

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.

Pomoćna tvar 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.

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

Prije uvođenja liječenja lijekom Rybrevent 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 Rybrevent, 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 Rybrevent kad se primjenjuje u kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom (vidjeti odlomak „Brzine infuzije” i Tablicu 5 u nastavku).

Tablica 1: Preporučeno doziranje lijeka Rybrevent svaka 3 tjedna

Tjelesna težina na početku liječenja^a	Doza lijeka Rybrevent	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 kombinaciji s karboplatinom i pemetreksedom, Rybrevent treba primijeniti nakon karboplatina i pemetrekseda sljedećim redoslijedom: pemetreksed, karboplatin, a zatim Rybrevent. 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 Rybrevent 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 liječenja ^a	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 Svaka 2 tjedna počevši od 5. tjedna nadalje	3
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 Svaka 2 tjedna počevši od 5. tjedna nadalje	4

^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

Preporučuje se profilaktička terapija peroralnim i topikalnim antibioticima kako bi se smanjio rizik i težina reakcija na koži i noktima u bolesnika koji primaju Rybrevant. Preporučuje se i primjena nekomedogenog preparata za ovlaživanje kože (poželjne su formulacije na bazi ceramida ili druge formulacije koje pružaju dugotrajnu hidraciju kože i ne sadrže sastojke koji isušuju) na licu i cijelom tijelu (osim vlasišta) te otopina klorheksidina za pranje šaka i stopala. Bolesnike treba uputiti da ograniče izlaganje suncu tijekom liječenja lijekom Rybrevant i još 2 mjeseca po njegovu završetku.. 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 sukladno kliničkoj indikaciji; 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 sukladno kliničkoj indikaciji 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

Dva dana prije prve infuzije:

Tijekom dva dana prije prve infuzije lijeka Rybrevant, bolesnici trebaju uzimati 8 mg deksametazona peroralno dvaput dnevno.

Dan infuzije:

Na dan prve infuzije (1. dana 1. tjedna), bolesnici trebaju uz intravenski deksametazon dodatno uzeti i 8 mg deksametazona peroralno, jedan sat prije infuzije, kako bi se dodatno smanjio rizik od reakcija na infuziju.

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 (8 mg)	peroralno	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 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, suha koža i kožni ulkus (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. Preporučuje se profilaktički pristup prevenciji osipa. To uključuje profilaktičku terapiju, na početku liječenja, 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 antibiotske terapije, topikalni antibiotski losion na vlasište (npr. klindamicin 1%) tijekom sljedećih 9 mjeseci liječenja. Preporučuje se primjena nekomedogenog preparata za ovlaživanje kože (poželjne su formulacije na bazi ceramida ili druge formulacije koje pružaju dugotrajnu hidraciju kože i ne sadrže sastojke koji isušuju) na licu i cijelom tijelu (osim vlasišta) te otopina klorheksidina za pranje šaka i stopala počevši od 1. dana te tijekom trajanja 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 uvesti potpuno liječenje, 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 prehrani 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

Tablica 7: Nuspojave bolesnika koji su primili anivantamab 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 [†]
stomatitis ^g		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
kožni ulkus	Manje često	0,8	0
toksična epidermalna nekroliza		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
Ozljeđe, 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
proljevo		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

kožni ulkus	Često	3,7	0,7
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
Ozljeđe, 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
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 eritrodizestezijske	često	6	0,2
kožni ulkus		5	0,7
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
Ozljeđe, 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 prsnoj koži 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 prsnoj koži i povraćanje (vidjeti dio 4.4).

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

U otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 2 u bolesnika s NSCLC-om bolesnici su uz intravenski deksametazon dodatno uzimali i 8 mg deksametazona peroralno, dvaput dnevno, tijekom dva dana prije prve infuzije lijeka Rybrevant, te 8 mg peroralno 60 minuta prije infuzije na dan prve infuzije (ukupno 5 doza). Uz dodatak peroralnog deksametazona, na dan prve infuzije prijavljena je incidencija reakcija na infuziju od 22,5% te nisu prijavljene reakcije na infuziju stupnja ≥ 3 (vidjeti dio 4.2).

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 antikoagulanasa 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).

Ispitivanje faze 2 u bolesnika liječenih lijekom Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom bilo je provedeno radi procjene primjene profilaktičke terapije peroralnim antibiotikom, topikalnim antibiotikom na vlasištu, preparatom za ovlaživanje na licu i cijelom tijelu (osim vlasišta) te antiseptikom na šakama i stopalima (vidjeti dio 4.2 i 4.4). Pokazano je smanjenje incidencije dermatoloških štetnih događaja ≥ 2 . stupnja težine tijekom prvih 12 tjedana liječenja u odnosu na standardno dermatološko liječenje koje se primjenjuje u kliničkoj praksi (38,6% naspram 76,5%; $p < 0,0001$). Osim toga, došlo je do smanjenja štetnih događaja ≥ 2 . stupnja težine koji uključuju vlasište tijekom prvih 12 tjedana liječenja (8,6% naspram 29,4%) uz manju incidenciju smanjenja doze (7,1% naspram 19,1%), privremenih prekida primjene (15,7% naspram 33,8%) i prekida liječenja (1,4% naspram 4,4%) zbog dermatoloških štetnih događaja.

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**.

4.9 Predoziranje

U kliničkom ispitivanju u kojem su bolesnici intravenski primali do 2100 mg lijeka nije utvrđena maksimalna podnošljiva doza. Nema poznatog specifičnog protutijeka 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 imunskih 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 imunskog 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).

Završna analiza ukupnog preživljenja (engl. *Overall Survival*, OS) pokazala je statistički značajno poboljšanje OS-a za Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom u usporedbi s osimertinibom (vidjeti Tablicu 10 i Sliku 2).

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)
Omjer hazarda (95% CI); p-vrijednost	0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002	
Ukupno preživljenje (OS)		
Broj događaja	173 (40%)	217 (51%)
Medijan; mjeseci (95% CI)	NP (42,9; NP)	36,7 (33,4; 41,0)
Omjer hazarda (95% CI); p-vrijednost	0,75 (0,61; 0,92); p = 0,0048	
Stopa objektivnog odgovora (ORR) ^{a,b}		
ORR % (95% CI)	80% (76%; 84%)	77% (72%; 81%)
Trajanje odgovora (DOR) ^{a,b}		
Medijan; mjeseci (95% CI)	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

CI (engl. *Confidence Interval*) = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti.

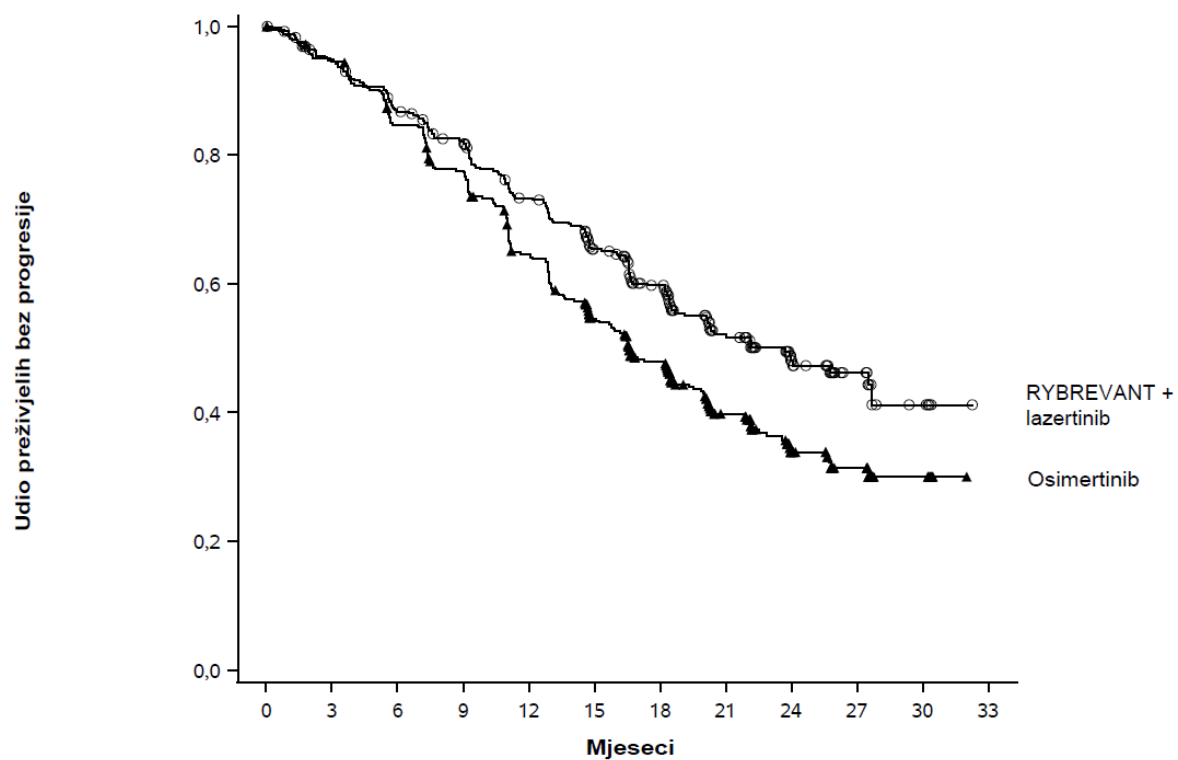
Rezultati za PFS temelje se na podacima prikupljenima do 11. kolovoza 2023. uz medijan praćenja od 22,0 mjeseca.

Rezultati za DOR (engl. *duration of response*) i ORR (engl. *objective response rate*) temelje se na podacima prikupljenima do 13. svibnja 2024. uz medijan praćenja od 31,3 mjeseca. Rezultati za OS temelje se na podacima prikupljenima do 4. prosinca 2024. uz medijan praćenja od 37,8 mjeseci.

^a Prema ocjeni BICR-a na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

^b Na temelju bolesnika s potvrđenim odgovorom.

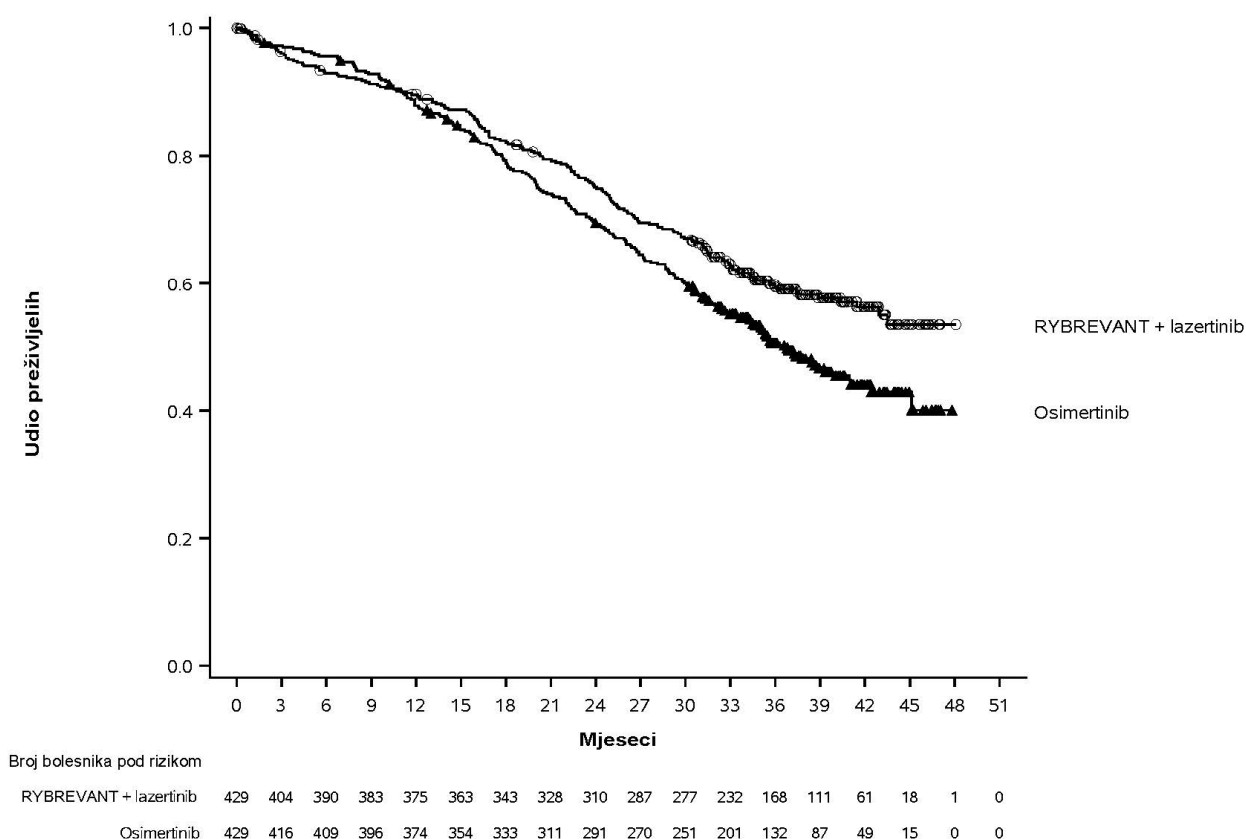
Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC-om prema ocjeni BICR-a



Broj bolesnika pod rizikom

RYBREVANT + lazertinib	429	391	357	332	291	244	194	106	60	33	8	0
Osimertinib	429	404	358	325	266	205	160	90	48	28	10	0

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)	78% (71%; 84%)	77% (71%; 83%)
Potpun odgovor	64%	59%
Trajanje intrakranijalnog odgovora (DOR)		
Broj bolesnika s odgovorom	140	144
Medijan, mjeseci (95% CI)	35,0 (20,4; NP)	25,1 (22,1; 31,2)

CI = interval pouzdanosti; CR (engl. *complete response*) = potpun odgovor; NP = ne može se procijeniti; PR (engl. *partial response*) = djelomičan odgovor

Rezultati za intrakranijalni ORR i DOR temelje se na podacima prikupljenima do 4. prosinca 2024. uz medijan praćenja od 37,8 mjeseci.

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-vrijednost ^b	0,73 (0,54; 0,99); p = 0,0386	
Stopa objektivnog odgovora ^a		
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 odgovora ^a		
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 = interval pouzdanosti

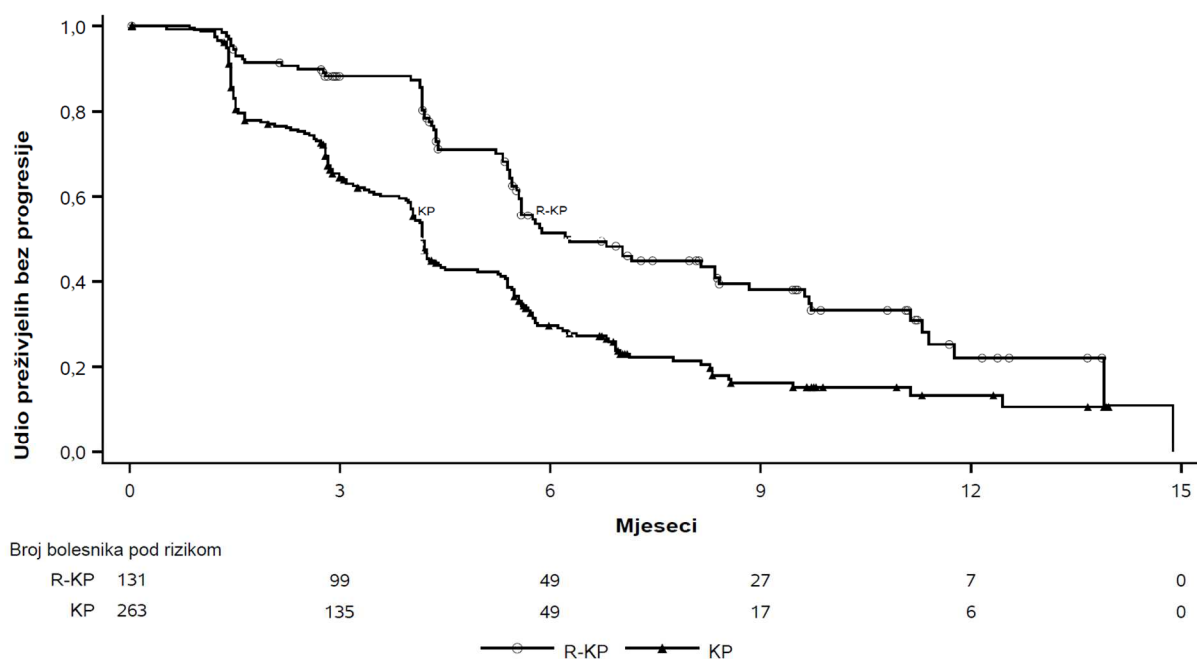
NP = ne može se procijeniti

Rezultati 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 (BICR).

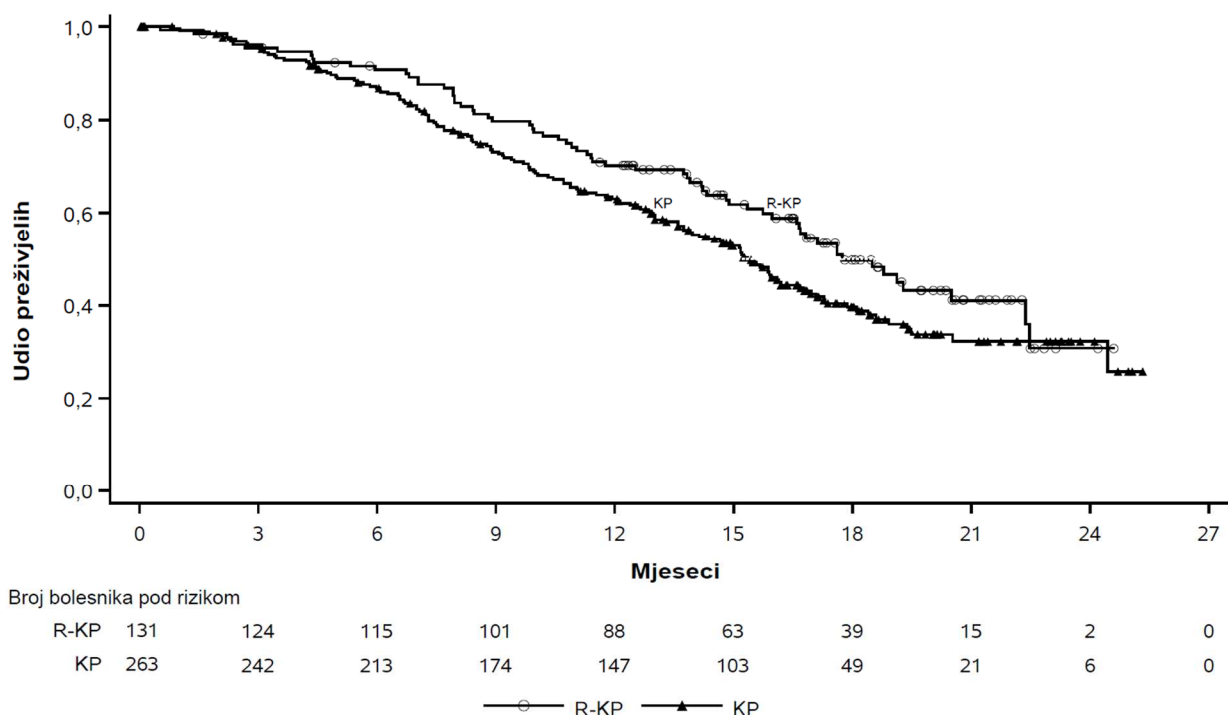
^b p-vrijednost se uspoređuje s dvostranom razinom značajnosti od 0,0142. Stoga rezultati za OS nisu značajni u vrijeme druge interim analize.

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 SZS-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 Rybrevent-KP bilo je povezano s brojčanim povećanjem stope objektivnog intrakranijalnog odgovora (23,3% uz Rybrevent-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 Rybrevent-KP u odnosu na 2,2 mjeseca; 95% CI (1,4; NP) u skupini koja je primala KP). Medijan praćenja za Rybrevent-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 Rybrevent 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.

Rybrevent 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 odgovora ^{a, 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 = interval pouzdanosti

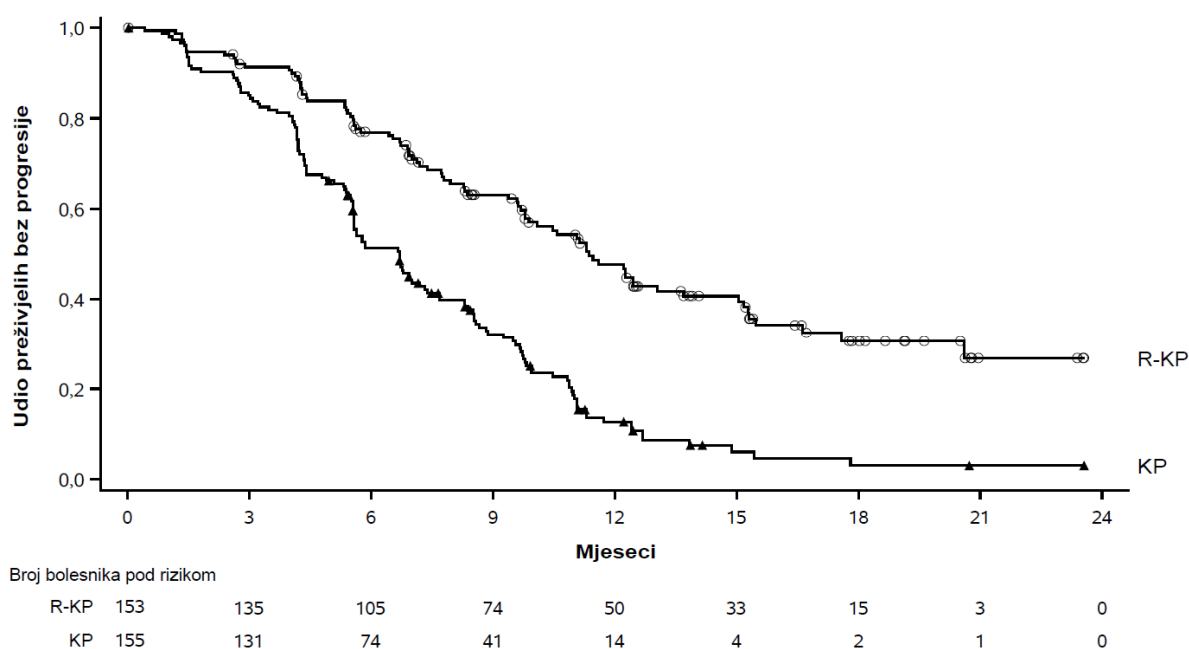
NP = ne može se procijeniti

^a Ocjena zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (BICR) na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST.

^b Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru.

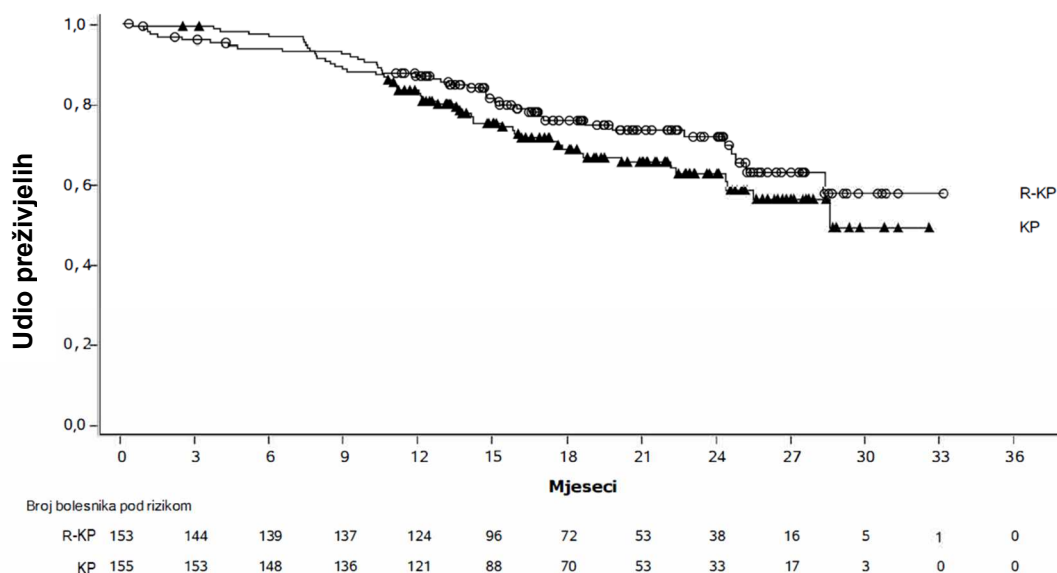
^c Na temelju rezultata ažurirane analize OS-a nakon medijana praćenja od 20,9 mjeseci. Analiza OS-a nije bila prilagođena za potencijalno ometajuće učinke prelaska (78 [50,3%] bolesnika u skupini liječenoj karboplatinom + pemetreksedom koji su naknadno primali Rybrevant u monoterapiji).

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



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

CHRYSLIS 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 uključanje 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	
Medijan ^c (95% CI), mjeseci	12,5 (6,5; 16,1)
Bolesnici s trajanjem odgovora ≥ 6 mjeseci	64%

CI = interval pouzdanosti

^a Potvrđen odgovor

^b 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 ($AUC_{1 \text{ tjedan}}$) povećava se proporcionalno dozi u rasponu doza od 350 do 1750 mg.

Prema simulacijama iz modela populacijske farmakokinetike, $AUC_{1 \text{ tjedan}}$ 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 [engl. *creatinine clearance*, 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 $\leq$ gornja granica normale [GGN] i AST $>$ GGN ili ukupni bilirubin $>$ GGN i $\leq 1,5 \times$ GGN) ili umjerenog (ukupni bilirubin $> 1,5 \times$ GGN i $\leq 3 \times$ 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 $> 3 \times$ GGN) na farmakokinetiku amivantamaba nije poznat.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika lijeka Rybrevant nije se ispitala 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

dinatrijev edetat 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 fizikalna 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 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 poli(vinilklorida) (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 poli(etersulfonskim) (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: 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>.

▼ 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.

Pomoćna tvar 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 za 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

Preporučuje se profilaktička terapija peroralnim i topikalnim antibioticima kako bi se smanjio rizik i težina reakcija na koži i noktima u bolesnika koji primaju Rybrevant. Preporučuje se i primjena nekomedogenog preparata za ovlaživanje kože (poželjne su formulacije na bazi ceramida ili druge formulacije koje pružaju dugotrajnu hidraciju kože i ne sadrže sastojke koji isušuju) na licu i cijelom tijelu (osim vlasišta) te otopina klorheksidina za pranje šaka i stopala. Bolesnike treba uputiti da ograniče izlaganje suncu tijekom liječenja lijekom Rybrevant i još 2 mjeseca po njegovu završetku. 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 sukladno kliničkoj indikaciji; 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 sukladno kliničkoj indikaciji 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 javi 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, suha koža i kožni ulkus (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. Preporučuje se profilaktički pristup prevenciji osipa. To uključuje profilaktičku terapiju, na početku liječenja, 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 antibiotske terapije, topikalni antibiotski losion na vlasište (npr. klindamicin 1%) tijekom sljedećih 9 mjeseci liječenja. Preporučuje se primjena nekomedogenog preparata za ovlaživanje kože (poželjne su formulacije na bazi ceramida ili druge formulacije koje pružaju dugotrajnu hidraciju kože i ne sadrže sastojke koji isušuju) na licu i cijelom tijelu (osim vlasišta) te otopina klorheksidina za pranje šaka i stopala počevši od 1. dana te tijekom trajanja 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 uvesti potpuno liječenje, 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

Rybrewant 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 sredoprjsja			
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
kožni ulkus	Manje često	0,8	0
toksična epidermalna nekroliza		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
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije			
reakcija na infuziju	Vrlo često	67	2

* Grupni pojmovi

† Događaji samo 3. stupnja

Rybrewant u kombinaciji s lazertinibom

Sveukupno je sigurnosni profil supkutane formulacije lijeka Rybrewant bio u skladu s utvrđenim sigurnosnim profilom intravenske formulacije lijeka Rybrewant, 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 Rybrewant (u intravenskoj ili supkutanoj formulaciji) u kombinaciji s lazertinibom (N=752), najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja ($\geq 20\%$ 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%).

Opazene 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 Rybrewant 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 Rybrewant zbog nuspojava. U bolesnika liječenih supkutanom formulacijom lijeka Rybrewant u kombinaciji s lazertinibom najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja ($\geq 1\%$ bolesnika) koje su dovele do prekida liječenja supkutanom formulacijom lijeka Rybrewant bile su IBP (3,6%) i osip (1,5%).

Tablični prikaz nuspojava

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

Podaci o sigurnosti navedeni u nastavku odražavaju izloženost lijeku Rybrewant (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 supkutanom formulaciji) do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Sveukupan medijan trajanja liječenja amivantamabom u intravenskoj i supkutanom 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 ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ 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 supkutanom 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
kožni ulkus	Često	3,9	0,5
sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteziije		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
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije			
reakcije na infuziju/reakcije povezane s primjenom lijeka			
intravenski amivantamab ^{b, e}	Vrlo često	63	6
supkutani amivantamab ^{c, 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 prsnoj koži. 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 antikoagulansi 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 antikoagulanasa 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 supkutanom 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.

Ispitivanje faze 2 u bolesnika liječenih lijekom Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom bilo je provedeno radi procjene primjene profilaktičke terapije peroralnim antibiotikom, topikalnim antibiotikom na vlasištu, preparatom za ovlaživanje na licu i cijelom tijelu (osim vlasišta) te antiseptikom na šakama i stopalima (vidjeti dio 4.2 i 4.4). Pokazalo se smanjenje incidencije dermatoloških štetnih događaja ≥ 2 . stupnja težine tijekom prvih 12 tjedana liječenja u odnosu na standardno dermatološko liječenje koje se primjenjuje u kliničkoj praksi (38,6% naspram 76,5%, $p < 0,0001$). Osim toga, došlo je do smanjenja štetnih događaja ≥ 2 . stupnja težine koji uključuju vlasište tijekom prvih 12 tjedana liječenja (8,6% naspram 29,4%) uz manju incidenciju smanjenja doze (7,1% naspram 19,1%), privremenih prekida primjene (15,7% naspram 33,8%) i prekida liječenja (1,4% naspram 4,4%) zbog dermatoloških štetnih događaja.

Poremećaji oka

U bolesnika liječenih lijekom Rybrevant (u intravenskoj ili supkutanom 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**.

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 imunskih 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 imunskog 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).

Završna analiza ukupnog preživljenja (engl. *Overall Survival*, OS) pokazala je statistički značajno poboljšanje OS-a za intravensku formulaciju lijeka Rybrevant u kombinaciji s lazertinibom u usporedbi s osimertinibom (vidjeti Tablicu 6 i Sliku 2).

Tablica 6: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju MARIPOSA

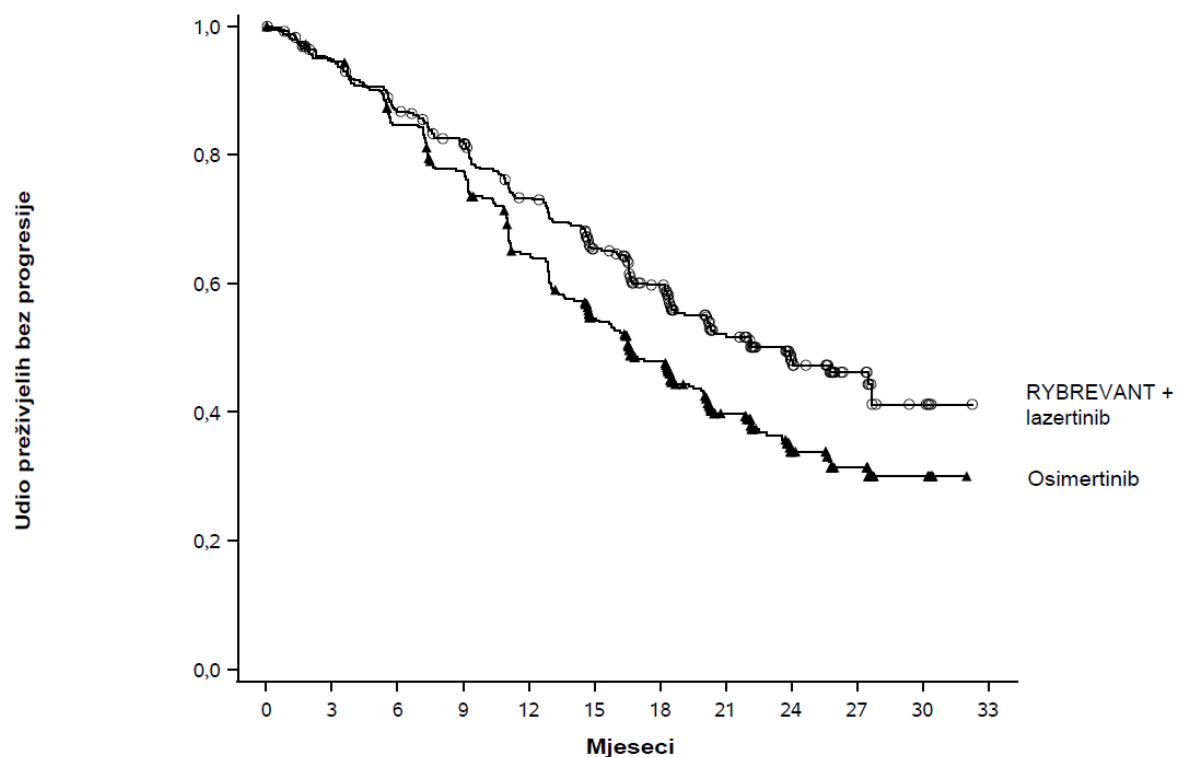
	Intravenska formulacija lijeka Rybrevant + lazertinib (N = 429)	Osimertinib (N = 429)
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) ^a		
Broj događaja	192 (45%)	252 (59%)
Medijan; mjeseci (95% CI)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
HR (95% CI); p-vrijednost	0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002	
Ukupno preživljenje (OS)		
Broj događaja	173 (40%)	217 (51%)
Medijan; mjeseci (95% CI)	NP (42,9; NP)	36,7 (33,4; 41,0)
HR (95% CI); p-vrijednost	0,75 (0,61; 0,92); p = 0,0048	
Stopa objektivnog odgovora (ORR) ^{a,b}		
ORR % (95% CI)	80% (76%; 84%)	77% (72%; 81%)
Trajanje odgovora (DOR) ^{a,b}		
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 DOR (engl. *duration of response*) i ORR (engl. *objective response rate*) temelje se na podacima prikupljenima do 13. svibnja 2024. uz medijan praćenja od 31,3 mjeseca. Rezultati za OS temelje se na podacima prikupljenima do 4. prosinca 2024. uz medijan praćenja od 37,8 mjeseci.

^a Prema ocjeni BICR-a na temelju verzije 1.1 kriterija RECIST (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

^b Na temelju bolesnika s potvrđenim odgovorom.

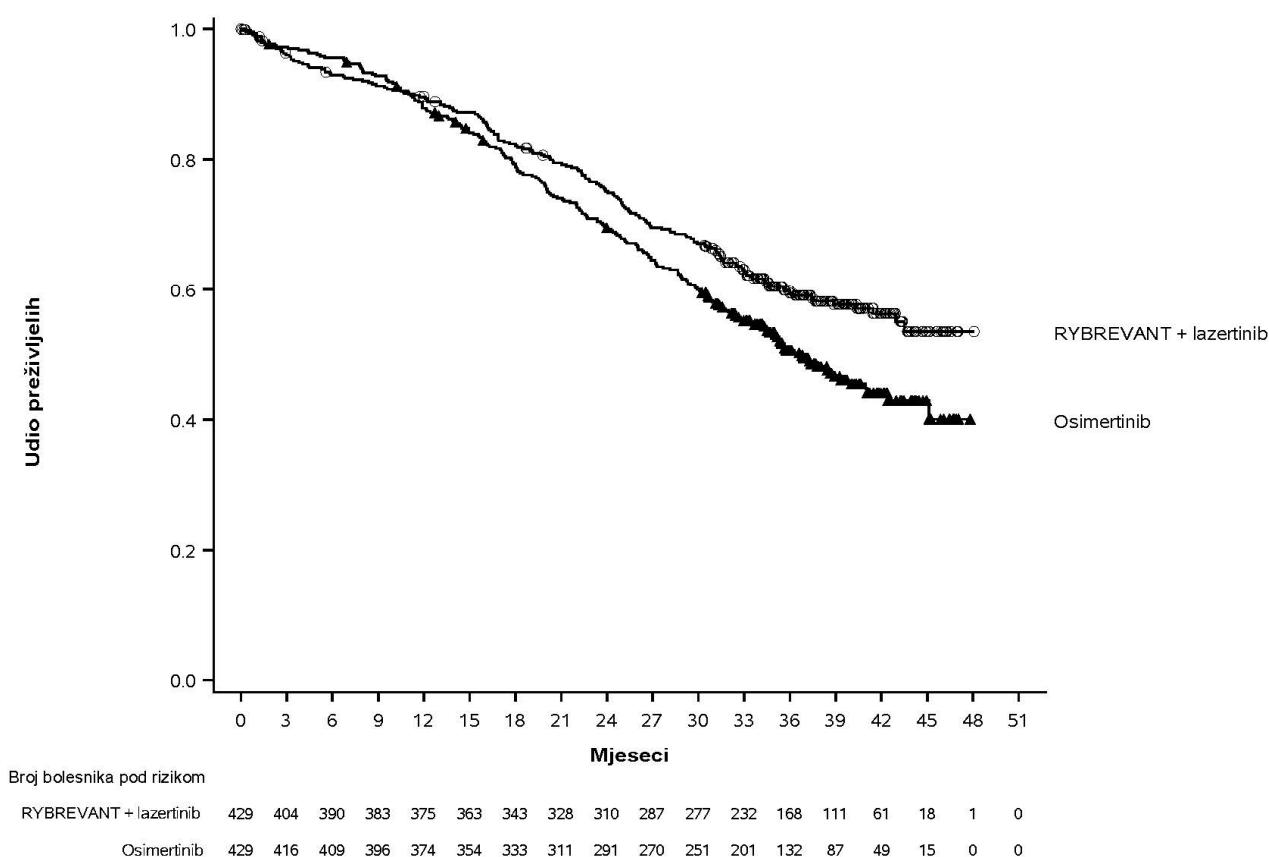
Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a u prethodno neliječenih bolesnika s NSCLC-om prema ocjeni BICR-a



Broj bolesnika pod rizikom

RYBREVANT + lazertinib	429	391	357	332	291	244	194	106	60	33	8	0
Osimertinib	429	404	358	325	266	205	160	90	48	28	10	0

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)	78% (71%; 84%)	77% (71%; 83%)
Potpun odgovor	64%	59%
Trajanje intrakranijalnog odgovora (DOR)		
Broj bolesnika s odgovorom	140	144
Medijan, mjeseci (95% CI)	35,0 (20,4; NP)	25,1 (22,1; 31,2)

CI = interval pouzdanosti; CR (engl. *complete response*) = potpun odgovor; NP = ne može se procijeniti; PR (engl. *partial response*) = djelomičan odgovor

Rezultati za intrakranijalni ORR i DOR temelje se na podacima prikupljenima do 4. prosinca 2024. uz medijan praćenja od 37,8 mjeseci.

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

CHRYSLIS 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 uključivanje 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 CHRYSLIS

	Ocjena ispitivača (N = 114)
Stopa ukupnog odgovora^{a,b} (95% CI)	37% (28%, 46%)
Potpun odgovor	0%
Djelomičan odgovor	37%
Trajanje odgovora	
Medijan ^c (95% CI), mjeseci	12,5 (6,5; 16,1)
Bolesnici s trajanjem odgovora ≥ 6 mjeseci	64%

CI = interval pouzdanosti

^a Potvrđen odgovor

^b 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 $\mu\text{g/ml}$ (32,7%). Srednja vrijednost $\text{AUC}_{1\text{tjedan}}$ 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 $\mu\text{g/ml}$ (39,1%).

U Tablici 9 navedene su opažene geometrijske srednje vrijednosti (% CV) maksimalne najniže koncentracije amivantamaba (C_{trough} 1. dana 2. ciklusa) i područje pod krivuljom koncentracije tijekom vremena u 2. ciklusu ($\text{AUC}_{1-15. \text{ dan}}$) 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)	
C_{trough} 1. dana 2. ciklusa ($\mu\text{g/ml}$)	335 (32,7%)	293 (31,7%)
$\text{AUC}_{1-15. \text{ dan}}$ u 2. ciklusu ($\mu\text{g/ml}$)	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 supkutano 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 [engl. *creatinine clearance*, 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 $\leq$ gornja granica normale [GGN] i AST $>$ GGN ili ukupni bilirubin $>$ GGN i $\leq 1,5 \times$ GGN) ili umjerenog (ukupni bilirubin $> 1,5 \times$ GGN i $\leq 3 \times$ 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 $> 3 \times$ 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)
dinatrijev edetat dihidrat
acetatna kiselina, ledena
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 fizikalna 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: dinatrijev edetat dihidrat, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-metionin, polisorbit 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

Serijska

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), dinatrijev edetat 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), dinatrijev edetat 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

Serijska

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 prepozna specifične ciljane 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 primате 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 i težinu kožnih tegoba, nosite zaštitnu odjeću, koristite kremu za zaštitu od sunca protiv širokog spektra UVA/UVB zraka i redovito nanosite hidratantnu kremu (poželjne su formulacije na bazi ceramida ili druge formulacije koje pružaju dugotrajnu hidraciju kože i ne sadrže sastojke koji isušuju) na lice i cijelo tijelo (osim vlasišta) dok primате ovaj lijek. To i izbjegavanje izlaganja suncu morate nastaviti činiti još 2 mjeseca nakon završetka liječenja. Liječnik će Vam možda preporučiti da počnete uzimati antibiotik(e) i antiseptik za pranje šaka i stopala kako bi se smanjio rizik i težina kožnih tegoba i 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 prehrani s ograničenim unosom soli.

Rybrevant sadrži polisorbata

Ovaj lijek sadrži 0,6 mg polisorbata 80 u jednom mililitru, što odgovara 4,2 mg po bočici od 7 ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

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 primiti 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 kap po kap (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 prsnoj koži i povraćanje dok primete 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)
- čir (rana) na koži

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

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

- čir (rana) na koži

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
- čir (rana) na koži

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**. Prijavlivanjem 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 fizikalna 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 dinatrijev edetat dihidrat, 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 NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

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 prepozna specifične ciljane 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 i težinu kožnih tegoba, nosite zaštitnu odjeću, koristite kremu za zaštitu od sunca protiv širokog spektra UVA/UVB zraka i redovito nanosite hidratantnu kremu (poželjne su formulacije na bazi ceramida ili druge formulacije koje pružaju dugotrajnu hidraciju kože i ne sadrže sastojke koji isušuju) na lice i cijelo tijelo (osim vlasišta) dok primате ovaj lijek. To i izbjegavanje izlaganja suncu morate nastaviti činiti još 2 mjeseca nakon završetka liječenja. Liječnik će Vam možda preporučiti da počnete uzimati antibiotik(e) i antiseptik za pranje šaka i stopala kako bi se smanjio rizik i težina kožnih tegoba i 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 polisorbata

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 prsnoj koži 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

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

- čir (rana) na koži.

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)
- čir (rana) na koži

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**. 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 fizikalna 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 baciti 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), dinatrijev edetat 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 NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@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 poli(vinilklorida). 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.