑a tako što blokira vezivanje liganda i pospješuje razgradnju EGFR‑a i MET‑a, sprječavajući tako rast i progresiju tumora. Prisutnost EGFR‑a i MET‑a na površini tumorskih stanica također omogućuje izvršnim stanicama imunosnog sustava, poput stanica prirodnih ubojica (engl. *natural killer*) i makrofaga, da ciljano unište te stanice mehanizmima stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima, odnosno trogocitoze.

Farmakodinamički učinci

Nakon primjene prve pune doze supkutane formulacije lijeka Rybrevant, srednje vrijednosti serumske koncentracije EGFR‑a i MET‑a znatno su se smanjile i ostale suprimirane za vrijeme cijelog trajanja liječenja pri svim ispitivanim dozama.

*Albumin*

Supkutana formulacija lijeka Rybrevant snizila je serumsku koncentraciju albumina, što je farmakodinamički učinak inhibicije MET‑a koji se obično javlja tijekom prvih 8 tjedana (vidjeti dio 4.8). Nakon toga, koncentracija albumina ostala je stabilna tijekom preostalog liječenja amivantamabom.

Kliničko iskustvo sa supkutanom formulacijom lijeka Rybrevant

Djelotvornost supkutane formulacije lijeka Rybrevant u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om pozitivnim na mutacije gena za EGFR temelji se na postizanju neinferiorne farmakokinetičke izloženosti u odnosu na intravenski primijenjen amivantamab u ispitivanju neinferiornosti pod nazivom PALOMA-3 (vidjeti dio 5.2). To je ispitivanje pokazalo neinferiornu djelotvornost supkutane u odnosu na intravensku formulaciju amivantamaba primijenjenih u kombinaciji s lazertinibom u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om pozitivnim na mutacije gena za EGFR kojima je bolest uznapredovala tijekom ili nakon liječenja osimertinibom i kemoterapijom utemeljenom na platini.

Kliničko iskustvo s intravenskom formulacijom lijeka Rybrevant

*Prethodno neliječen NSCLC pozitivan na delecije u egzonu 19 ili supstitucijske mutacije L858R u egzonu 21 gena za EGFR (MARIPOSA)*

NSC3003 (MARIPOSA) je randomizirano, otvoreno, aktivnim lijekom kontrolirano, multicentrično ispitivanje faze 3 u kojem se procjenjuju djelotvornost i sigurnost intravenske formulacije lijeka Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom u odnosu na monoterapiju osimertinibom u prvoj liniji liječenja bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om pozitivnim na mutacije gena za EGFR koji nije pogodan za kurativnu terapiju. Uzorci prikupljeni od bolesnika morali su imati jednu od dvije česte mutacije gena za EGFR (deleciju u egzonu 19 ili supstitucijsku mutaciju L858R u egzonu 21), što se utvrđivalo lokalnim testiranjem. Uzorci tumorskog tkiva (94%) i/ili plazme (6%) svih bolesnika testirani su lokalno kako bi se utvrdio status delecije u egzonu 19 i/ili supstitucijske mutacije L858R u egzonu 21 gena za EGFR metodom lančane reakcije polimerazom (engl. *Polymerase Chain Reaction*, PCR) u 65% odnosno sekvenciranjem nove generacije (engl. *Next Generation Sequencing*, NGS) u 35% bolesnika.

Ukupno su 1074 bolesnika randomizirana (2:2:1) za primanje intravenske formulacije lijeka Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom, osimertiniba u monoterapiji ili lazertiniba u monoterapiji do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Intravenska formulacija lijeka Rybrevant primjenjivala se intravenski u dozi od 1050 mg (u bolesnika tjelesne težine < 80 kg) ili 1400 mg (u bolesnika tjelesne težine ≥ 80 kg) jedanput tjedno tijekom 4 tjedna, a zatim svaka 2 tjedna, počevši od 5. tjedna. Lazertinib se primjenjivao u peroralnoj dozi od 240 mg jedanput dnevno. Osimertinib se primjenjivao u peroralnoj dozi od 80 mg jedanput dnevno. Randomizacija je bila stratificirana prema tipu mutacije gena za EGFR (delecija u egzonu 19 ili supstitucijska mutacija L858R u egzonu 21), rasi (Azijci ili ostali) te anamnezi metastaza na mozgu (da ili ne).

Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su ujednačene među liječenim skupinama. Medijan dobi iznosio je 63 godine (raspon: 25 – 88 godina), pri čemu je 45% bolesnika imalo ≥ 65 godina; 62% činile su žene; njih 59% bili su Azijci, a njih 38% bijelci. Na početku ispitivanja 34% bolesnika imalo je funkcionalni ECOG status 0, a njih 66% funkcionalni ECOG status 1; 69% ih nikad nije pušilo; 41% imalo je anamnezu metastaza na mozgu, a njih 90% je pri prvoj dijagnozi imalo rak stadija IV. S obzirom na status mutacija gena za EGFR, 60% ispitanika imalo je delecije u egzonu 19, a njih 40% supstitucijske mutacije L858R u egzonu 21.

Rybrevant u intravenskoj formulaciji u kombinaciji s lazertinibom ostvario je statistički značajno poboljšanje preživljenja bez progresije bolesti (engl. *Progression‑Free Survival*, PFS) prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (engl. *Blinded Independent Central Review,* BICR).

Nakon medijana praćenja od približno 31 mjeseca ažurirani HR za OS iznosio je 0,77; (95% CI: 0,61; 0,96; p=0,0185). To nije bilo statistički značajno u odnosu na dvostranu razinu značajnosti od 0,00001.

|  |
| --- |
| **Tablica 6: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju MARIPOSA** |
|  | **Intravenska formulacija lijeka Rybrevant + lazertinib****(N=429)** | **Osimertinib****(N=429)** |
| **Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)a** |
| Broj događaja | 192 (45%) | 252 (59%) |
| Medijan; mjeseci (95% CI) | 23,7 (19,1; 27,7) | 16,6 (14,8; 18,5) |
| HR (95% CI); p‑vrijednost | 0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002 |
| **Ukupno preživljenje (OS)** |
| Broj događaja | 142 (33%) | 177 (41%) |
| Medijan; mjeseci (95% CI) | NP (NP; NP) | 37,3 (32,5; NP) |
| HR (95% CI); p‑vrijednostb | 0,77 (0,61; 0,96); p=0,0185 |
| **Stopa objektivnog odgovora (ORR)a,c** |
| ORR % (95% CI) | 80% (76%; 84%) | 77% (72%; 81%) |
| **Trajanje odgovora (DOR)a,c** |
| Medijan; mjeseci (95% CI) | 25,8 (20,3; 33,9) | 18,1 (14,8; 20,1) |
| BICR = zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo; CI = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti.Rezultati za PFS temelje se na podacima prikupljenima do 11. kolovoza 2023. uz medijan praćenja od 22,0 mjeseca. Rezultati za OS (engl. *overall survival*), ORR (engl. *objective response rate*) i DOR (engl. *duration of response*) temelje se na podacima prikupljenima do 13. svibnja 2024. uz medijan praćenja od 31,3 mjeseca.a Prema ocjeni BICR-a na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).b p-vrijednost je uspoređena s 2-stranom razinom značajnosti od 0,00001. Stoga rezultati za OS nisu statistički značajni u vrijeme posljednje interim analize.c Na temelju bolesnika s potvrđenim odgovorom. |

**Slika 1: Kaplan‑Meierova krivulja PFS‑a u prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC‑om prema ocjeni BICR‑a**



**Slika 2: Kaplan‑Meierova krivulja OS-a u prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC-om**



Unaprijed specificirane mjere ishoda u ispitivanju MARIPOSA bile su intrakranijalni ORR i DOR prema ocjeni BICR‑a. U podskupini bolesnika s intrakranijalnim lezijama na početku ispitivanja zabilježen je sličan intrakranijalni ORR u skupini liječenoj kombinacijom intravenske formulacije lijeka Rybrevant i lazertiniba i kontrolnoj skupini. Prema planu ispitivanja u svih se bolesnika u ispitivanju MARIPOSA provodilo serijsko MR oslikavanje mozga radi procjene intrakranijalnog odgovora i njegova trajanja. Rezultati su sažeto prikazani u Tablici 7.

|  |
| --- |
| **Tablica 7: Intrakranijalni ORR i DOR prema ocjeni BICR-a u ispitanika s intrakranijalnim lezijama na početku ispitivanja - MARIPOSA** |
|  | **Intravenska formulacija lijeka Rybrevant + lazertinib****(N=180)** | **Osimertinib****(N=186)** |
| **Procjena intrakranijalnog tumorskog odgovora** |
| Intrakranijalni ORR (CR+PR), % (95% CI) | 77%(70%; 83%) | 77%(70%; 82%) |
| Potpun odgovor  | 63% | 59% |
| **Trajanje intrakranijalnog odgovora** |
| Broj bolesnika s odgovorom | 139 | 144 |
| Medijan, mjeseci (95% CI) | NP (21,4; NP) | 24,4 (22,1; 31,2) |
| CI = interval pouzdanosti; CR = potpun odgovor; NP = ne može se procijeniti; PR = djelomičan odgovorRezultati za intrakranijalni ORR i DOR temelje se na podacima prikupljenima do 13. svibnja 2024. uz medijan praćenja od 31,3 mjeseca. |

*Prethodno neliječen rak pluća nemalih stanica (NSCLC) pozitivan na insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR (CHRYSALIS)*

CHRYSALIS je multicentrično, otvoreno, multikohortno ispitivanje provedeno radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti intravenske formulacije lijeka Rybrevant u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om. Djelotvornost lijeka ocjenjivala se u 114 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC‑om pozitivnim na insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR kojima je bolest uznapredovala tijekom ili nakon kemoterapije utemeljene na platini, a koji su bili praćeni tijekom medijana od 12,5 mjeseci. Uzorci tumorskog tkiva (93%) i/ili plazme (10%) za sve su bolesnike bili ispitani lokalno kako bi se odredio status insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR utvrđene sekvenciranjem nove generacije u 46% bolesnika ili lančanom reakcijom polimerazom (PCR) u 41% bolesnika; za 4% bolesnika metoda ispitivanja nije bila prijavljena. Bolesnici s neliječenim metastazama na mozgu ili oni koji su imali IBP koji je zahtijevao produljeno liječenje steroidima ili drugim imunosupresivnim lijekovima unatrag 2 godine nisu bili pogodni za uključenje u ispitivanje. Intravenska formulacija lijeka Rybrevant primjenjivala se intravenski u dozi od 1050 mg u bolesnika tjelesne težine < 80 kg odnosno 1400 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 80 kg jedanput tjedno tijekom 4 tjedna, a zatim svaka 2 tjedna, počevši od 5. tjedna pa do gubitka kliničke koristi ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa ukupnog odgovora (engl. *overall response rate,* ORR) prema ocjeni ispitivača, koja se definirala kao potvrđen potpuni ili djelomični odgovor na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours,* RECIST). Osim toga, primarnu mjeru ishoda ocjenjivalo je i zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo (BICR). Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su trajanje odgovora.

Medijan dobi iznosio je 62 (raspon: 36 – 84) godine, pri čemu je 41% bolesnika imalo ≥ 65 godina; 61% činile su žene; njih 52% bili su Azijci, a njih 37% bijelci. Medijan broja prethodnih terapija iznosio je 2 (raspon: 1 – 7 terapija). Na početku ispitivanja 29% ispitanika imalo je funkcionalni ECOG status 0, a njih 70% funkcionalni ECOG status 1; 57% ispitanika nikad nije pušilo; njih 100% imalo je rak stadija IV; a njih 25% prethodno je primilo liječenje za metastaze na mozgu. Insercije u egzonu 20 opažene su u 8 različitih ostataka; najčešći od njih bili su A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) i N771 (11%).

Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 8.

|  |
| --- |
| **Tablica 8: Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja CHRYSALIS** |
|  | **Ocjena ispitivača****(N=114)** |
| **Stopa ukupnog odgovora**a,b(95% CI) | 37% (28%, 46%) |
| Potpun odgovor | 0% |
| Djelomičan odgovor | 37% |
| **Trajanje odgovora** |
| Medijanc (95% CI), mjeseci | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Bolesnici s trajanjem odgovora ≥ 6 mjeseci | 64% |
| CI = interval pouzdanostia Potvrđen odgovorb Rezultati za ORR i trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača bili su u skladu s onima prema ocjeni BICR‑a; ORR prema ocjeni BICR‑a iznosio je 43% (34%, 53%), pri čemu je stopa potpunog odgovora iznosila 3%, a stopa djelomičnog odgovora 40%, medijan trajanja odgovora prema ocjeni BICR‑a iznosio je 10,8 mjeseci (95% CI: 6,9; 15,0), dok je udio bolesnika s trajanjem odgovora ≥ 6 mjeseci prema ocjeni BICR‑a iznosio 55%.c Na temelju procjene prema Kaplan‑Meieru. |

Protutumorska aktivnost opažena je kod svih ispitivanih podvrsta mutacija.

Imunogenost

Protutijela na lijek (engl*. anti-drug antibodies,* ADA) nisu bila često otkrivena nakon primjene supkutane formulacije lijeka Rybrevant. Nisu primijećeni dokazi o učinku ovih protutijela na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost lijeka. Među 389 sudionika koji su primali supkutanu formulaciju lijeka Rybrevant u monoterapiji ili u sklopu kombinirane terapije, 37 sudionika (10%) bilo je pozitivno na protutijela na rHuPH20 koja su se razvila tijekom liječenja. Imunogenost na rHuPH20 opažena u tih sudionika nije utjecala na farmakokinetiku amivantamaba.

Starije osobe

Sveukupno nisu opažene razlike u učinkovitosti između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i onih mlađih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rybrevant u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje NSCLC‑a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

**5.2 Farmakokinetička svojstva**

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene, geometrijska srednja vrijednost (% CV) bioraspoloživosti amivantamaba iznosi 66,6% (14,9%), a medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije 3 dana, na temelju procjene pojedinačnih farmakokinetičkih parametara amivantamaba u sudionika koji su u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi primali supkutanu formulaciju.

Kod režima supkutane primjene svaka 2 tjedna, geometrijska srednja vrijednost (% CV) maksimalne najniže koncentracije amivantamaba nakon 4. tjedne doze iznosila je 335 µg/ml (32,7%). Srednja vrijednost AUC1tjedan povećala se 3,5 puta od prve doze do 1. dana 2. ciklusa. Maksimalne najniže koncentracije amivantamaba nakon supkutane primjene u monoterapiji ili u kombinaciji s lazertinibom obično se bilježe na kraju razdoblja primjene jedanput tjedno (1. dan 2. ciklusa). Koncentracije amivantamaba u stanju dinamičke ravnoteže dosežu se približno do 13. tjedna. Geometrijska srednja vrijednost (% CV) najniže koncentracije amivantamaba u stanju dinamičke ravnoteže 1. dana 4. ciklusa iznosila je 206 µg/ml (39,1%).

U Tablici 9 navedene su opažene geometrijske srednje vrijednosti (% CV) maksimalne najniže koncentracije amivantamaba (Ctrough 1. dana 2. ciklusa) i područje pod krivuljom koncentracije tijekom vremena u 2. ciklusu (AUC1.-15. dan) nakon supkutane odnosno intravenske primjene preporučenih doza amivantamaba u bolesnika s NSCLC‑om. Te farmakokinetičke mjere ishoda bile su temelj za dokazivanje neinferiornosti koja podupire premošćivanje podataka za intravensku formulaciju na supkutanu formulaciju.

|  |
| --- |
| **Tablica 9: Sažetak serumskih vrijednosti farmakokinetičkih parametara amivantamaba u bolesnika s NSCLC‑om (ispitivanje PALOMA-3)** |
| **Parametar** | **Supkutana formulacija lijeka Rybrevant****1600 mg****(2240 mg kod tjelesne težine ≥ 80 kg)** | **Intravenska formulacija lijeka Rybrevant****1050 mg****(1400 mg kod tjelesne težine ≥ 80 kg)** |
| **Geometrijska srednja vrijednost (% CV)** |
| Ctrough 1. dana 2. ciklusa (µg/ml) | 335 (32,7%) | 293 (31,7%) |
| AUC1.-15. dan u 2. ciklusu (µg/ml) | 135 861 (30,7%) | 131 704 (24,0%) |

Distribucija

Na temelju procjena pojedinačnih farmakokinetičkih parametara amivantamaba u sudionika koji su u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi primali supkutanu formulaciju, geometrijska srednja vrijednost (% CV) ukupnog volumena distribucije supkutano primijenjenog amivantamaba iznosi 5,69 l (23,8%).

Eliminacija

Na temelju procjena pojedinačnih farmakokinetičkih parametara amivantamaba u sudionika koji su u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi primali supkutanu formulaciju, procijenjena geometrijska srednja vrijednost (% CV) linearnog klirensa (CL) iznosi 0,224 l/dan (26,0%), a terminalnog poluvijeka povezanog s linearnim klirensom 18,8 dana (34,3%).

Posebne populacije

*Starije osobe*

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici amivantamaba s obzirom na dob (21 - 88 godina).

*Oštećenje funkcije bubrega*

Nije opažen klinički značajan učinak na farmakokinetiku amivantamaba u bolesnika s blagim (klirens kreatinina [CrCl] ≥ 60 i < 90 ml/min), umjerenim (CrCl ≥ 29 i < 60 ml/min) ili teškim (CrCl ≥ 15 i < 29 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije. Podaci u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ograničeni su (n=1), no nema dokaza koji bi ukazivali na to da je u tih bolesnika potrebno prilagođavati dozu. Učinak završnog stadija bubrežne bolesti (CrCl < 15 ml/min) na farmakokinetiku amivantamaba nije poznat.

*Oštećenje funkcije jetre*

Nije vjerojatno da će promjene jetrene funkcije utjecati na eliminaciju amivantamaba jer se molekule utemeljene na IgG1, poput amivantamaba, ne metaboliziraju jetrenim putovima.

Nije opažen klinički značajan učinak na farmakokinetiku amivantamaba kod blagog (ukupni bilirubin ≤ gornja granica normale [GGN] i AST > GGN ili ukupni bilirubin > GGN i ≤ 1,5 x GGN) ili umjerenog (ukupni bilirubin > 1,5 × GGN i ≤ 3 × GGN i bilo koja vrijednost AST‑a) oštećenja jetrene funkcije. Podaci u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije ograničeni su (n=1), no nema dokaza koji bi ukazivali na to da je u tih bolesnika potrebno prilagođavati dozu. Utjecaj teškog oštećenja jetrene funkcije (ukupni bilirubin > 3 x GGN) na farmakokinetiku amivantamaba nije poznat.

*Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika amivantamaba nije se ispitivala u pedijatrijskih bolesnika.

**5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.

Kancerogenost i mutagenost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se utvrdio kancerogeni potencijal amivantamaba. Rutinska ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti u pravilu nisu primjenjiva na biološke lijekove jer veliki proteini ne mogu difuzijom prodrijeti u stanice i ući u interakciju s DNA ili kromosomskim materijalom.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenili učinci lijeka na reprodukciju i razvoj ploda; međutim, s obzirom na mehanizam djelovanja, amivantamab može naškoditi plodu ili uzrokovati razvojne anomalije. Prema podacima iz literature, smanjenje, eliminacija ili poremećaj signalizacije putem EGFR‑a kod zametka i ploda ili majke mogu onemogućiti implantaciju, uzrokovati gubitak zametka ili ploda tijekom različitih faza gestacije (zbog učinaka na razvoj posteljice), uzrokovati razvojne anomalije u više različitih organa ili dovesti do prijevremene smrti preživjelih plodova. Slično tome, deaktivacija MET‑a ili njegova liganda faktora rasta hepatocita (engl. *hepatocyte growth factor,* HGF) bila je smrtonosna za zametke zbog teških poremećaja u razvoju posteljice, dok su kod plodova opaženi poremećaji u razvoju mišićnog tkiva više različitih organa. Poznato je da ljudski IgG1 prolazi kroz posteljicu; stoga, može doći do prijenosa amivantamaba s majke na plod u razvoju.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Popis pomoćnih tvari**

rekombinantna ljudska hijaluronidaza (rHuPH20)

etilendiaminotetraacetatna kiselina (EDTA) dinatrijeva sol dihidrat

ledena acetatna kiselina

L‑metionin

polisorbat 80 (E433)

natrijev acetat trihidrat

saharoza

voda za injekcije

**6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

**6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena bočica

2 godine

Pripremljena štrcaljka

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni tijekom do 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C te zatim do 24 sata na temperaturi od 15°C do 30°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora upotrijebiti odmah, osim ako metoda pripreme doze ne isključuje rizik od mikrobnog onečišćenja. Ako se ne upotrijebi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C ‑ 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon pripreme štrcaljke vidjeti u dijelu 6.3.

**6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

10 ml otopine u staklenoj bočici (staklo tipa 1) zatvorenoj elastomernim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem s *flip‑off* kapicom koja sadrži 1600 mg amivantamaba. Veličina pakiranja: 1 bočica.

14 ml otopine u staklenoj bočici (staklo tipa 1) zatvorenoj elastomernim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem s *flip‑off* kapicom koja sadrži 2240 mg amivantamaba. Veličina pakiranja: 1 bočica.

**6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Supkutana formulacija lijeka Rybrevant namijenjena je samo za jednokratnu uporabu i dolazi spremna za primjenu.

Korištenjem aseptične tehnike otopinu za injekciju treba pripremiti na sljedeći način:

Priprema

* Odredite potrebnu dozu i odgovarajuću bočicu supkutane formulacije lijeka Rybrevant koja će Vam biti potrebna na temelju bolesnikove tjelesne težine (vidjeti dio 4.2).
* Bolesnici tjelesne težine < 80 kg primaju 1600 mg, a bolesnici tjelesne težine ≥ 80 kg primaju 2240 mg jedanput tjedno od 1. do 4. tjedna, a zatim svaka 2 tjedna počevši od 5. tjedna nadalje.
* Izvadite odgovarajuću bočicu supkutane formulacije lijeka Rybrevant iz hladnjaka (2°C ‑ 8°C).
* Provjerite je li otopina lijeka Rybrevant bezbojna do blijedo žuta. Nemojte je upotrijebiti ako je promijenila boju ili ako sadrži neprozirne ili druge strane čestice.
* Pustite da se supkutana formulacija lijeka Rybrevant ugrije na sobnu temperaturu (15°C do 30°C) tijekom najmanje 15 minuta. Nemojte zagrijavati supkutanu formulaciju lijeka Rybrevant ni na koji drugi način. Nemojte ju tresti.
* Koristeći iglu za prijenos lijeka izvucite potreban volumen supkutane formulacije lijeka Rybrevant iz bočice u štrcaljku odgovarajuće veličine. Kod manjih štrcaljki potrebna je manja sila tijekom pripreme i primjene.
* Supkutana formulacija lijeka Rybrevant kompatibilna je s iglama za injekciju od nehrđajućeg čelika, štrcaljkama od polipropilena i polikarbonata te kompletima za supkutanu infuziju načinjenima od polietilena, poliuretana i polivinilklorida. Ako je potrebno, za ispiranje kompleta za infuziju može se koristiti i otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%).
* Zamijenite iglu za prijenos lijeka odgovarajućim nastavcima za prijenos ili primjenu. Kako bi se osigurala laka primjena, preporučuje se koristiti igle veličine od 21G do 23G ili komplet za infuziju.

Čuvanje pripremljene štrcaljke

Pripremljenu štrcaljku treba primijeniti odmah. Ako se ne može primijeniti odmah, pripremljenu štrcaljku treba čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C tijekom do 24 sata te zatim do 24 sata na sobnoj temperaturi od 15°C do 30°C. Pripremljenu štrcaljku treba baciti ako se čuvala dulje od 24 sata u hladnjaku ili dulje od 24 sata na sobnoj temperaturi. Ako se čuvala u hladnjaku, otopina treba dosegnuti sobnu temperaturu prije primjene.

Zbrinjavanje

Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Neupotrijebljeni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgija

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1594/002

EU/1/21/1594/003

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 9. prosinca 2021.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. rujna 2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Janssen Sciences Ireland UC

Barnahely

Ringaskiddy, Co. Cork

Irska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nizozemska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

* **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR‑evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR‑eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR‑eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR‑eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

* **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP‑a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

* na zahtjev Europske agencije za lijekove;
* prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**

**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rybrevant 350 mg koncentrat za otopinu za infuziju

amivantamab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica od 7 ml sadrži 350 mg amivantamaba (50 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: etilendiaminotetraacetatna kiselina (EDTA), L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L‑metionin, polisorbat 80, saharoza i voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne tresti.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1594/001

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Rybrevant 350 mg sterilni koncentrat

amivantamab

i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

7 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rybrevant 1600 mg otopina za injekciju

amivantamab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica od 10 ml sadrži 1600 mg amivantamaba (160 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: rekombinantna ljudska hijaluronidaza (rHuPH20), EDTA dinatrijeva sol dihidrat, ledena acetatna kiselina, L‑metionin, polisorbat 80, natrijev acetat trihidrat, saharoza i voda za injekcije.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

1600 mg/10 ml

1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Samo za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne tresti.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1594/002

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Rybrevant 1600 mg otopina za injekciju

amivantamab

Supkutano

s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Samo za supkutanu primjenu.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1600 mg/10 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rybrevant 2240 mg otopina za injekciju

amivantamab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica od 14 ml sadrži 2240 mg amivantamaba (160 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: rekombinantna ljudska hijaluronidaza (rHuPH20), EDTA dinatrijeva sol dihidrat, ledena acetatna kiselina, L‑metionin, polisorbat 80, natrijev acetat trihidrat, saharoza i voda za injekcije.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

2240 mg/14 ml

1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Samo za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Ne tresti.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1594/003

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Rybrevant 2240 mg otopina za injekciju

amivantamab

Supkutano

s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Samo za supkutanu primjenu.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

2240 mg/14 ml

**6. DRUGO**

B. UPUTA O LIJEKU

**Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

**Rybrevant 350 mg koncentrat za otopinu za infuziju**

amivantamab

Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

* Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
* Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
* Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Rybrevant i za što se koristi

2. Što morate znati prije nego počnete primati Rybrevant

3. Kako se Rybrevant primjenjuje

4. Moguće nuspojave

5. Kako čuvati Rybrevant

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**1. Što je Rybrevant i za što se koristi**

**Što je Rybrevant**

Rybrevant je lijek za liječenje raka. Sadrži djelatnu tvar amivantamab, koja je protutijelo (vrsta proteina) dizajnirano tako da prepoznaje specifične ciljne elemente u tijelu i vezuje se za njih.

**Za što se Rybrevant koristi**

Rybrevant se koristi za liječenje odraslih osoba oboljelih od jedne vrste raka pluća koji se zove rak pluća nemalih stanica. Primjenjuje se kad se rak proširio na druge dijelove tijela i sadrži određene promjene u genu koji se zove *EGFR*.

Liječnik Vam može propisati Rybrevant:

* kao prvi lijek koji ćete primiti za liječenje raka u kombinaciji s lazertinibom
* u kombinaciji s kemoterapijom nakon neuspješnog prethodnog liječenja koje je uključivalo inhibitor tirozin kinaze *EGFR*‑a
* kao prvi lijek koji ćete primiti za liječenje raka u kombinaciji s kemoterapijom, ili
* kad kemoterapija više ne djeluje na Vaš rak.

**Kako Rybrevant djeluje**

Djelatna tvar lijeka Rybrevant, amivantamab, ciljano djeluje na dvije vrste proteina na stanicama raka:

* receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor,* EGFR) i
* faktor mezenhimalno-epitelnog prijelaza (engl. *mesenchymal‑epithelial transition,* MET)

Ovaj lijek djeluje tako da se vezuje za navedene proteine. To može pridonijeti usporavanju ili zaustavljanju rasta raka pluća. Također može pomoći smanjiti veličinu tumora.

Rybrevant se može primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka. Važno je da pročitate i upute o lijeku za te druge lijekove. Ako imate pitanja o tim lijekovima, obratite se svom liječniku.

**2. Što morate znati prije nego počnete primati Rybrevant**

**Nemojte primiti Rybrevant**

* ako ste alergični na amivantamab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Nemojte primiti ovaj lijek ako se gore navedeno odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite ovaj lijek.

**Upozorenja i mjere opreza**

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru prije nego primite Rybrevant:

* ako ste imali upalu pluća (stanje koje se zove „intersticijska bolest pluća“ ili „pneumonitis“)

**Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako tijekom liječenja ovim lijekom primijetite neku od sljedećih nuspojava (za više informacija pogledajte dio 4.):**

* bilo kakvu nuspojavu dok primate lijek u venu
* iznenadnu pojavu otežanog disanja, kašlja ili vrućice, koji mogu ukazivati na upalu pluća. To stanje može biti opasno po život pa će Vas zdravstveni radnici pratiti zbog moguće pojave simptoma.
* kad se ovaj lijek koristi s drugim lijekom koji se zove lazertinib, mogu nastupiti po život opasne nuspojave (zbog krvnih ugrušaka u venama). Liječnik će Vam dati dodatne lijekove radi sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka tijekom liječenja te će Vas pratiti zbog moguće pojave simptoma.
* kožne tegobe. Da biste smanjili rizik od kožnih tegoba, izbjegavajte izlaganje suncu, nosite zaštitnu odjeću, koristite kremu za zaštitu od sunca i redovito nanosite hidratantnu kremu na kožu i nokte dok primate ovaj lijek. To morate nastaviti činiti još 2 mjeseca nakon završetka liječenja. Liječnik će Vam možda preporučiti da počnete uzimati lijek(ove) za sprječavanje kožnih tegoba, liječiti Vas nekim lijekom/lijekovima ili Vas uputiti specijalistu za kožne bolesti (dermatologu) ako se pojave kožne reakcije tijekom liječenja.
* očne tegobe. Ako imate poteškoća s vidom ili osjećate bol u oku, odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri. Ako nosite kontaktne leće i primijetite bilo kakve nove očne simptome, prestanite koristiti kontaktne leće i odmah se obratite liječniku.

**Djeca i adolescenti**

Ovaj se lijek ne smije davati djeci ni osobama mlađima od 18 godina jer nije poznato je li lijek siguran i učinkovit u toj dobnoj skupini.

**Drugi lijekovi i Rybrevant**

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

**Kontracepcija**

* Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Rybrevant i još 3 mjeseca po njegovu završetku.

**Trudnoća**

* Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, recite to svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite ovaj lijek.
* Ovaj lijek može naškoditi nerođenom djetetu. Ako zatrudnite tijekom liječenja ovim lijekom, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru. Vi i Vaš liječnik odlučit ćete je li korist liječenja ovim lijekom veća od rizika za nerođeno dijete.

**Dojenje**

Nije poznato izlučuje li se Rybrevant u majčino mlijeko. Obratite se liječniku za savjet prije nego što primite ovaj lijek. Vi i Vaš liječnik odlučit ćete je li korist dojenja veća od rizika za dijete.

**Upravljanje vozilima i strojevima**

Ako nakon primanja lijeka Rybrevant primijetite umor, omaglicu, nadraženost očiju ili poremećaj vida, nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima.

**Rybrevant sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, Rybrevant se prije primjene može pomiješati s otopinom koja sadrži natrij. Obratite se liječniku ako ste na dijeti s ograničenim unosom soli.

**Rybrevant sadrži polisorbat**

Ovaj lijek sadrži 0,6 mg polisorbata 80 u jednom mililitru, što odgovara 4,2 mg po bočici od 7 ml. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije. Obavijestite liječnika ako imate bilo kakve poznate alergije.

**3. Kako se Rybrevant primjenjuje**

**Koliko ćete lijeka primiti**

Vaš će liječnik izračunati točnu dozu lijeka Rybrevant za Vas. Ona će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini na početku liječenja. Rybrevant ćete primati jedanput svaka 2 tjedna ili jedanput svaka 3 tjedna, ovisno o liječenju koje liječnik odabere za Vas.

Preporučena doza lijeka Rybrevant za primjenu svaka 2 tjedna iznosi:

* 1050 mg ako težite manje od 80 kg
* 1400 mg ako težite 80 kg ili više

Preporučena doza lijeka Rybrevant za primjenu svaka 3 tjedna iznosi:

* 1400 mg za prve 4 doze te 1750 mg za daljnje doze ako težite manje od 80 kg
* 1750 mg za prve 4 doze te 2100 mg za daljnje doze ako težite 80 kg ili više

**Kako se lijek primjenjuje**

Ovaj će Vam lijek dati liječnik ili medicinska sestra. Lijek se primjenjuje ukapavanjem (dripom) u venu („intravenskom infuzijom“) tijekom nekoliko sati.

Rybrevant se primjenjuje na sljedeći način:

* jedanput tjedno tijekom prva 4 tjedna
* zatim jedanput svaka 2 tjedna počevši od 5. tjedna ili jedanput svaka 3 tjedna počevši od 7. tjedna pa sve dok ostvarujete korist od liječenja

U prvom će Vam tjednu liječnik primjenu doze lijeka Rybrevant podijeliti u dva dana.

**Lijekovi koji se primjenjuju tijekom liječenja lijekom Rybrevant**

Prije svake infuzije lijeka Rybrevant primit ćete lijekove koji će pomoći smanjiti vjerojatnost razvoja reakcija na infuziju. Oni mogu uključivati:

* lijekove za alergijsku reakciju (antihistaminike)
* lijekove za upalu (kortikosteroide)
* lijekove za vrućicu (poput paracetamola)

Moguće je da ćete primiti i neke druge lijekove, ovisno o simptomima koji će se možda pojaviti.

**Ako primite više lijeka Rybrevant nego što ste trebali**

Ovaj će Vam lijek dati liječnik ili medicinska sestra. U malo vjerojatnom slučaju da primite previše lijeka (predoziranje) liječnik će Vas nadzirati kako bi uočio moguće nuspojave.

**Ako ste propustili termin za primjenu lijeka Rybrevant**

Vrlo je važno da dolazite na sve dogovorene termine. Ako propustite dogovoreni termin, zakažite novi što je prije moguće.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

**4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Ozbiljne nuspojave**

Odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

* **znakovi reakcije na infuziju -** kao što su zimica, nedostatak zraka, mučnina, navale crvenila, nelagoda u prsnom košu i povraćanje dok primate lijek. Ti se znakovi mogu javiti naročito kod primjene prve doze. Liječnik će Vam možda dati još neke lijekove odnosno smanjiti brzinu infuzije ili prekinuti njezinu primjenu.
* kad se ovaj lijek koristi s drugim lijekom koji se zove lazertinib, može doći do nastanka krvnog ugruška u venama, osobito u plućima ili nogama. Znakovi mogu uključivati oštru bol u prsištu, nedostatak zraka, ubrzano disanje, bol u nozi i oticanje ruku ili nogu.
* **kožne tegobe -** kao što su osip (uključujući akne), infekcija kože oko noktiju, suha koža, svrbež, bol i crvenilo. Obavijestite svog liječnika ako se tegobe s kožom ili noktima pogoršaju.

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

* **očne tegobe -** kao što su suhoća oka, oticanje vjeđa, svrbež očiju, poteškoće s vidom, rast trepavica
* **znakovi upale pluća -** poput iznenadne pojave otežanog disanja, kašlja ili vrućice. To stanje može dovesti do trajnog oštećenja pluća („intersticijska bolest pluća“). U slučaju razvoja ove nuspojave liječnik će Vam možda htjeti prekinuti liječenje lijekom Rybrevant.

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

* upala rožnice (prednjeg dijela oka)
* upala u oku koja može utjecati na vid
* po život opasan osip praćen mjehurima i ljuštenjem kože koji prekriva velik dio tijela (toksična epidermalna nekroliza).

Sljedeće su nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima u kojima se Rybrevant primjenjivao u kombinaciji s lazertinibom:

**Ostale nuspojave**

Recite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

* tegobe s noktima
* niska razina proteina koji se zove albumin u krvi
* oticanje uzrokovano nakupljanjem tekućine u tijelu
* ranice (afte) u ustima
* povišene razine jetrenih enzima u krvi
* oštećenje živaca koje može uzrokovati trnce, utrnulost, bol ili gubitak osjeta boli
* jak umor
* zatvor
* proljev
* smanjen tek
* niska razina kalcija u krvi
* mučnina
* grčevi u mišićima
* niska razina kalija u krvi
* omaglica
* bolovi u mišićima
* povraćanje
* vrućica
* bol u trbuhu.

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

* hemoroidi
* crvenilo, oticanje, ljuštenje ili osjetljivost na dodir, ponajviše na šakama ili stopalima (sindrom palmarno plantarne eritrodizestezije)
* niska razina magnezija u krvi
* osip koji svrbi (koprivnjača).

Sljedeće su nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima u kojima se Rybrevant primjenjivao samostalno:

**Ostale nuspojave**

Recite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

* niska razina proteina koji se zove albumin u krvi
* oticanje uzrokovano nakupljanjem tekućine u tijelu
* izrazit umor
* ranice (afte) u ustima
* zatvor ili proljev
* smanjen tek
* povišena razina jetrenog enzima koji se zove alanin aminotransferaza u krvi, koja može ukazivati na jetrene tegobe
* povišena razina enzima koji se zove aspartat aminotransferaza u krvi, koja može ukazivati na jetrene tegobe
* omaglica
* povišena razina enzima koji se zove alkalna fosfataza u krvi
* bolovi u mišićima
* vrućica
* niska razina kalcija u krvi.

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

* bol u trbuhu
* niska razina kalija u krvi
* niska razina magnezija u krvi
* hemoroidi.

Sljedeće su nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima u kojima se Rybrevant primjenjivao u kombinaciji s kemoterapijom:

**Ostale nuspojave**

Recite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

* smanjenje broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutropenija)
* smanjenje broja trombocita, odnosno krvnih pločica (sudjeluju u procesu zgrušavanja krvi)
* krvni ugrušak u venama
* izrazit umor
* mučnina
* ranice (afte) u ustima
* zatvor
* oticanje uzrokovano nakupljanjem tekućine u tijelu
* smanjen tek
* niska razina proteina koji se zove albumin u krvi
* povišena razina jetrenog enzima koji se zove alanin aminotransferaza u krvi, koja može ukazivati na jetrene tegobe
* povišena razina enzima koji se zove aspartat aminotransferaza u krvi, koja može ukazivati na jetrene tegobe
* povraćanje
* niska razina kalija u krvi
* proljev
* vrućica
* niska razina magnezija u krvi
* niska razina kalcija u krvi.

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

* povišena razina enzima koji se zove alkalna fosfataza u krvi
* bol u trbuhu
* omaglica
* hemoroidi
* bolovi u mišićima.

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati Rybrevant**

Rybrevant će se čuvati u bolnici ili klinici.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost razrijeđenog lijeka u primjeni tijekom 10 sati na temperaturi od 15°C do 25°C i pri sobnoj svjetlosti. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora upotrijebiti odmah, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobnog onečišćenja. Ako se ne upotrijebi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

Čuvati u hladnjaku (2°C ‑ 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Vaš će zdravstveni radnik baciti sve lijekove koji se više ne koriste. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

**6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

**Što Rybrevant sadrži**

* Djelatna tvar je amivantamab. Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 50 mg amivantamaba. Jedna bočica sa 7 ml koncentrata sadrži 350 mg amivantamaba.
* Drugi sastojci su etilendiaminotetraacetatna kiselina (EDTA), L-histidin, L‑histidinklorid hidrat, L-metionin, polisorbat 80, saharoza i voda za injekcije (pogledajte dio 2.).

**Kako Rybrevant izgleda i sadržaj pakiranja**

Rybrevant je koncentrat za otopinu za infuziju te bezbojna do blijedo žuta tekućina. Ovaj lijek dolazi u kutiji koja sadrži 1 staklenu bočicu sa 7 ml koncentrata.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgija

**Proizvođač**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Janssen‑Cilag NVTel/Tél: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com | **Lietuva**UAB “JOHNSON & JOHNSON“Tel: +370 5 278 68 88lt@its.jnj.com |
| **България**„Джонсън & Джонсън България” ЕООДТел.: +359 2 489 94 00jjsafety@its.jnj.com | **Luxembourg/Luxemburg**Janssen‑Cilag NVTél/Tel: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com |
| **Česká republika**Janssen‑Cilag s.r.o.Tel: +420 227 012 227 | **Magyarország**Janssen‑Cilag Kft.Tel.: +36 1 884 2858janssenhu@its.jnj.com |
| **Danmark**Janssen‑Cilag A/STlf.: +45 4594 8282jacdk@its.jnj.com | **Malta**AM MANGION LTDTel: +356 2397 6000 |
| **Deutschland**Janssen‑Cilag GmbHTel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955jancil@its.jnj.com | **Nederland**Janssen‑Cilag B.V.Tel: +31 76 711 1111janssen@jacnl.jnj.com |
| **Eesti**UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaalTel: +372 617 7410ee@its.jnj.com | **Norge**Janssen‑Cilag ASTlf: +47 24 12 65 00jacno@its.jnj.com |
| **Ελλάδα**Janssen‑Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.Tηλ: +30 210 80 90 000 | **Österreich**Janssen‑Cilag Pharma GmbHTel: +43 1 610 300 |
| **España**Janssen‑Cilag, S.A.Tel: +34 91 722 81 00contacto@its.jnj.com | **Polska**Janssen‑Cilag Polska Sp. z o.o.Tel.: +48 22 237 60 00 |
| **France**Janssen‑CilagTél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03medisource@its.jnj.com | **Portugal**Janssen‑Cilag Farmacêutica, Lda.Tel: +351 214 368 600 |
| **Hrvatska**Johnson & Johnson S.E. d.o.o.Tel: +385 1 6610 700jjsafety@JNJCR.JNJ.com | **România**Johnson & Johnson România SRLTel: +40 21 207 1800 |
| **Ireland**Janssen Sciences Ireland UCTel: 1 800 709 122medinfo@its.jnj.com | **Slovenija**Johnson & Johnson d.o.o.Tel: +386 1 401 18 00Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com |
| **Ísland**Janssen‑Cilag ABc/o Vistor hf.Sími: +354 535 7000janssen@vistor.is | **Slovenská republika**Johnson & Johnson, s.r.o.Tel: +421 232 408 400 |
| **Italia**Janssen‑Cilag SpATel: 800.688.777 / +39 02 2510 1janssenita@its.jnj.com | **Suomi/Finland**Janssen‑Cilag OyPuh/Tel: +358 207 531 300jacfi@its.jnj.com |
| **Κύπρος**Βαρνάβας Χατζηπαναγής ΛτδΤηλ: +357 22 207 700 | **Sverige**Janssen‑Cilag ABTfn: +46 8 626 50 00jacse@its.jnj.com |
| **Latvija**UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle LatvijāTel: +371 678 93561lv@its.jnj.com | **United Kingdom (Northern Ireland)**Janssen Sciences Ireland UCTel: +44 1 494 567 444 |

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**.

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u nastavku.

Korištenjem aseptične tehnike pripremite otopinu za intravensku infuziju na sljedeći način:

Priprema

* Odredite odgovarajuću dozu i broj bočica lijeka Rybrevant koje će Vam biti potrebne na temelju bolesnikove tjelesne težine. Jedna bočica lijeka Rybrevant sadrži 350 mg amivantamaba.
* Kod režima primjene svaka 2 tjedna, bolesnici tjelesne težine < 80 kg primaju 1050 mg, a bolesnici tjelesne težine ≥ 80 kg 1400 mg jedanput tjedno do ukupno 4 doze, a zatim svaka 2 tjedna počevši od 5. tjedna.
* Kod režima primjene svaka 3 tjedna, bolesnici tjelesne težine < 80 kg primaju 1400 mg do ukupno 4 doze, a zatim 1750 mg svaka 3 tjedna počevši od 7. tjedna, dok bolesnici tjelesne težine ≥ 80 kg primaju 1750 mg jedanput tjedno do ukupno 4 doze, a zatim 2100 mg svaka 3 tjedna počevši od 7. tjedna.
* Provjerite je li otopina lijeka Rybrevant bezbojna do blijedožuta. Nemojte je upotrijebiti ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive čestice.
* Iz infuzijske vrećice koja sadrži 250 ml otopine glukoze od 5% ili otopine natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) izvucite volumen jednak volumenu lijeka Rybrevant koji treba dodati u vrećicu i bacite ga (za svaku bočicu iz infuzijske vrećice treba izvući i baciti 7 ml otopine za razrjeđivanje). Infuzijske vrećice moraju biti načinjene od polivinilklorida (PVC), polipropilena (PP), polietilena (PE) ili poliolefinske mješavine (PP+PE).
* Iz svake bočice potrebne za primjenu doze izvucite 7 ml lijeka Rybrevant i dodajte ih u infuzijsku vrećicu. Svaka bočica sadrži dodatnih 0,5 ml lijeka da bi se iz nje mogao izvući dovoljan volumen. Konačan volumen otopine u infuzijskoj vrećici mora iznositi 250 ml. Bacite sav neupotrijebljeni lijek koji je preostao u bočici.
* Nježno okrenite vrećicu da biste promiješali otopinu. Nemojte je tresti.
* Prije primjene lijeka vizualno provjerite sadrži li čestice i je li promijenio boju. Nemojte ga upotrijebiti ako je promijenio boju ili ako sadrži vidljive čestice.

Primjena

* Primijenite razrijeđenu otopinu intravenskom infuzijom uz pomoć infuzijskog kompleta opremljenog regulatorom protoka i ugrađenim (engl. *in‑line*) sterilnim, apirogenim polietersulfonskim (PES) filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora: 0,22 ili 0,2 mikrometra). Kompleti za primjenu moraju biti načinjeni od poliuretana (PU), polibutadiena (PBD), PVC‑a, PP‑a ili PE‑a.
* Komplet za primjenu s filtrom mora se radi provjere protoka isprati 5%-tnom otopinom glukoze ili 0,9%‑tnom otopinom natrijeva klorida prije početka svake infuzije lijeka Rybrevant.
* Rybrevant se ne smije primjenjivati istodobno s drugim lijekovima u istoj intravenskoj liniji.
* Razrijeđenu otopinu treba primijeniti unutar 10 sati (što uključuje i vrijeme primjene infuzije) ako se čuva na sobnoj temperaturi (15°C – 25°C) i pri sobnoj svjetlosti.
* S obzirom na učestalost reakcija na infuziju kod primjene prve doze, u 1. i 2. tjednu infuziju amivantamaba treba primijeniti u perifernu venu, a u sljedećim se tjednima, kad je rizik od reakcija na infuziju manji, infuzija može primijeniti centralnom linijom.

Zbrinjavanje

Ovaj je lijek namijenjen isključivo za jednokratnu uporabu, a sav neupotrijebljeni lijek koji se ne primijeni unutar 10 sati mora se zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

**Rybrevant 1600 mg otopina za injekciju**

**Rybrevant 2240 mg otopina za injekciju**

amivantamab

Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

* Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
* Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
* Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Rybrevant i za što se koristi

2. Što morate znati prije nego počnete primati Rybrevant

3. Kako se Rybrevant primjenjuje

4. Moguće nuspojave

5. Kako čuvati Rybrevant

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**1. Što je Rybrevant i za što se koristi**

**Što je Rybrevant**

Rybrevant je lijek za liječenje raka. Sadrži djelatnu tvar amivantamab, koja je protutijelo (vrsta proteina) dizajnirano tako da prepoznaje specifične ciljne elemente u tijelu i vezuje se za njih.

**Za što se Rybrevant koristi**

Rybrevant se koristi za liječenje odraslih osoba oboljelih od jedne vrste raka pluća koji se zove rak pluća nemalih stanica. Primjenjuje se kad se rak proširio na druge dijelove tijela i sadrži određene promjene u genu koji se zove *EGFR*.

Liječnik Vam može propisati Rybrevant:

* kao prvi lijek koji ćete primiti za liječenje raka u kombinaciji s lazertinibom
* kad kemoterapija više ne djeluje na Vaš rak.

**Kako Rybrevant djeluje**

Djelatna tvar lijeka Rybrevant, amivantamab, ciljano djeluje na dvije vrste proteina na stanicama raka:

* receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor,* EGFR) i
* faktor mezenhimalno-epitelnog prijelaza (engl. *mesenchymal‑epithelial transition,* MET)

Ovaj lijek djeluje tako da se vezuje za navedene proteine. To može pridonijeti usporavanju ili zaustavljanju rasta raka pluća. Također može pomoći smanjiti veličinu tumora.

Rybrevant se može primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka. Važno je da pročitate i upute o lijeku za te druge lijekove. Ako imate pitanja o tim lijekovima, obratite se svom liječniku.

**2. Što morate znati prije nego počnete primati Rybrevant**

**Nemojte primiti Rybrevant**

* ako ste alergični na amivantamab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Nemojte primiti ovaj lijek ako se gore navedeno odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite ovaj lijek.

**Upozorenja i mjere opreza**

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru prije nego primite Rybrevant:

* ako ste imali upalu pluća (stanje koje se zove „intersticijska bolest pluća“ ili „pneumonitis“)

**Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako tijekom liječenja ovim lijekom primijetite neku od sljedećih nuspojava (za više informacija pogledajte dio 4.):**

* bilo kakvu nuspojavu tijekom injekcije lijeka.
* iznenadnu pojavu otežanog disanja, kašlja ili vrućice, koji mogu ukazivati na upalu pluća. To stanje može biti opasno po život pa će Vas zdravstveni radnici pratiti zbog moguće pojave simptoma.
* kad se ovaj lijek koristi s drugim lijekom koji se zove lazertinib, mogu nastupiti po život opasne nuspojave (zbog krvnih ugrušaka u venama). Liječnik će Vam dati dodatne lijekove radi sprječavanja nastanka krvnih ugrušaka tijekom liječenja te će Vas pratiti zbog moguće pojave simptoma.
* kožne tegobe. Da biste smanjili rizik od kožnih tegoba, izbjegavajte izlaganje suncu, nosite zaštitnu odjeću, koristite kremu za zaštitu od sunca i redovito nanosite hidratantnu kremu na kožu i nokte dok primate ovaj lijek. To morate nastaviti činiti još 2 mjeseca nakon završetka liječenja. Liječnik će Vam možda preporučiti da počnete uzimati lijek(ove) za sprječavanje kožnih tegoba, liječiti Vas nekim lijekom/lijekovima ili Vas uputiti specijalistu za kožne bolesti (dermatologu) ako se pojave kožne reakcije tijekom liječenja.
* očne tegobe. Ako imate poteškoća s vidom ili osjećate bol u oku, odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri. Ako nosite kontaktne leće i primijetite bilo kakve nove očne simptome, prestanite koristiti kontaktne leće i odmah se obratite liječniku.

**Djeca i adolescenti**

Ovaj se lijek ne smije davati djeci ni osobama mlađima od 18 godina jer nije poznato je li lijek siguran i učinkovit u toj dobnoj skupini.

**Drugi lijekovi i Rybrevant**

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

**Kontracepcija**

* Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Rybrevant i još 3 mjeseca po njegovu završetku.

**Trudnoća**

* Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, recite to svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite ovaj lijek.
* Ovaj lijek može naškoditi nerođenom djetetu. Ako zatrudnite tijekom liječenja ovim lijekom, odmah o tome obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru. Vi i Vaš liječnik odlučit ćete je li korist liječenja ovim lijekom veća od rizika za nerođeno dijete.

**Dojenje**

Nije poznato izlučuje li se Rybrevant u majčino mlijeko. Obratite se liječniku za savjet prije nego što primite ovaj lijek. Vi i Vaš liječnik odlučit ćete je li korist dojenja veća od rizika za dijete.

**Upravljanje vozilima i strojevima**

Ako nakon primanja lijeka Rybrevant primijetite umor, omaglicu, nadraženost očiju ili poremećaj vida, nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima.

**Rybrevant sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

**Rybrevant sadrži polisorbat**

Ovaj lijek sadrži 0,6 mg polisorbata 80 u jednom mililitru, što odgovara 6 mg po bočici od 10 ml, odnosno 8,4 mg po bočici od 14 ml. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije. Obavijestite liječnika ako imate bilo kakve poznate alergije.

**3. Kako se Rybrevant primjenjuje**

**Koliko lijeka se primjenjuje**

Vaš će liječnik izračunati točnu dozu lijeka Rybrevant za Vas. Ona će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini na početku liječenja.

Preporučena doza lijeka Rybrevant iznosi:

* 1600 mg ako težite manje od 80 kg
* 2240 mg ako težite 80 kg ili više

**Kako se lijek primjenjuje**

Rybrevant će Vam davati liječnik ili medicinska sestra injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom) u trajanju od približno 5 minuta. Lijek se primjenjuje u područje trbuha (abdomena), ne na druga mjesta na tijelu, i ne na područja trbuha gdje je koža crvena, prekrivena modricama, osjetljiva na dodir, tvrda ili prekrivena tetovažama ili ožiljcima.

Ako tijekom injekcije osjetite bol, liječnik ili medicinska sestra mogu prekinuti injekciju i primijeniti ostatak injekcije u drugo područje na trbuhu.

Rybrevant se primjenjuje na sljedeći način:

* jedanput tjedno tijekom prva 4 tjedna
* zatim jedanput svaka 2 tjedna počevši od 5. tjedna pa sve dok ostvarujete korist od liječenja.

**Lijekovi koji se primjenjuju tijekom liječenja lijekom Rybrevant**

Prije svake injekcije lijeka Rybrevant primit ćete lijekove koji će pomoći smanjiti vjerojatnost razvoja reakcija povezanih s primjenom lijeka. Oni mogu uključivati:

* lijekove za alergijsku reakciju (antihistaminike)
* lijekove za upalu (kortikosteroide)
* lijekove za vrućicu (poput paracetamola)

Moguće je da ćete primiti i neke druge lijekove, ovisno o simptomima koji će se možda pojaviti.

**Ako primite više lijeka Rybrevant nego što ste trebali**

Ovaj će Vam lijek dati liječnik ili medicinska sestra. U malo vjerojatnom slučaju da primite previše lijeka (predoziranje) liječnik će Vas nadzirati kako bi uočio moguće nuspojave.

**Ako ste propustili termin za primjenu lijeka Rybrevant**

Vrlo je važno da dolazite na sve dogovorene termine. Ako propustite dogovoreni termin, zakažite novi što je prije moguće.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

**4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Ozbiljne nuspojave**

Odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

* znakovi reakcije na injekciju **-** kao što su zimica, nedostatak zraka, mučnina, navale crvenila, nelagoda u prsnom košu i vrućica. Ti se znakovi mogu javiti naročito kod primjene prve doze. Liječnik će Vam možda dati još neke lijekove ili će možda morati prekinuti primjenu injekcije.
* kožne tegobe **-** kao što su osip (uključujući akne), infekcija kože oko noktiju, suha koža, svrbež, bol i crvenilo. Obavijestite svog liječnika ako se tegobe s kožom ili noktima pogoršaju.
* kad se ovaj lijek koristi s drugim lijekom koji se zove lazertinib, može doći do nastanka krvnog ugruška u venama, osobito u plućima ili nogama. Znakovi mogu uključivati oštru bol u prsištu, nedostatak zraka, ubrzano disanje, bol u nozi i oticanje ruku ili nogu.
* očne tegobe **-** kao što su suhoća oka, oticanje vjeđa i svrbež očiju.

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

* znakovi upale pluća **-** poput iznenadne pojave otežanog disanja, kašlja ili vrućice. To stanje može dovesti do trajnog oštećenja pluća („intersticijska bolest pluća“). U slučaju razvoja ove nuspojave liječnik će Vam možda htjeti prekinuti liječenje lijekom Rybrevant.
* očne tegobe **-** kao što su poteškoće s vidom i rast trepavica
* upala rožnice (prednjeg dijela oka)

Sljedeće su nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima u kojima se Rybrevant primjenjivao samostalno u obliku infuzije u venu:

**Ostale nuspojave**

Recite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

* niska razina proteina koji se zove albumin u krvi
* oticanje uzrokovano nakupljanjem tekućine u tijelu
* izrazit umor
* ranice (afte) u ustima
* mučnina
* povraćanje
* zatvor ili proljev
* smanjen tek
* povišene razine jetrenih enzima koji se zovu alanin aminotransferaza i aspartat aminotransferaza u krvi
* omaglica
* povišena razina enzima koji se zove alkalna fosfataza u krvi
* bolovi u mišićima
* vrućica
* niska razina kalcija u krvi.

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

* bol u trbuhu
* niska razina kalija u krvi
* niska razina magnezija u krvi
* hemoroidi.

Sljedeće su nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima u kojima se Rybrevant (u obliku infuzije u venu ili u obliku potkožne injekcije) primjenjivao u kombinaciji s lazertinibom:

**Ostale nuspojave**

Recite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

* niska razina proteina koji se zove albumin u krvi
* ranice (afte) u ustima
* toksični učinci na jetru
* oticanje uzrokovano nakupljanjem tekućine u tijelu
* jak umor
* neuobičajeni osjeti po koži (primjerice trnci ili mravinjanje)
* zatvor
* proljev
* smanjen tek
* mučnina
* niska razina kalcija u krvi
* povraćanje
* bolovi u mišićima
* niska razina kalija u krvi
* grčevi u mišićima
* omaglica
* vrućica
* bol u trbuhu.

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

* hemoroidi
* nadraženost ili bol na mjestu primjene injekcije
* niska razina magnezija u krvi
* crvenilo, oticanje, ljuštenje ili osjetljivost na dodir, ponajviše na šakama ili stopalima (sindrom palmarno plantarne eritrodizestezije)
* osip koji svrbi (koprivnjača).

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati Rybrevant**

Rybrevant će se čuvati u bolnici ili klinici.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C ‑ 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost lijeka u pripremljenoj štrcaljki u primjeni tijekom do 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C te zatim do 24 sata na temperaturi od 15°C do 30°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora upotrijebiti odmah, osim ako metoda pripreme doze ne isključuje rizik od mikrobnog onečišćenja. Ako se ne upotrijebi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Vaš će zdravstveni radnik baciti sve lijekove koji se više ne koriste. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

**6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

**Što Rybrevant sadrži**

* Djelatna tvar je amivantamab. Jedan ml otopine sadrži 160 mg amivantamaba. Jedna bočica s 10 ml otopine za injekciju sadrži 1600 mg amivantamaba. Jedna bočica s 14 ml otopine za injekciju sadrži 2240 mg amivantamaba.
* Drugi sastojci su rekombinantna ljudska hijaluronidaza (rHuPH20), EDTA dinatrijeva sol dihidrat, ledena acetatna kiselina, L‑metionin, polisorbat 80 (E433), natrijev acetat trihidrat, saharoza i voda za injekcije (pogledajte odlomak „Rybrevant sadrži natrij“ i „Rybrevant sadrži polisorbat“ u dijelu 2).

**Kako Rybrevant izgleda i sadržaj pakiranja**

Rybrevant otopina za injekciju je bezbojna do blijedo žuta tekućina. Ovaj lijek dolazi u kutiji koja sadrži 1 staklenu bočicu s 10 ml otopine ili 1 staklenu bočicu s 14 ml otopine.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Janssen‑Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B‑2340 Beerse

Belgija

**Proizvođač**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Janssen‑Cilag NVTel/Tél: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com | **Lietuva**UAB “JOHNSON & JOHNSON“Tel: +370 5 278 68 88lt@its.jnj.com |
| **България**„Джонсън & Джонсън България” ЕООДТел.: +359 2 489 94 00jjsafety@its.jnj.com | **Luxembourg/Luxemburg**Janssen‑Cilag NVTél/Tel: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com |
| **Česká republika**Janssen‑Cilag s.r.o.Tel: +420 227 012 227 | **Magyarország**Janssen‑Cilag Kft.Tel.: +36 1 884 2858janssenhu@its.jnj.com |
| **Danmark**Janssen‑Cilag A/STlf.: +45 4594 8282jacdk@its.jnj.com | **Malta**AM MANGION LTDTel: +356 2397 6000 |
| **Deutschland**Janssen‑Cilag GmbHTel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955jancil@its.jnj.com | **Nederland**Janssen‑Cilag B.V.Tel: +31 76 711 1111janssen@jacnl.jnj.com |
| **Eesti**UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaalTel: +372 617 7410ee@its.jnj.com | **Norge**Janssen‑Cilag ASTlf: +47 24 12 65 00jacno@its.jnj.com |
| **Ελλάδα**Janssen‑Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.Tηλ: +30 210 80 90 000 | **Österreich**Janssen‑Cilag Pharma GmbHTel: +43 1 610 300 |
| **España**Janssen‑Cilag, S.A.Tel: +34 91 722 81 00contacto@its.jnj.com | **Polska**Janssen‑Cilag Polska Sp. z o.o.Tel.: +48 22 237 60 00 |
| **France**Janssen‑CilagTél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03medisource@its.jnj.com | **Portugal**Janssen‑Cilag Farmacêutica, Lda.Tel: +351 214 368 600 |
| **Hrvatska**Johnson & Johnson S.E. d.o.o.Tel: +385 1 6610 700jjsafety@JNJCR.JNJ.com | **România**Johnson & Johnson România SRLTel: +40 21 207 1800 |
| **Ireland**Janssen Sciences Ireland UCTel: 1 800 709 122medinfo@its.jnj.com | **Slovenija**Johnson & Johnson d.o.o.Tel: +386 1 401 18 00JNJ-SI-safety@its.jnj.com |
| **Ísland**Janssen‑Cilag ABc/o Vistor ehf.Sími: +354 535 7000janssen@vistor.is | **Slovenská republika**Johnson & Johnson, s.r.o.Tel: +421 232 408 400 |
| **Italia**Janssen‑Cilag SpATel: 800.688.777 / +39 02 2510 1janssenita@its.jnj.com | **Suomi/Finland**Janssen‑Cilag OyPuh/Tel: +358 207 531 300jacfi@its.jnj.com |
| **Κύπρος**Βαρνάβας Χατζηπαναγής ΛτδΤηλ: +357 22 207 700 | **Sverige**Janssen‑Cilag ABTfn: +46 8 626 50 00jacse@its.jnj.com |
| **Latvija**UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle LatvijāTel: +371 678 93561lv@its.jnj.com |  |

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**.

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

Supkutanu formulaciju lijeka Rybrevant mora primijeniti zdravstveni radnik.

Radi sprječavanja medikacijskih pogrešaka važno je provjeriti naljepnice na bočici kako bi se osigurala primjena odgovarajuće formulacije (intravenske ili supkutane) i doze koja je propisana bolesniku. Supkutana formulacija lijeka Rybrevant smije se primijeniti samo supkutanom injekcijom u specificiranim dozama. Supkutana formulacija lijeka Rybrevant nije namijenjena za intravensku primjenu.

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u nastavku.

Korištenjem aseptične tehnike pripremite otopinu za supkutanu injekciju na sljedeći način:

Priprema

* Odredite potrebnu dozu i odgovarajuću bočicu supkutane formulacije lijeka Rybrevant koja će Vam biti potrebna na temelju bolesnikove tjelesne težine.
* Bolesnici tjelesne težine < 80 kg primaju 1600 mg, a bolesnici tjelesne težine ≥ 80 kg primaju 2240 mg jedanput tjedno od 1. do 4. tjedna, a zatim svaka 2 tjedna počevši od 5. tjedna nadalje.
* Izvadite odgovarajuću bočicu supkutane formulacije lijeka Rybrevant iz hladnjaka (2°C ‑ 8°C).
* Provjerite je li otopina lijeka Rybrevant bezbojna do blijedo žuta. Nemojte je upotrijebiti ako je promijenila boju ili ako sadrži neprozirne ili druge strane čestice.
* Pustite da se supkutana formulacija Rybrevant ugrije na sobnu temperaturu (15°C do 30°C) tijekom najmanje 15 minuta. Nemojte zagrijavati supkutanu formulaciju Rybrevant ni na koji drugi način. Nemojte ju tresti.
* Koristeći iglu za prijenos lijeka izvucite potreban volumen supkutane formulacije lijeka Rybrevant iz bočice u štrcaljku odgovarajuće veličine. Kod manjih štrcaljki potrebna je manja sila tijekom pripreme i primjene.
* Supkutana formulacija lijeka Rybrevant kompatibilna je s iglama za injekciju od nehrđajućeg čelika, štrcaljkama od polipropilena i polikarbonata te kompletima za supkutanu infuziju načinjenima od polietilena, poliuretana i polivinilklorida. Ako je potrebno, za ispiranje kompleta za infuziju može se koristiti i otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%).
* Zamijenite iglu za prijenos lijeka odgovarajućim nastavcima za prijenos ili primjenu. Kako bi se osigurala laka primjena, preporučuje se koristiti igle veličine od 21G do 23G ili komplet za infuziju.

Čuvanje pripremljene štrcaljke

Pripremljenu štrcaljku treba primijeniti odmah. Ako se ne može primijeniti odmah, pripremljenu štrcaljku treba čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C tijekom do 24 sata te zatim do 24 sata na sobnoj temperaturi od 15°C do 30°C. Pripremljenu štrcaljku treba baciti ako se čuvala dulje od 24 sata u hladnjaku ili dulje od 24 sata na sobnoj temperaturi. Ako se čuvala u hladnjaku, otopina treba dosegnuti sobnu temperaturu prije primjene.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Zbrinjavanje

Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Neupotrijebljeni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.