

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Rybrevant 350 mg **koncentrat** za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg amivantamaba.  
Ena 7 ml viala vsebuje 350 mg amivantamaba.

Amivantamab je popolnoma humano bispecifično protitelo na osnovi imunoglobulina G1 (IgG1), usmerjeno proti receptorjem za epidermalni rastni faktor (EGF - epidermal growth factor) in mezenhimsko-epidermalni prehod (MET - mesenchymal-epidermal transition), izdelano s tehnologijo rekombinantne DNK v celičnih kulturah sesalcev (ovarijskih celicah kitajskega hrčka [CHO - Chinese Hamster Ovary]).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Raztopina je brezbarvna do blede rumena, s pH vrednostjo 5,7 in osmolalnostjo približno 310 mOsm/kg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rybrevant je indicirano:

- v kombinaciji z lazertinibom za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NSCLC - non small cell lung cancer) z mutacijami gena receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFR - epidermal growth factor receptor) z delecijami v eksonu 19 ali substitucijo L858R v eksonu 21,
- v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom za zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC z mutacijami gena EGFR z delecijami v eksonu 19 ali substitucijo L858R v eksonu 21 po neuspešnem predhodnem zdravljenju, ki vključuje EGFR zaviralec tirozin kinaze (TKI),
- v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC z aktivirajočimi mutacijami gena EGFR z insercijo v eksonu 20,
- kot samostojno zdravilo za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC z aktivirajočimi mutacijami gena EGFR z insercijo v eksonu 20 po neuspešnem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Rybrevant mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Zdravilo Rybrevant mora aplicirati zdravstveni delavec, ki ima na voljo ustrezno medicinsko opremo za obvladovanje infuzijskih reakcij (IRR - infusion-related reactions), če se pojavijo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rybrevant je treba z validirano testno metodo ugotoviti status mutacije gena EGFR v vzorcih tumorskega tkiva ali plazme. Če v vzorcu plazme ni bila odkrita nobena mutacija, je treba tumorsko tkivo testirati, če je na voljo dovolj velik in kakovosten vzorec, zaradi možnosti lažno negativnih rezultatov s plazemskim testom. Testiranje je mogoče opraviti kadar koli od postavitve diagnoze do začetka zdravljenja. Ko je status mutacije gena EGFR potrjen, testiranja ni treba več ponavljati (glejte poglavje 5.1).

#### Odmerjanje

Za zmanjšanje tveganja za infuzijske reakcije z zdravilom Rybrevant je treba uporabiti premedikacijo (glejte spodaj „Prilagajanje odmerka“ in „Priporočena sočasna zdravila“).

#### *Vsake 3 tedne*

Priporočeni odmerki zdravila Rybrevant kadar se uporablja v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom so navedeni v Preglednici 1 (glejte spodaj “Hitrosti infundiranja” in Preglednico 5).

**Preglednica 1: Priporočeni odmerki zdravila Rybrevant pri odmerjanju vsake 3 tedne**

| Telesna masa bolnika ob izhodišču <sup>a</sup> | Odmerek zdravila Rybrevant | Shema                                                                                                                                                                                                                  | Število vial |
|------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| manj kot 80 kg                                 | 1400 mg                    | enkrat na teden od 1. do 4. tedna (skupno 4 odmerki)<br><ul style="list-style-type: none"> <li>1. teden – infuzija v dveh deljenih odmerkih na 1. in 2. dan</li> <li>od 2. do 4. tedna – infuzija na 1. dan</li> </ul> | 4            |
|                                                | 1750 mg                    | vsake 3 tedne od 7. tedna naprej                                                                                                                                                                                       | 5            |
| 80 kg ali več                                  | 1750 mg                    | enkrat na teden od 1. do 4. tedna (skupno 4 odmerki)<br><ul style="list-style-type: none"> <li>1. teden – infuzija v dveh deljenih odmerkih na 1. in 2. dan</li> <li>od 2. do 4. tedna – infuzija na 1. dan</li> </ul> | 5            |
|                                                | 2100 mg                    | vsake 3 tedne od 7. tedna naprej                                                                                                                                                                                       | 6            |

<sup>a</sup> Pri naknadnih spremembah telesne mase prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pri uporabi v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom je treba zdravilo Rybrevant infundirati po infuziji karboplatina in pemetrekseda v naslednjem vrstnem redu: pemetreksed, karboplatin in nato zdravilo Rybrevant. Za odmerjanje karboplatina in pemetrekseda glejte poglavje 5.1 in navodila za predpisovanje proizvajalca teh zdravil.

#### *Vsaka 2 tedna*

Priporočeni odmerki zdravila Rybrevant v monoterapiji ali v kombinaciji z lazertinibom so navedeni v Preglednici 2 (glejte spodaj “Hitrosti infundiranja” in Preglednico 6).

**Preglednica 2: Priporočeni odmerki zdravila Rybrevant pri odmerjanju vsaka 2 tedna**

| Telesna masa bolnika ob izhodišču <sup>a</sup> | Odmerek zdravila Rybrevant | Shema                                                                                                                                                                                                                  | Število vial zdravila Rybrevant 350 mg/7 ml |
|------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| manj kot 80 kg                                 | 1050 mg                    | enkrat na teden od 1. do 4. tedna (skupno 4 odmerki)<br><ul style="list-style-type: none"> <li>1. teden – infuzija v dveh deljenih odmerkih na 1. in 2. dan</li> <li>od 2. do 4. tedna – infuzija na 1. dan</li> </ul> | 3                                           |
|                                                |                            | vsaka 2 tedna od 5. tedna naprej                                                                                                                                                                                       |                                             |
| 80 kg ali več                                  | 1400 mg                    | enkrat na teden od 1. do 4. tedna (skupno 4 odmerki)<br><ul style="list-style-type: none"> <li>1. teden – infuzija v dveh deljenih odmerkih na 1. in 2. dan</li> <li>od 2. do 4. tedna – infuzija na 1. dan</li> </ul> | 4                                           |
|                                                |                            | vsaka 2 tedna od 5. tedna naprej                                                                                                                                                                                       |                                             |

<sup>a</sup> Pri naknadnih spremembah telesne mase prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pri odmerjanju v kombinaciji z lazertinibom je priporočljivo dati zdravilo Rybrevant kadar koli po odmerjanju lazertiniba, kadar ju bolnik prejema na isti dan. Za informacije o priporočenem odmerjanju lazertiniba glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila za lazertinib.

#### Trajanje zdravljenja

Priporočljivo je, da se bolniki zdravijo z zdravilom Rybrevant do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

#### Izpuščeni odmerki

Če bolnik ne prejme načrtovanega odmerka, ga mora prejeti čim prej in ustrezno prilagoditi shemo odmerjanja ter ohraniti interval zdravljenja.

#### Prilagajanje odmerka

Odmerjanje je treba prekiniti v primeru neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje, dokler se neželeni učinek ne ublaži do ≤ 1. stopnje ali izhodiščnega stanja. Če prekinitev traja 7 dni ali manj, ponovno uvedite trenutni odmerek. Če je prekinitev daljša od 7 dni, je priporočljiva ponovna uvedba z zmanjšanim odmerkom, kot je prikazano v Preglednici 3. Glejte tudi specifično prilagajanje odmerkov v primeru posameznih neželenih učinkov pod Preglednico 3.

Pri odmerjanju v kombinaciji z lazertinibom za informacije o prilagajanju odmerka glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila za lazertinib.

**Preglednica 3: Priporočene spremembe odmerka v primeru neželenih učinkov**

| Odmerek, pri katerem se je neželeni učinek pojavil | Odmerek po 1. prekinitvi v primeru neželenih učinkov | Odmerek po 2. prekinitvi v primeru neželenih učinkov | Odmerek po 3. prekinitvi v primeru neželenih učinkov |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 1050 mg                                            | 700 mg                                               | 350 mg                                               | Ukinite zdravilo Rybrevant                           |
| 1400 mg                                            | 1050 mg                                              | 700 mg                                               |                                                      |
| 1750 mg                                            | 1400 mg                                              | 1050 mg                                              |                                                      |
| 2100 mg                                            | 1750 mg                                              | 1400 mg                                              |                                                      |

#### Infuzijske reakcije

Ob prvih znakih infuzijske reakcije je treba prekiniti infundiranje. Dodatna podporna zdravila (npr. dodatne glukokortikoide, antihistaminike, antipiretike in antiemetike) je treba aplicirati v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.4).

- 1.-3. stopnja (blaga–huda): Ko simptomi izzvenijo, lahko ponovno začnete infundiranje s 50% prejšnje hitrosti. Če ni več nobenih novih simptomov, se lahko hitrost poveča glede na priporočeno hitrost infundiranja (glejte Preglednici 5 in 6). Sočasna zdravila, vključno z deksametazonom (20 mg) ali enakovrednim zdravilom, je treba uporabiti pri naslednjem odmerku (glejte Preglednico 4).
- Ponovitev 3. ali 4. stopnje (življenje ogrožajoča): Dokončno ukinite zdravilo Rybrevant.

#### *Venski trombembolični dogodki (VTE) pri sočasni uporabi z lazertinibom*

Ob uvedbi zdravljenja je treba pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Rybrevant v kombinaciji z lazertinibom, uporabiti profilaktične antikoagulate za preprečevanje VTE dogodkov. Bolniki naj skladno s kliničnimi smernicami prejemajo profilaktične odmerke neposredno delujočega peroralnega antikoagulant (DOAC - direct acting oral anticoagulant) ali nizkomolekularnega heparina (LMWH - low-molecular weight heparin). Uporaba antagonistov vitamina K ni priporočljiva.

Pri VTE dogodkih, ki so povezani s klinično nestabilnostjo (npr. odpoved dihanja ali disfunkcija srca), je treba uporabo obeh zdravil prekiniti, dokler bolnik ni klinično stabilen. Po stabilizaciji je ponovno mogoče uvesti obe zdravili z enakim odmerkom kot pred prekinitvijo. Če pride do ponovitve kljub ustreznim odmerkom antikoagulantov, je treba zdravilo Rybrevant ukiniti. Zdravljenje z lazertinibom je mogoče nadaljevati z enakim odmerkom.

#### *Kožne in nohtne reakcije*

Bolnikom je treba naročiti, naj omejijo izpostavljanje soncu med zdravljenjem in 2 meseca po zaključku zdravljenju z zdravilom Rybrevant. Za suhe predele se priporoča uporaba emolientne (negovalne) kreme brez alkohola. Za več informacij o profilaksi kožnih ali nohtnih reakcij glejte poglavje 4.4. Če se pri bolniku pojavi kožna ali nohtna reakcija 1.-2. stopnje, je treba uvesti podporno zdravljenje; če po 2 tednih ni izboljšanja, je treba v primeru vztrajnega izpuščaja 2. stopnje razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte Preglednico 3). Če se pri bolniku pojavi kožna ali nohtna reakcija 3. stopnje, je treba uvesti podporno zdravljenje, hkrati pa je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Rybrevant, dokler se neželeni učinek ne izboljša. Po izboljšanju kožne ali nohtne reakcije na ≤ 2. stopnjo je treba zdravljenje z zdravilom Rybrevant nadaljevati z zmanjšanim odmerkom. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija 4. stopnje, trajno ukinite zdravilo Rybrevant (glejte poglavje 4.4).

#### *Intersticijska bolezen pljuč*

Zdravljenje z zdravilom Rybrevant je treba odložiti, če obstaja sum na intersticijsko bolezen pljuč (ILD - interstitial lung disease) ali neželene učinke, podobne ILD (npr. pnevmonitis). Če se pri bolniku potrdi ILD ali neželeni učinki, podobni ILD (kot je pnevmonitis), trajno ukinite zdravilo Rybrevant (glejte poglavje 4.4).

#### Priporočena sočasna zdravila

Pred infundiranjem (1. teden, 1. in 2. dan) je treba za zmanjšanje tveganja infuzijskih reakcij aplicirati antihistaminike, antipiretike in glukokortikoide (glejte Preglednico 4). Pri naslednjih odmerkih je treba aplicirati antihistaminike in antipiretike. Po daljši prekinitvi odmerjanja je treba ponovno uvesti tudi glukokortikoide. Antiemetike je treba aplicirati po potrebi.

**Preglednica 4: Shema odmerjanja premedikacije**

| Premedikacija          | Odmerek                                     | Pot uporabe zdravila | Priporočeni odmerni interval pred apliciranjem zdravila Rybrevant |
|------------------------|---------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>antihistaminik*</b> | difenhidramin (25 do 50 mg) ali enakovredno | intravensko          | 15 do 30 minut                                                    |
|                        |                                             | peroralno            | 30 do 60 minut                                                    |
| <b>antipiretik*</b>    | paracetamol/acetaminofen (650 do 1000 mg)   | intravensko          | 15 do 30 minut                                                    |
|                        |                                             | peroralno            | 30 do 60 minut                                                    |
| <b>glukokortikoid‡</b> | deksametazon (20 mg) ali enakovredno        | intravensko          | 60 do 120 minut                                                   |
| <b>glukokortikoid+</b> | deksametazon (10 mg) ali enakovredno        | intravensko          | 45 do 60 minut                                                    |

- \* Potreben pri vseh odmerkih.  
 ‡ Potreben pri začetnem odmerku (1. teden, 1. dan) ali pri naslednjem odmerku, če pride do infuzijske reakcije.  
 + Potreben pri drugem odmerku (1. teden, 2. dan); neobvezen pri nadaljnjih odmerkih.

## Posebne populacije

### Pediatrična populacija

Amivantamab ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč.

### Starejši

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.8, poglavje 5.1 in poglavje 5.2).

### Okvara ledvic

Formalne študije amivantamaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso bile izvedene. Populacijske farmakokinetične analize (PK) kažejo, da odmerka ni treba prilagajati pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, saj amivantamaba pri tej populaciji bolnikov niso preučili (glejte poglavje 5.2). Če se zdravljenje začne, je treba bolnike spremljati glede neželenih učinkov, pri čemer je treba odmerek prilagoditi v skladu z zgornjimi priporočili.

### Okvara jeter

Formalne študije amivantamaba pri bolnikih z okvaro jeter niso bile izvedene. Populacijske farmakokinetične analize (PK) kažejo, da odmerka ni treba prilagajati pri bolnikih z blago okvaro jeter. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je potrebna previdnost, saj amivantamaba pri tej populaciji bolnikov niso preučili (glejte poglavje 5.2). Če se zdravljenje začne, je treba bolnike spremljati glede neželenih učinkov, pri čemer je treba odmerek prilagoditi v skladu z zgornjimi priporočili.

### Način uporabe

Zdravilo Rybrevant je namenjeno intravenski uporabi. Apliciramo ga z intravensko infuzijo po redčenju s sterilno raztopino glukoze 50 mg/ml (5%) ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje. Zdravilo Rybrevant je treba aplicirati preko linijskega filtra.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### Hitrosti infundiranja

Po redčenju je treba intravensko apliciranje začeti s hitrostmi infundiranja, ki so navedene v Preglednici 5 ali 6 spodaj. Zaradi pogostnosti infuzijskih reakcij pri prvem odmerku je treba amivantamab infundirati skozi periferno veno 1. in 2. teden; infundiranje preko centralne linije pa je mogoče v naslednjih tednih, ko je tveganje za infuzijske reakcije manjše (glejte poglavje 6.6). Prvi odmerek je priporočljivo pripraviti čim bližje apliciranju zdravila, da se poveča verjetnost dokončanja infundiranja v primeru infuzijskih reakcij.

**Preglednica 5: Hitrosti infundiranja pri odmerjanju zdravila Rybrevant vsake 3 tedne**

| Telesna masa manj kot 80 kg                    |                                 |                                    |                                                   |
|------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Teden                                          | Odmerek<br>(v 250 ml<br>vrečki) | Začetna<br>hitrost<br>infundiranja | Naslednja<br>hitrost<br>infundiranja <sup>‡</sup> |
| <b>1. teden (infuzija z deljenim odmerkom)</b> |                                 |                                    |                                                   |
| 1. teden 1. dan                                | 350 mg                          | 50 ml/uro                          | 75 ml/uro                                         |
| 1. teden 2. dan                                | 1050 mg                         | 33 ml/uro                          | 50 ml/uro                                         |
| <b>2. teden</b>                                | 1400 mg                         | 65 ml/uro                          |                                                   |
| <b>3. teden</b>                                | 1400 mg                         | 85 ml/uro                          |                                                   |
| <b>4. teden</b>                                | 1400 mg                         | 125 ml/uro                         |                                                   |
| <b>Naslednji tedni*</b>                        | 1750 mg                         | 125 ml/uro                         |                                                   |

| Telesna masa 80 kg ali več                     |                                 |                                    |                                      |
|------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| Teden                                          | Odmerek<br>(v 250 ml<br>vrečki) | Začetna<br>hitrost<br>infundiranja | Naslednja<br>hitrost<br>infundiranja |
| <b>1. teden (infuzija z deljenim odmerkom)</b> |                                 |                                    |                                      |
| 1. teden 1. dan                                | 350 mg                          | 50 ml/uro                          | 75 ml/uro                            |
| 1. teden 2. dan                                | 1400 mg                         | 25 ml/uro                          | 50 ml/uro                            |
| <b>2. teden</b>                                | 1750 mg                         | 65 ml/uro                          |                                      |
| <b>3. teden</b>                                | 1750 mg                         | 85 ml/uro                          |                                      |
| <b>4. teden</b>                                | 1750 mg                         | 125 ml/uro                         |                                      |
| <b>Naslednji tedni*</b>                        | 2100 mg                         | 125 ml/uro                         |                                      |

\* Po 7. tednu se bolnikom zdravilo daje vsake 3 tedne.

† Če po 2 urah ni infuzijske reakcije, povečajte hitrost infundiranja z začetne na naslednjo hitrost infundiranja.

#### Preglednica 6: Hitrosti infundiranja pri odmerjanju zdravila Rybrevant vsaka 2 tedna

| Telesna masa manj kot 80 kg             |                              |                                 |                                                   |
|-----------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------|
| Teden                                   | Odmerek<br>(v 250 ml vrečki) | Začetna hitrost<br>infundiranja | Naslednja<br>hitrost<br>infundiranja <sup>‡</sup> |
| 1. teden (infuzija z deljenim odmerkom) |                              |                                 |                                                   |
| 1. teden 1. dan                         | 350 mg                       | 50 ml/uro                       | 75 ml/uro                                         |
| 1. teden 2. dan                         | 700 mg                       | 50 ml/uro                       | 75 ml/uro                                         |
| 2. teden                                | 1050 mg                      | 85 ml/uro                       |                                                   |
| Naslednji tedni*                        | 1050 mg                      | 125 ml/uro                      |                                                   |
| Telesna masa 80 kg ali več              |                              |                                 |                                                   |
| Teden                                   | Odmerek<br>(v 250 ml vrečki) | Začetna hitrost<br>infundiranja | Naslednja<br>hitrost<br>infundiranja <sup>‡</sup> |
| 1. teden (infuzija z deljenim odmerkom) |                              |                                 |                                                   |
| 1. teden 1. dan                         | 350 mg                       | 50 ml/uro                       | 75 ml/uro                                         |
| 1. teden 2. dan                         | 1050 mg                      | 35 ml/uro                       | 50 ml/uro                                         |
| 2. teden                                | 1400 mg                      | 65 ml/uro                       |                                                   |
| 3. teden                                | 1400 mg                      | 85 ml/uro                       |                                                   |
| Naslednji tedni*                        | 1400 mg                      | 125 ml/uro                      |                                                   |

\* Po 5. tednu se bolnikom zdravilo daje vsaka 2 tedna.

‡ Če po 2 urah infundiranja ni infuzijske reakcije, povečajte hitrost infundiranja z začetne na naslednjo hitrost infundiranja.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino(e) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Infuzijske reakcije

Pri bolnikih, zdravljenih z amivantamabom, je pogosto prišlo do infuzijskih reakcij (glejte poglavje 4.8).

Pred prvo infuzijo (1. teden) je treba za zmanjšanje tveganja infuzijskih reakcij aplicirati antihistaminike, antipiretike in glukokortikoide. Pri naslednjih odmerkih je treba aplicirati

antihistaminike in antipiretike. Začetna infuzija mora biti aplicirana v deljenem odmerku v 1. tednu, 1. in 2. dan.

Bolnike je treba zdraviti v okolju z ustrezno medicinsko podporo za zdravljenje infuzijskih reakcij. Infundiranje je treba prekiniti ob prvih znakih infuzijske reakcije katere koli resnosti in aplicirati ustrezna zdravila kot je klinično indicirano. Po prenehanju simptomov je treba ponovno uvesti infuzijo s 50% prejšnje hitrosti. Pri ponavljajočih se infuzijskih reakcijah 3. in 4. stopnje je treba uporabo zdravila Rybrevant trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

#### Intersticijska bolezen pljuč

Pri bolnikih, zdravljenih z amivantamabom, so poročali o intersticijski bolezni pljuč (ILD - interstitial lung disease) ali neželenih učinkih, podobnih ILD (npr. pnevmonitis), vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis (npr. dispneja, kašelj, povišana telesna temperatura). Če se pojavijo simptomi, je treba zdravljenje z zdravilom Rybrevant prekiniti do preiskave teh simptomov. Sum na ILD ali neželene učinke, podobne ILD je treba oceniti in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje. Pri bolnikih s potrjeno ILD ali neželenimi učinki, podobnimi ILD je treba zdravljenje z zdravilom Rybrevant trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

#### Venski trombembolični dogodki (VTE) pri sočasni uporabi z lazertinibom

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rybrevant v kombinaciji z lazertinibom, so poročali o VTE, vključno z globoko vensko trombozo in pljučno embolijo, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo skladno s kliničnimi smernicami prejemati profilaktične odmerke neposredno delujočega peroralnega antikoagulant (DOAC) ali nizkomolekularnega heparina (LMWH). Uporaba antagonistov vitamina K ni priporočljiva.

Spremljati je treba znake in simptome VTE dogodkov. Bolnike, pri katerih pride do VTE dogodkov, je treba zdraviti z antikoagulant v skladu s klinično indikacijo. Pri VTE dogodkih, ki so povezani s klinično nestabilnostjo, je treba zdravljenje prekiniti, dokler bolnik ni klinično stabilen. Po stabilizaciji je ponovno mogoče uvesti obe zdravili z enakim odmerkom kot pred prekinitvijo. Če pride do ponovitve kljub ustreznim odmerkom antikoagulantov, je treba zdravilo Rybrevant ukiniti. Zdravljenje z lazertinibom je mogoče nadaljevati z enakim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

#### Kožne in nohtne reakcije

Pri bolnikih, zdravljenih z amivantamabom, so se pojavili izpuščaj (vključno z akneiformnim dermatitisom), pruritus in suha koža (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba naročiti, naj omejijo izpostavljenost soncu med in 2 meseca po zdravljenju z zdravilom Rybrevant. Priporočljiva so zaščitna oblačila in uporaba kreme za sončenje z zaščito UVA/UVB širokega spektra. Za suhe predele se priporoča emolientna (negovalna) krema brez alkohola. Razmisliti je treba o profilaktičnem pristopu za preprečevanje pojava izpuščaja. To vključuje profilaktično zdravljenje s peroralnimi antibiotiki (kot sta doksiciklin ali minociklin 100 mg dvakrat na dan), ki se začne 1. dan in se nadaljuje prvih 12 tednov zdravljenja. Po zaključku zdravljenja s peroralnimi antibiotiki pa se naslednjih 9 mesecev zdravljenja uporablja lokalni antibiotični losjon za lasišče (npr. klindamicin 1%). Za kožo obraza in celega telesa (razen lasišča) je treba uporabiti nekomedogeno vlažilno kremo, za umivanje rok in stopal pa raztopino klorheksidina; oboje se začne uporabljati 1. dan in nadaljuje prvih 12 mesecev zdravljenja.

Priporočljivo je, da ima bolnik v času začetnega odmerjanja na voljo recept za lokalne in/ali peroralne antibiotike in lokalne kortikosteroide, da se čim bolj zmanjša morebitna zamuda pri reaktivnem zdravljenju, če se kljub profilaktičnemu zdravljenju pojavi izpuščaj. Če se pojavijo kožne reakcije, je treba uporabiti lokalne kortikosteroide ter lokalne in/ali peroralne antibiotike. Pri neželenih učinkih 3. stopnje ali slabem prenašanju neželenih učinkov 2. stopnje je treba uporabiti tudi sistemske antibiotike in peroralne steroide. Bolnike s hudim izpuščajem z atipičnim videzom ali porazdelitvijo ali z nezadostnim izboljšanjem v 2 tednih je treba nemudoma napotiti k dermatologu. Glede na resnost je treba odmere zdravila Rybrevant zmanjšati, prekiniti ali ga trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Poročali so o toksični epidermalni nekrolizi (TEN). Če je TEN potrjena, je treba zdravljenje s tem zdravilom ukiniti.

#### Očesne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z amivantamabom, so se pojavile očesne bolezni, vključno s keratitisom (glejte poglavje 4.8). Bolnike s poslabšanjem očesnih simptomov je treba nemudoma napotiti k oftalmologu, hkrati pa morajo prenehati z uporabo kontaktnih leč, dokler se simptomi ne ocenijo. Za prilagajanje odmerkov v primeru očesnih bolezni 3. ali 4. stopnje glejte poglavje 4.2.

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. To zdravilo je mogoče razredčiti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za infundiranje. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija (glejte poglavje 6.6).

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli. Ker gre za monoklonsko protitelo IgG1, je malo verjetno, da bi izločanje preko ledvic in presnova nespremenjenega amivantamaba z jetrnimi encimi predstavljala poglobljena načina izločanja iz telesa. Ni pričakovati, da bi razlike v aktivnosti encimov, ki presnavljajo zdravila, vplivale na izločanje amivantamaba. Zaradi velike afinitete do edinstvenega epitopa na EGFR in MET ni pričakovati, da bi amivantamab spremenil encime, ki presnavljajo zdravila.

#### Cepljenje

O učinkovitosti in varnosti cepljenja pri bolnikih, ki prejemajo amivantamab, ni na voljo nobenih kliničnih podatkov. Uporabi živih oziroma živih atenuiranih cepiv se je treba pri bolnikih izogibati v času prejemanja amivantamaba.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 3 mesece po zdravljenju z amivantamabom.

#### Nosečnost

Ni podatkov za oceno tveganja uporabe amivantamaba med nosečnostjo pri ljudeh. Na živalih niso izvedli nobene študije vpliva na sposobnost razmnoževanja, ki bi kazala na tveganje v povezavi z zdravilom. Uporaba zaviralcev EGFR in MET pri brejih živalih je povzročilo povečano pojavnost okvar pri razvoju zarodka in ploda, smrtnosti zarodkov in splava. Zato bi na podlagi mehanizma delovanja in ugotovitev na živalskih modelih amivantamab v primeru uporabe pri nosečnicah lahko škodoval plodu. Amivantamaba se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je korist zdravljenja pri ženski večja od možnega tveganja za plod. Če bolnica zanosi med zdravljenjem s tem zdravilom, jo je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod (glejte poglavje 5.3).

#### Dojenje

Ni znano, ali se amivantamab pri ljudeh izloča v materino mleko. Znano je, da se človeška protitelesa IgG v prvih nekaj dneh po porodu izločajo v materino mleko, njihova koncentracija pa se nato kmalu zniža. V tem kratkem obdobju takoj po porodu ni mogoče izključiti tveganja za dojenega otroka, čeprav se protitelesa IgG po vsej verjetnosti v prebavilih dojenega otroka razgradijo in se ne absorbirajo. Odločiti se je treba, ali prekiniti dojenje ali prekiniti oziroma opustiti zdravljenje z amivantamabom, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

#### Plodnost

O vplivu amivantamaba na plodnost pri človeku ni na voljo nobenih podatkov. V študijah na živalih niso ovrednotili vpliva na plodnost pri samcih in samicah.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Rybrevant ima lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, glejte poglavje 4.8 (npr. omotica, utrujenost, okvare vida). Če se pri bolnikih pojavijo z zdravljenjem povezani simptomi, vključno z neželenimi učinki, povezanimi z vidom, ki vplivajo na bolnikovo sposobnost koncentracije in reagiranja, je priporočljivo, da ne vozijo in upravljajo strojev, dokler učinek ne izzveni.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

V naboru podatkov o amivantamabu kot monoterapiji (N=380) so bili najpogostejši neželeni učinki pri vseh stopnjah izpuščaj (76%), infuzijske reakcije (67%), toksični učinki na nohtih (47%), hipoalbuminemija (31%), edem (26%), utrujenost (26%), stomatitis (24%), navzea (23%) in zaprtje (23%). Resni neželeni učinki so vključevali ILD (1,3%), infuzijske reakcije (1,1%) in izpuščaj (1,1%). Tri odstotke bolnikov je prekinilo zdravljenje z zdravilom Rybrevant zaradi neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili v prekinitev zdravljenja, so bili infuzijske reakcije (1,1%), ILD (0,5%) in toksični učinki na nohtih (0,5%).

##### Seznam neželenih učinkov

V Preglednici 7 so navedeni neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli samo amivantamab.

Podatki zajemajo izpostavljenost amivantamabu pri 380 bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč po neuspešni kemoterapiji na osnovi platine. Bolniki so prejeli amivantamab 1050 mg (za bolnike < 80 kg) ali 1400 mg (za bolnike ≥ 80 kg). Mediana izpostavljenosti amivantamabu je bila 4,1 meseca (razpon: 0,0 do 39,7 meseca).

Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi študijami, so spodaj navedeni po kategorijah pogostosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1000 do < 1/100); redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000); zelo redki (< 1/10 000) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 7: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih samo z amivantamabom**

| Organski sistem<br>Neželeni učinek                      | Kategorija<br>pogostnosti | Katera koli<br>stopnja (%) | 3.-4. stopnja<br>(%) |
|---------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------|
| Presnovne in prehranske motnje                          |                           |                            |                      |
| hipoalbuminemija* (glejte poglavje 5.1)                 | zelo pogosti              | 31                         | 2 <sup>†</sup>       |
| zmanjšan apetit                                         |                           | 16                         | 0,5 <sup>†</sup>     |
| hipokalcemija                                           |                           | 10                         | 0,3 <sup>†</sup>     |
| hipokaliemija                                           | pogosti                   | 9                          | 2                    |
| hipomagneziemija                                        |                           | 8                          | 0                    |
| Bolezni živčevja                                        |                           |                            |                      |
| omotica*                                                | zelo pogosti              | 13                         | 0,3 <sup>†</sup>     |
| Očesne bolezni                                          |                           |                            |                      |
| okvare vida*                                            | pogosti                   | 3                          | 0                    |
| rast trepalnic*                                         |                           | 1                          | 0                    |
| druge očesne bolezni*                                   |                           | 6                          | 0                    |
| keratitis                                               | občasni                   | 0,5                        | 0                    |
| uveitis                                                 |                           | 0,3                        | 0                    |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora |                           |                            |                      |
| intersticijska bolezen pljuč*                           | pogosti                   | 3                          | 0,5 <sup>†</sup>     |

|                                                       |              |     |                  |
|-------------------------------------------------------|--------------|-----|------------------|
| Bolezni prebavil                                      |              |     |                  |
| driska                                                | zelo pogosti | 11  | 2 <sup>†</sup>   |
| stomatitis*                                           |              | 24  | 0,5 <sup>†</sup> |
| navzea                                                |              | 23  | 0,5*             |
| zaprtje                                               |              | 23  | 0                |
| bruhanje                                              |              | 12  | 0,5 <sup>†</sup> |
| bolečine v trebuhu*                                   | pogosti      | 9   | 0,8 <sup>†</sup> |
| hemoroidi                                             |              | 3,7 | 0                |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                 |              |     |                  |
| zvišana koncentracija alanin aminotransferaze         | zelo pogosti | 15  | 2                |
| zvišana koncentracija aspartat aminotransferaze       |              | 13  | 1                |
| zvišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi        |              | 12  | 0,5 <sup>†</sup> |
| Bolezni kože in podkožja                              |              |     |                  |
| izpuščaj*                                             | zelo pogosti | 76  | 3 <sup>†</sup>   |
| toksični učinki na nohtih*                            |              | 47  | 2 <sup>†</sup>   |
| suha koža*                                            |              | 19  | 0                |
| pruritus                                              |              | 18  | 0                |
| toksična epidermalna nekroliza                        | občasni      | 0,3 | 0,3 <sup>†</sup> |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva |              |     |                  |
| mialgia                                               | zelo pogosti | 11  | 0,3*             |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       |              |     |                  |
| edem*                                                 | zelo pogosti | 26  | 0,8 <sup>†</sup> |
| utrujenost*                                           |              | 26  | 0,8 <sup>†</sup> |
| pireksija                                             |              | 11  | 0                |
| Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih          |              |     |                  |
| infuzijske reakcija                                   | zelo pogosti | 67  | 2                |

\* združeni izrazi

† Samo neželeni učinki 3. stopnje.

#### Povzetek varnostnega profila

V naboru podatkov o amivantamabu v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom (N=301) so bili najpogostejši neželeni učinki pri vseh stopnjah izpuščaj (83%), nevtropenija (57%), toksični učinki na nohtih (53%), infuzijske reakcije (51%), utrujenost (43%), stomatitis (39%), navzea (43%), trombocitopenija (40%), zaprtje (40%), edem (40%), zmanjšan apetit (33%), hipoalbuminemija (32%), zvišane koncentracije alanin aminotransferaze (26%), zvišane koncentracije aspartat aminotransferaze (23%), bruhanje (22%) in hipokaliemija (20%). Resni neželeni učinki so vključevali izpuščaj (2,7%), venski tromboembolizem (2,3%), trombocitopenija (2,3%) in ILD (2,0%). Osem odstotkov bolnikov je prekinilo zdravljenje z zdravilom Rybrevant zaradi neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili v prekinitev zdravljenja, so bili infuzijske reakcije (2,7%), izpuščaj (2,3%), ILD (2,3%) in toksični učinki na nohtih (1,0%).

Preglednica 8 povzema neželene učinke, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so prejeli amivantamab v kombinaciji s kemoterapijo.

Podatki odražajo izpostavljenost amivantamabu v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom pri 301 bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč. Bolniki so 4 tedne prejeli 1400 mg (za bolnike s telesno maso < 80 kg) ali 1750 mg (za bolnike s telesno maso ≥ 80 kg) amivantamaba na teden. Od 7. tedna naprej so bolniki prejeli 1750 mg (za bolnike < 80 kg) ali 2100 mg (za bolnike ≥ 80 kg) amivantamaba vsake 3 tedne. Mediana izpostavljenost amivantamabu v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom je bila 7,7 meseca (razpon: od 0,0 do 28,1 meseca).

Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi študijami, so spodaj navedeni po kategorijah pogostosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 8: Neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli amivantamab v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom**

| Organski sistem<br>Neželeni učinek                      | Kategorija<br>pogostnosti | Katera koli<br>stopnja (%) | 3.-4. stopnja<br>(%) |
|---------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                    |                           |                            |                      |
| nevtropenija                                            | zelo pogosti              | 57                         | 39                   |
| trombocitopenija                                        |                           | 40                         | 12                   |
| Presnovne in prehranske motnje                          |                           |                            |                      |
| zmanjšan apetit                                         | zelo pogosti              | 33                         | 1,3                  |
| hipoalbuminemija*                                       |                           | 32                         | 3,7                  |
| hipokaliemija                                           |                           | 20                         | 6,6                  |
| hipomagneziemija                                        |                           | 13                         | 1,3                  |
| hipokalcemija                                           |                           | 12                         | 1,0                  |
| Bolezni živčevja                                        |                           |                            |                      |
| omotica*                                                | pogosti                   | 10                         | 0,3                  |
| Žilne bolezni                                           |                           |                            |                      |
| venski trombembolizem*                                  | zelo pogosti              | 14                         | 3,0                  |
| Očesne bolezni                                          |                           |                            |                      |
| druge očesne bolezni*                                   | pogosti                   | 7,3                        | 0                    |
| okvare vida*                                            |                           | 3,0                        | 0                    |
| rast trepalnic                                          | občasni                   | 0,3                        | 0                    |
| keratitis                                               |                           | 0,3                        | 0                    |
| uveitis                                                 |                           | 0,3                        | 0                    |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora |                           |                            |                      |
| intersticijska bolezen pljuč*                           | pogosti                   | 2,3                        | 1,7                  |
| Bolezni prebavil                                        |                           |                            |                      |
| navzea                                                  | zelo pogosti              | 43                         | 1,0                  |
| zaprtje                                                 |                           | 40                         | 0,3                  |
| stomatitis                                              |                           | 39                         | 3,0                  |
| bruhanje                                                |                           | 22                         | 2,0                  |
| driska                                                  |                           | 19                         | 2,3                  |
| bolečine v trebuhu*                                     | pogosti                   | 11                         | 0,3                  |
| hemoroidi*                                              |                           | 9,39                       | 0,7                  |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   |                           |                            |                      |
| zvišana koncentracija alanin aminotransferaze           | zelo pogosti              | 26                         | 4,3                  |
| zvišana koncentracija aspartat aminotransferaze         |                           | 23                         | 0,7                  |
| zvišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi          | pogosti                   | 10                         | 0,3                  |
| Bolezni kože in podkožja                                |                           |                            |                      |
| izpuščaj*                                               | zelo pogosti              | 83                         | 14                   |
| toksični učinki na nohtih*                              |                           | 53                         | 4,3                  |
| suha koža*                                              |                           | 16                         | 0                    |
| pruritus                                                |                           | 10                         | 0                    |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   |                           |                            |                      |
| mialgia                                                 | pogosti                   | 5,0                        | 0,7                  |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         |                           |                            |                      |
| utrujenost*                                             | zelo pogosti              | 43                         | 4,7                  |
| edem*                                                   |                           | 40                         | 1,3                  |
| pireksija                                               |                           | 14                         | 0                    |

| Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih |              |    |     |
|----------------------------------------------|--------------|----|-----|
| infuzijske reakcije                          | zelo pogosti | 51 | 3,0 |

\* združeni izrazi

#### Povzetek varnostnega profila

V naboru podatkov o amivantamabu v kombinaciji z lazertinibom (N=421) so bili najpogostejši neželeni učinki pri vseh stopnjah izpuščaj (89%), toksični učinki na nohtih (71%), infuzijske reakcije (63%), hipoalbuminemija (48%), hepatotoksičnost (47%), edem (47%), stomatitis (43%), venski tromboembolizem (37%), parestezija (lazertinib) (34%), utrujenost (32%), driska (29%), zaprtje (29%), suha koža (26%), pruritus (24%), zmanjšan apetit (24%), hipokalcemija (21%), navzea (21%) in druge očne bolezni (21%). Najpogostejši resni neželeni učinki so vključevali venski tromboembolizem (11%), pljučnico (4,0%), izpuščaj (3,1%), ILD/pnevmonitis (2,9%), hepatotoksičnost (2,4%), COVID-19 (2,4%) in infuzijske reakcije ter plevralni izliv (2,1%). Triindvajset odstotkov bolnikov je prekinilo zdravljenje z zdravilom Rybrevant zaradi neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili v prekinitev zdravljenja z zdravilom Rybrevant, so bili izpuščaj (5,5%), infuzijske reakcije (4,5%), toksični učinki na nohtih (3,6%), ILD (2,9%) in VTE (2,9%).

Preglednica 9 povzema neželene učinke, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so prejeli amivantamab v kombinaciji z lazertinibom.

Podatki odražajo izpostavljenost amivantamabu v kombinaciji z lazertinibom pri 421 bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč. Bolniki so 4 tedne prejeli 1050 mg (za bolnike s telesno maso < 80 kg) ali 1400 mg (za bolnike s telesno maso ≥ 80 kg) amivantamaba enkrat na teden in nato enkrat na 2 tedna. Mediana izpostavljenost študijskim zdravilom v skupini s kombinacijo amivantamaba in lazertiniba je bila 18,5 meseca (razpon: od 0,2 do 31,4 meseca).

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah, so spodaj navedeni po kategorijah pogostosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene, kot sledi: zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1000 do < 1/100); redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000); zelo redki (< 1/10 000) in pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 9: Neželeni učinki amivantamaba pri bolnikih, ki so prejeli amivantamab v kombinaciji z lazertinibom**

| Organski sistem<br>Neželeni učinek | Kategorija<br>pogostnosti | Katera koli<br>stopnja (%) | 3.-4. stopnja<br>(%) |
|------------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------|
| Presnovne in prehranske motnje     |                           |                            |                      |
| hipoalbuminemija*                  | zelo pogosti              | 48                         | 5                    |
| zmanjšan apetit                    |                           | 24                         | 1,0                  |
| hipokalcemija                      |                           | 21                         | 2,1                  |
| hipokaliemija                      |                           | 14                         | 3,1                  |
| hipomagneziemija                   | pogosti                   | 5,0                        | 0                    |
| Bolezni živčevja                   |                           |                            |                      |
| parestezija*‡                      | zelo pogosti              | 34                         | 1,7                  |
| omotičnost*                        |                           | 13                         | 0                    |
| Žilne bolezni                      |                           |                            |                      |
| venski tromboembolizem*            | zelo pogosti              | 37                         | 11                   |
| Očesne bolezni                     |                           |                            |                      |
| druge očesne bolezni*              | zelo pogosti              | 21                         | 0,5                  |
| okvara vida*                       | pogosti                   | 4,5                        | 0                    |
| keratitis                          |                           | 2,6                        | 0,5                  |
| rast trepalnic*                    |                           | 1,9                        | 0                    |

|                                                         |              |     |     |
|---------------------------------------------------------|--------------|-----|-----|
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora |              |     |     |
| intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis*               | pogosti      | 3,1 | 1,2 |
| Bolezni prebavil                                        |              |     |     |
| stomatitis*                                             | zelo pogosti | 43  | 2,4 |
| driska                                                  |              | 29  | 2,1 |
| zaprtje                                                 |              | 29  | 0   |
| navzea                                                  |              | 21  | 1,2 |
| bruhanje                                                |              | 12  | 0,5 |
| bolečine v trebuhu*                                     |              | 11  | 0   |
| hemoroidi                                               | pogosti      | 10  | 0,2 |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                   |              |     |     |
| hepatotoksičnost†                                       | zelo pogosti | 47  | 9   |
| Bolezni kože in podkožja                                |              |     |     |
| izpuščaj*                                               | zelo pogosti | 89  | 27  |
| toksični učinki na nohtih*                              |              | 71  | 11  |
| suha koža*                                              |              | 26  | 1,0 |
| pruritus                                                |              | 24  | 0,5 |
| sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske          | pogosti      | 6   | 0,2 |
| urtikarija                                              |              | 1,2 | 0   |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   |              |     |     |
| mišični krči                                            | zelo pogosti | 17  | 0,5 |
| bolečine v mišicah                                      |              | 13  | 0,7 |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         |              |     |     |
| edem*                                                   | zelo pogosti | 47  | 2,9 |
| utrujenost*                                             |              | 32  | 3,8 |
| zvišana telesna temperatura                             |              | 12  | 0   |
| Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih            |              |     |     |
| infuzijska reakcija                                     | zelo pogosti | 63  | 6   |

\* združeni izrazi

‡ Ocenjen kot neželeni učinek samo za lazertinib.

† Med najpogostejšimi dogodki so bili zvišana koncentracija alanin aminotransferaz (ALT) (36%), zvišana koncentracija aspartat aminotransferaze (AST) (29%) in zvišana koncentracija alkalne fosfatase v krvi (12%).

## Opis izbranih neželenih učinkov

### Infuzijske reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli samo amivantamab, je do infuzijskih reakcij prišlo pri 67% bolnikov. Osemindeset odstotkov infuzijskih reakcij je bilo 1.–2. stopnje. Do devetindesetih odstotkov infuzijskih reakcij je prišlo ob prvi infuziji z medianim časom do nastopa 60 minut, večinoma so se pojavile v 2 urah po začetku infuzije. Najpogostejši znaki in simptomi so vključevali mrzlenje, dispnejo, slabost, zardevanje, nelagodje v prsih in bruhanje (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so prejeli amivantamab v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom, je do infuzijskih reakcij prišlo pri 50% bolnikov. Več kot 94% infuzijskih reakcij je bilo 1.–2. stopnje. Do večine infuzijskih reakcij je prišlo ob prvi infuziji z medianim časom do nastopa 60 minut (od 0 do 7 ur), večinoma so se pojavile v 2 urah po začetku infuzije. Občasno lahko pride do infuzijske reakcije pri ponovni uvedbi zdravljenja z amivantamabom po dolgotrajni prekinitvi odmerjanja, ki traja več kot 6 tednov.

Pri bolnikih, ki so prejeli amivantamab v kombinaciji z lazertinibom, je do infuzijskih reakcij prišlo pri 63% bolnikov. Štiriindeset odstotkov infuzijskih reakcij je bilo 1.–2. stopnje. Do večine infuzijskih reakcij je prišlo ob prvi infuziji z medianim časom do nastopa 1 uro, večinoma so se pojavile v 2 urah po začetku infuzije. Najpogostejši znaki in simptomi so vključevali mrzlenje, dispnejo, slabost, zardevanje, nelagodje v prsih in bruhanje (glejte poglavje 4.4).

Občasno lahko pride do infuzijske reakcije pri ponovni uvedbi zdravljenja z amivantamabom po dolgotrajni prekinitvi odmerjanja, ki traja več kot 6 tednov.

#### Intersticijska bolezen pljuč

Pri uporabi amivantamaba in drugih zaviralcev EGFR so poročali o intersticijski bolezni pljuč aliILD podobnih neželenih učinkih. O intersticijski bolezni pljuč ali pnevmonitisu so poročali pri 2,6% bolnikov, ki so prejeli amivantamab v monoterapiji, pri 2,3% bolnikov, ki so prejeli amivantamab v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom, in pri 3,1% bolnikov, ki so prejeli amivantamab v kombinaciji z lazertinibom, vključno z enim smrtnim primerom (0,2%). Bolniki z anamnezoILD,ILD, povzročeno z zdravili, radiacijskim pnevmonitisom, ki so potrebovali zdravljenje s steroidi, ali bolniki, pri katerih so dokazali klinično aktivnoILD, so bili izključeni iz klinične študije (glejte poglavje 4.4).

#### Venski tromboembolični dogodki (VTE) pri sočasni uporabi z lazertinibom

Pri uporabi zdravila Rybrevant v kombinaciji z lazertinibom so poročali o venskih tromboemboličnih dogodkih (VTE), vključno z globoko vensko trombozo in pljučno embolijo, pri 37% od 421 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Rybrevant v kombinaciji z lazertinibom. Večina primerov je bila 1. ali 2. stopnje, do dogodkov 3.-4. stopnje je prišlo pri 11% bolnikov, ki so prejeli zdravilo Rybrevant v kombinaciji z lazertinibom, do smrti pa pri 0,5% bolnikov, ki so prejeli zdravilo Rybrevant v kombinaciji z lazertinibom. Za več informacij o profilaktični uporabi antikoagulantov in zdravljenju VTE dogodkov glejte poglavji 4.2 in 4.4. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rybrevant v kombinaciji z lazertinibom, je bil mediani čas do nastopa VTE dogodka 84 dni. Do VTE dogodkov, zaradi katerih je bilo treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Rybrevant, je prišlo pri 2,9% bolnikov.

#### Kožne in nohtne reakcije

Pri 76% bolnikov, zdravljenih z amivantamabom v monoterapiji so se pojavili izpuščaj (vključno z akneiformnim dermatitisom), pruritus in suha koža. Večina primerov je bila 1. ali 2. stopnje, pri 3% bolnikov pa so se pojavili izpuščaji 3. stopnje. Izpuščaj, ki je privedel do prekinitve zdravljenja z amivantamabom, se je pojavil pri 0,3% bolnikov. Izpuščaj se je običajno pojavil v prvih 4 tednih zdravljenja z medianim časom do nastopa 14 dni. Toksični učinki na nohtih so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z amivantamabom. Večina dogodkov je bila 1. ali 2. stopnje, pri 1,8% bolnikov so se pojavili toksični učinki na nohtih 3. stopnje.

Izpuščaj (vključno z akneiformnim dermatitisom) se je pojavil pri 83% bolnikov, zdravljenih z amivantamabom v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom. Večina primerov je bila 1. ali 2. stopnje, pri 14% bolnikov pa so se pojavili izpuščaji 3. stopnje. Izpuščaj, ki je privedel do prekinitve zdravljenja z amivantamabom, se je pojavil pri 2,3% bolnikov. Izpuščaj se je običajno pojavil v prvih 4 tednih zdravljenja z medianim časom do nastopa 14 dni. Toksični učinki na nohtih so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z amivantamabom v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom. Večina dogodkov je bila 1. ali 2. stopnje, pri 4,3% bolnikov so se pojavili toksični učinki na nohtih 3. stopnje (glejte poglavje 4.4).

Izpuščaj (vključno z akneiformnim dermatitisom) se je pojavil pri 89% bolnikov, zdravljenih z amivantamabom v kombinaciji z lazertinibom. Večina primerov je bila 1. ali 2. stopnje, pri 27% bolnikov pa so se pojavili izpuščaji 3. stopnje. Izpuščaj, ki je privedel do prekinitve zdravljenja z amivantamabom, se je pojavil pri 5,5% bolnikov. Izpuščaj se je običajno pojavil v prvih 4 tednih zdravljenja z medianim časom do nastopa 14 dni. Toksični učinki na nohtih so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z amivantamabom v kombinaciji z lazertinibom. Večina dogodkov je bila 1. ali 2. stopnje, pri 11% bolnikov so se pojavili toksični učinki na nohtih 3. stopnje (glejte poglavje 4.4).

#### Očesne bolezni

Pri 9% bolnikov, zdravljenih z amivantamabom v monoterapiji so se pojavile očesne bolezni, vključno s keratitisom (0,5%). Med drugimi neželenimi učinki, o katerih so poročali, so bili še rast trepalnic, okvara vida in druge očesne bolezni. Vsi neželeni učinki so bili 1.–2. stopnje.

Pri 11% bolnikov, zdravljenih z amivantamabom v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom, so se pojavile očesne bolezni, vključno s keratitisom (0,3%). Drugi poročani neželeni učinki so

vključevali rast trepalnic, okvaro vida in druge očesne bolezni. Vsi neželeni učinki so bili 1.–2. stopnje (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so prejeli amivantamab v kombinaciji z lazertinibom, so se pojavljale očesne bolezni, vključno s keratitisom (2,6%). Med drugimi neželenimi učinki, o katerih so poročali, so bili še rast trepalnic, okvara vida in druge očesne bolezni. Večina dogodkov je bila 1.-2. stopnje (glejte poglavje 4.4).

#### Posebne skupine bolnikov

##### Starejši

Na voljo je malo kliničnih podatkov o uporabi amivantamaba pri bolnikih, starih 75 let ali več (glejte poglavje 5.1). Med bolniki, ki so bili stari  $\geq 65$  let, in tistimi, ki so bili stari  $< 65$  let, na splošno niso opazili razlik glede varnosti.

##### Imunogenost

Tako kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. V kliničnih študijah bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, zdravljenih z amivantamabom, so imeli 4 od 1862 (0,2%) preiskovancev, ki so prejeli zdravilo Rybrevant in so bili primerni za oceno prisotnosti protiteles proti zdravilu (ADA - anti-drug antibodies), pozitiven rezultat testa na prisotnost protiteles proti amivantamabu, ki so nastala zaradi zdravljenja. Ni bilo dokazov o spremenjeni farmakokinetiki, učinkovitosti ali varnostnem profilu zaradi protiteles proti amivantamabu.

##### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V klinični študiji, v kateri so bolniki prejeli do 2100 mg intravensko, ni bil določen največji dovoljen odmerek. Za preveliko odmerjanje amivantamaba ni znanega specifičnega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje z zdravilom Rybrevant ukiniti, bolnika pa spremljati glede znakov ali simptomov neželenih dogodkov in takoj uvesti ustrezne splošne podporne ukrepe, dokler se klinična toksičnost ne zmanjša ali odpravi.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: monoklonska protitelesa in konjugati protitelesa in zdravila, oznaka ATC: L01FX18.

#### Mehanizem delovanja

Amivantamab je popolnoma humano protitelo na osnovi IgG1, bispecifično za EGFR-MET, z nizko vsebnostjo fukoze, ki usmerja aktivnost imunskih celic na tumorje z aktivirajočimi EGFR mutacijami, kot so delecije v eksonu 19, substitucija L858R v eksonu 21 in insercijske mutacije v eksonu 20. Amivantamab se veže na ekstracelularne domene EGFR in MET.

Amivantamab moti signalne funkcije EGFR in MET z blokiranjem vezave ligandov in povečanjem razgradnje EGFR in MET ter tako prepreči rast in napredovanje tumorja. Prisotnost EGFR in MET na površini tumorskih celic tudi omogoča, da imunske efektorske celice, kot so naravne celice ubijalke in makrofagi, usmerjeno uničujejo te tumorske celice, in sicer z od protiteles odvisno celično citotoksičnostjo (ADCC - antibody-dependent cellular cytotoxicity) in z mehanizmom trogocitoze.

## Farmakodinamični učinki

### Albumin

Amivantamab je znižal koncentracijo albumina v serumu, kar je farmakodinamični učinek zaviranja MET, običajno v prvih 8 tednih (glejte poglavje 4.8); nato se je koncentracija albumina stabilizirala do konca zdravljenja z amivantamabom.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### Predhodno nezdravljen nedrobnocelični rak pljuč (NSCLC) z EGFR mutacijami z delecijami v eksonu 19 ali substitucijo L858R v eksonu 21 (študija MARIPOSA)

Študija NSC3003 (MARIPOSA) je randomizirana, odprta, aktivno nadzorovana multicentrična študija faze 3, v kateri so ocenjevali učinkovitost in varnost zdravila Rybrevant v kombinaciji z lazertinibom v primerjavi z uporabo osimertiniba v monoterapiji v prvi liniji zdravljenja pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč z EGFR mutacijami, ki jih ni bilo mogoče zdraviti kurativno. V vzorcih bolnikov je morala biti prisotna ena od dveh pogostih EGFR mutacij (delecija v eksonu 19 ali substitucija L858R v eksonu 21), kar so ugotavljali z lokalnim testiranjem. Pri vseh bolnikih so lokalno testirali vzorce tumorja (94%) in/ali plazme (6%) za ugotavljanje statusa mutacij EGFR: delecije v eksonu 19 in/ali substitucije L858R v eksonu 21 z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) pri 65% bolnikov in s sekvenciranjem naslednje generacije (NGS) pri 35% bolnikov.

Skupno so (v razmerju 2:2:1) randomizirali 1074 bolnikov na prejemanje zdravila Rybrevant v kombinaciji z lazertinibom ali osimertiniba v monoterapiji ali lazertiniba v monoterapiji do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Zdravilo Rybrevant so prejemali intravensko v odmerku 1050 mg (pri bolnikih < 80 kg) ali 1400 mg (pri bolnikih ≥ 80 kg) enkrat tedensko 4 tedne, nato vsaka 2 tedna z začetkom v 5. tednu. Lazertinib so prejemali v odmerku 240 mg peroralno enkrat na dan. Osimertinib so prejemali v odmerku 80 mg peroralno enkrat na dan. Randomizacija je bila stratificirana glede na vrsto EGFR mutacije (delecija v eksonu 19 ali L858R v eksonu 21), raso (azijska ali neazijska) in anamnezo možganskih metastaz (da ali ne).

Izhodiščne demografske značilnosti bolnikov in značilnosti njihove bolezni so bile enakovredno zastopane med študijskimi skupinami. Mediana starost je bila 63 let (od 25 do 88), 45% bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 62% bolnikov je bilo ženskega spola, 59% jih je bilo azijske rase, 38% pa belcev. Izhodiščna ocena stanja zmogljivosti ECOG (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) je bila 0 (34%) ali 1 (66%). 69% bolnikov ni nikoli kadilo; 41% jih je predhodno že imelo možganske metastaze in 90% jih je imelo raka v IV. stadiju ob postavitvi diagnoze. Med EGFR mutacijami je bilo 60% delecij v eksonu 19, 40% pa substitucij L858R v eksonu 21.

Zdravilo Rybrevant v kombinaciji z lazertinibom je povzročilo statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) po oceni s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR - blinded independent central review).

Posodobljeno razmerje ogroženosti (HR) za celokupno preživetje (OS) po medianem trajanju spremljanja približno 31 mesecev je bilo 0,77 (95-odstotni IZ: 0,61; 0,96; p=0,0185). Glede na dvostransko stopnjo značilnosti 0,00001 ta rezultat ni statistično značilen.

#### **Preglednica 10: Rezultati učinkovitosti v študiji MARIPOSA**

|                                                               | <b>zdravilo Rybrevant +<br/>lazertinib<br/>(N=429)</b> | <b>osimertinib<br/>(N=429)</b> |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)<sup>a</sup></b> |                                                        |                                |
| število dogodkov                                              | 192 (45%)                                              | 252 (59%)                      |
| mediana, meseci (95-odstotni IZ)                              | 23,7 (19,1; 27,7)                                      | 16,6 (14,8; 18,5)              |
| razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ);<br>vrednost p          | 0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002                            |                                |

| Celokupno preživetje (OS)                                                   |                             |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|
| število dogodkov                                                            | 142 (33%)                   | 177 (41%)         |
| mediana, meseci (95-odstotni IZ)                                            | NE (NE; NE)                 | 37,3 (32,5; NE)   |
| razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ); vrednost p <sup>b</sup>              | 0,77 (0,61; 0,96); p=0,0185 |                   |
| Stopnja objektivnega odziva (ORR - objective response rate) <sup>a, c</sup> |                             |                   |
| ORR % (95-odstotni IZ)                                                      | 80% (76%, 84%)              | 77% (72%, 81%)    |
| Trajanje odziva (DOR - duration of response) <sup>a,c</sup>                 |                             |                   |
| mediana, meseci (95-odstotni IZ)                                            | 25,8 (20,3; 33,9)           | 18,1 (14,8; 20,1) |

BICR = slepi neodvisni centralni pregled (blinded independent central review); IZ = interval zaupanja; NE = ocena ni mogoča (not estimable)

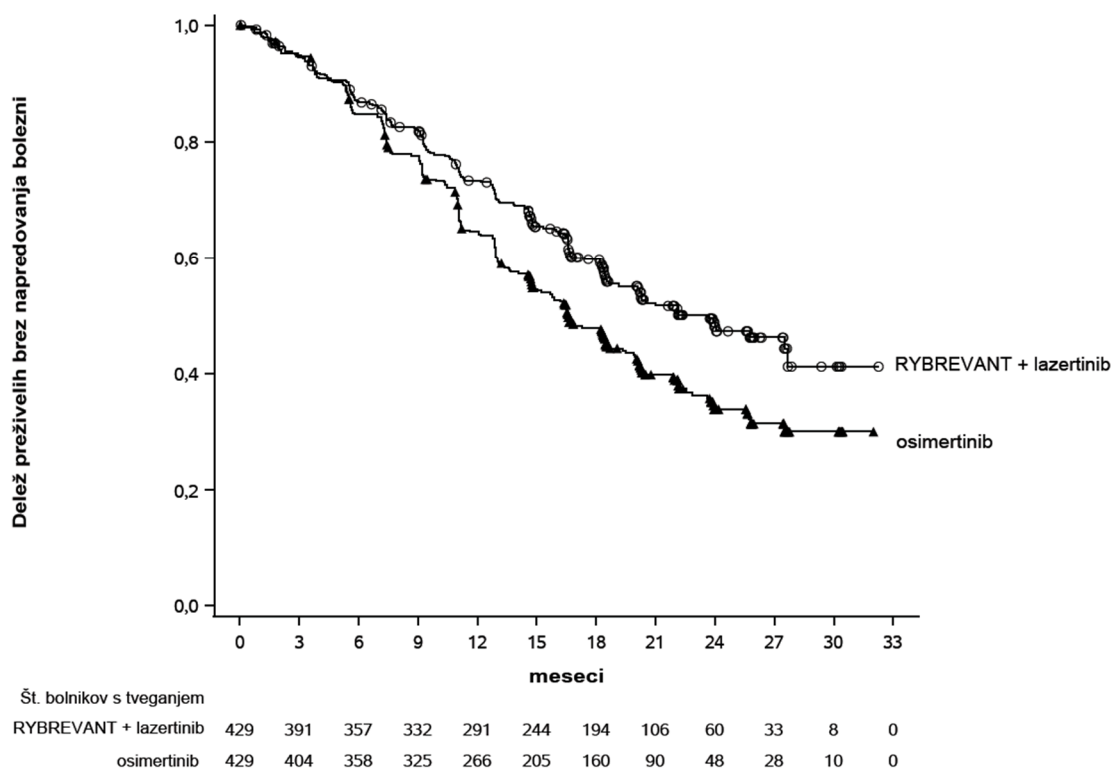
Rezultati PFS izhajajo iz podatkov, pridobljenih do presečnega datuma 11. avgusta 2023 z medianim trajanjem spremljanja 22,0 meseca. Rezultati OS, DOR in ORR izhajajo iz podatkov, pridobljenih do presečnega datuma 13. maja 2024 z medianim trajanjem spremljanja 31,3 meseca.

<sup>a</sup> Ocenjeno z BICR na podlagi meril RECIST v1.1.

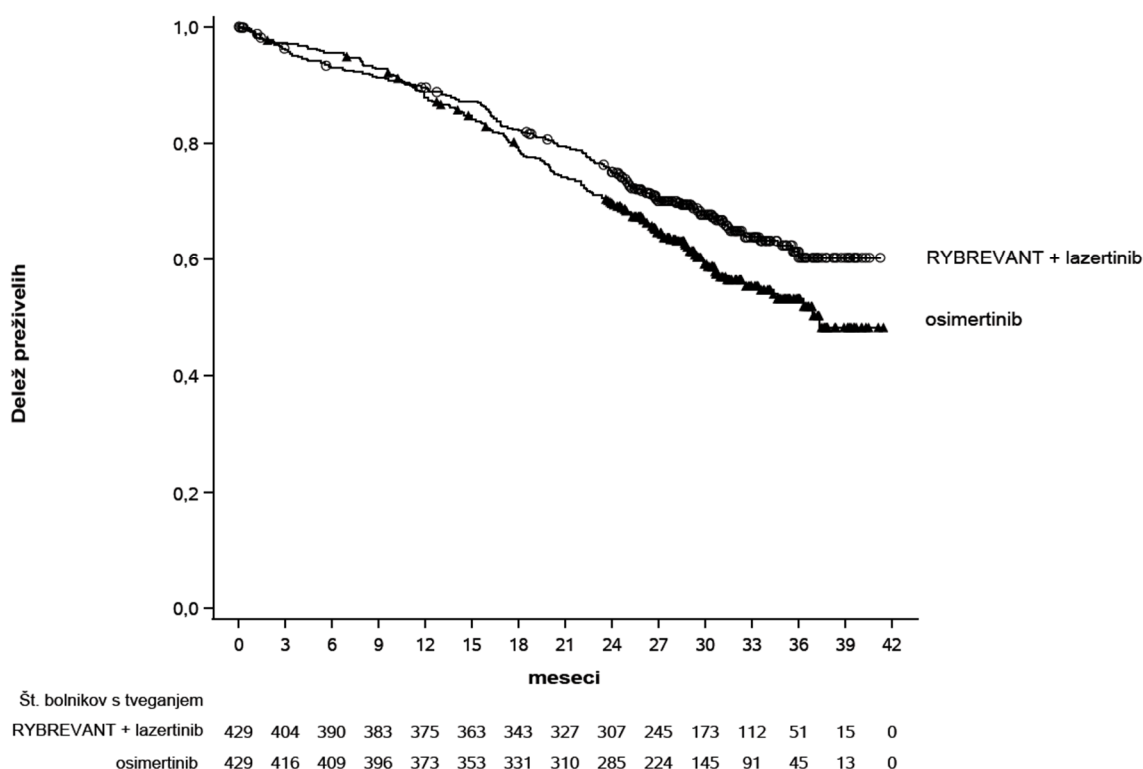
<sup>b</sup> Vrednost p za primerjavo z dvostransko stopnjo značilnosti 0,00001, kar pomeni, da rezultati OS ne dosežajo statistične značilnosti do zadnje vmesne analize.

<sup>c</sup> Pri bolnikih s potrjenim odzivom.

**Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni BICR pri predhodno nezdravljenih bolnikih z NSCLC**



**Slika 2: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (OS) pri predhodno nezdravljenih bolnikih z NSCLC**



V študiji MARIPOSA sta bila vnaprej opredeljena cilja opazovanja stopnja objektivnega intrakranialnega odziva (intrakranialna ORR) in trajanje intrakranialnega odziva (DOR). V podskupini bolnikov s prisotnimi intrakranialnimi lezijami ob izhodišču so z uporabo kombinacije zdravila Rybrevant in lazertiniba dosegli podobno stopnjo objektivnega intrakranialnega odziva (ORR) kot v kontrolni skupini. Po protokolu so vsi bolniki v študiji MARIPOSA opravili serijsko magnetnoresonančno (MR) slikanje možganov za oceno intrakranialnega odziva in trajanja tega odziva. Rezultati so povzeti v preglednici 11.

**Preglednica 11: Intrakranialna ORR in DOR po oceni BICR pri bolnikih s prisotnimi intrakranialnimi lezijami ob izhodišču – študija MARIPOSA**

|                                                                      | zdravilo Rybrevant + lazertinib (N=180) | osimertinib (N=186) |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------|
| <b>Ocena intrakranialnega tumorskega odziva</b>                      |                                         |                     |
| intrakranialna ORR (popolni odziv + delni odziv), % (95-odstotni IZ) | 77% (70%, 83%)                          | 77% (70%, 82%)      |
| celotni odziv                                                        | 63%                                     | 59%                 |
| <b>Trajanje intrakranialnega odziva DOR</b>                          |                                         |                     |
| število bolnikov z odzivom                                           | 139                                     | 144                 |
| mediana, meseci (95-odstotni IZ)                                     | NE (21,4; NE)                           | 24,4 (22,1; 31,2)   |

IZ = interval zaupanja

NE = ocena ni mogoča (not estimable)

Rezultati intrakranialne ORR in DOR izhajajo iz podatkov, pridobljenih do presečnega datuma 13. maja 2024 z medianim trajanjem spremljanja 31,3 meseca.

Predhodno zdravljene nedrobnocelični rak pljuč (NSCLC) z EGFR mutacijami z delecijami v eksonu 19 ali substitucijo L858R v eksonu 21 (študija MARIPOSA-2)

MARIPOSA-2 je randomizirana (v razmerju 2:2:1), odprta, multicentrična študija faze 3 pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC z EGFR mutacijami z delecijami v eksonu 19 ali

substitucijo L858R v eksonu 21 (testiranje mutacij je bilo mogoče izvesti ob ali po diagnozi lokalno napredovale ali metastatske bolezni. Testiranja ni bilo treba ponoviti ob vstopu v študijo, ko je bil predhodno ugotovljen status EGFR) po neuspešnem predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo EGFR zaviralec tirozin kinaze (TKI) tretje generacije. V študiji so skupno randomizirali 657 bolnikov, od katerih jih je 263 prejelo karboplatin in pemetreksed (skupina CP), 131 pa zdravilo Rybrevant v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom (skupina Rybrevant-CP). Poleg tega so 263 bolnikov randomizirali v posebno študijsko skupino, v kateri so prejeli zdravilo Rybrevant v kombinaciji z lazertinibom, karboplatinom in pemetreksedom. Zdravilo Rybrevant so aplicirali intravensko po 1400 mg (pri bolnikih < 80 kg) ali 1750 mg (pri bolnikih ≥ 80 kg) enkrat tedensko 4 tedne, nato vsake 3 tedne po 1750 mg (pri bolnikih < 80 kg) ali 2100 mg (pri bolnikih ≥ 80 kg) z začetkom v 7. tednu do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Karboplatin so aplicirali intravensko v odmerku za doseganje ciljne površine pod krivuljo koncentracije v času 5 mg/ml na minuto (AUC 5) enkrat na 3 tedne, do 12 tednov. Pemetreksed so aplicirali intravensko v odmerku 500 mg/m<sup>2</sup> enkrat na 3 tedne do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Bolnike so stratificirali glede na to, v kateri liniji zdravljenja so prejeli osimertinib (prva linija ali druga linija), glede na predhodne možganske metastaze (da ali ne) in glede na pripadnost azijski rasi (da ali ne).

Pri 394 bolnikih, ki so bili randomizirani v skupino Rybrevant-CP ali skupino CP, je bila mediana starost 62 let (razpon: 31 do 85 let), pri čemer je bilo 38% bolnikov starih ≥ 65 let, 60% jih je bilo ženskega spola, 48% je bilo Azijcev in 46% belcev. Izhodiščna ocena stanja zmogljivosti ECOG je bila 0 (40%) ali 1 (60%), 66% jih nikoli ni kadilo, 45% jih je imelo anamnezo možganskih metastaz in 92% jih je imelo raka v IV. stadiju ob diagnozi.

Pri uporabi zdravila Rybrevant v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom so dokazali statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) v primerjavi z uporabo samo karboplatina in pemetrekseda z razmerjem ogroženosti (HR) 0,48 (95-odstotni IZ: 0,36; 0,64; p<0,0001. V času druge vmesne analize za celokupno preživetje [OS] z medianim trajanjem spremljanja približno 18,6 meseca za skupino Rybrevant-CP in približno 17,8 meseca za skupino CP, je bilo OS HR 0,73 (95-odstotni IZ: 0,54; 0,99; p=0,0386). To ni bilo statistično pomembno (preizkušeno na vnaprej določeni stopnji pomembnosti 0,0142).

Rezultati učinkovitosti so povzeti v Preglednici 12.

**Preglednica 12: Rezultati učinkovitosti v študiji MARIPOSA-2**

|                                                           | zdravilo Rybrevant +<br>karboplatin +<br>pemetreksed<br>(N=131) | karboplatin +<br>pemetreksed<br>(N=263) |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) <sup>a</sup>   |                                                                 |                                         |
| Število dogodkov (%)                                      | 74 (57%)                                                        | 171 (65%)                               |
| Mediana, meseci (95-odstotni IZ)                          | 6,3 (5,6; 8,4)                                                  | 4,2 (4,0; 4,4)                          |
| HR (95-odstotni IZ); vrednost p                           | 0,48 (0,36; 0,64); p<0,0001                                     |                                         |
| Celokupno preživetje (OS)                                 |                                                                 |                                         |
| Število dogodkov (%)                                      | 65 (50)                                                         | 143 (54)                                |
| Mediana, meseci (95-odstotni IZ)                          | 17,7 (16,0; 22,4)                                               | 15,3 (13,7; 16,8)                       |
| HR (95-odstotni IZ); vrednost p <sup>b</sup>              | 0,73 (0,54; 0,99); p=0,0386                                     |                                         |
| Stopnja objektivnega odziva <sup>a</sup>                  |                                                                 |                                         |
| ORR, % (95-odstotni IZ)                                   | 64% (55%, 72%)                                                  | 36% (30%, 42%)                          |
| Razmerje obetov (95-odstotni IZ);<br>vrednost-p           | 3,10 (2,00; 4,80); p<0,0001                                     |                                         |
| Trajanje odziva (DOR – Duration of response) <sup>a</sup> |                                                                 |                                         |
| Mediana <sup>b</sup> (95% IZ), meseci                     | 6,90 (5,52; NE)                                                 | 5,55 (4,17; 9,56)                       |
| Bolniki s trajanjem odziva > 6 mesecev                    | 31,9%                                                           | 20%                                     |

IZ = interval zaupanja

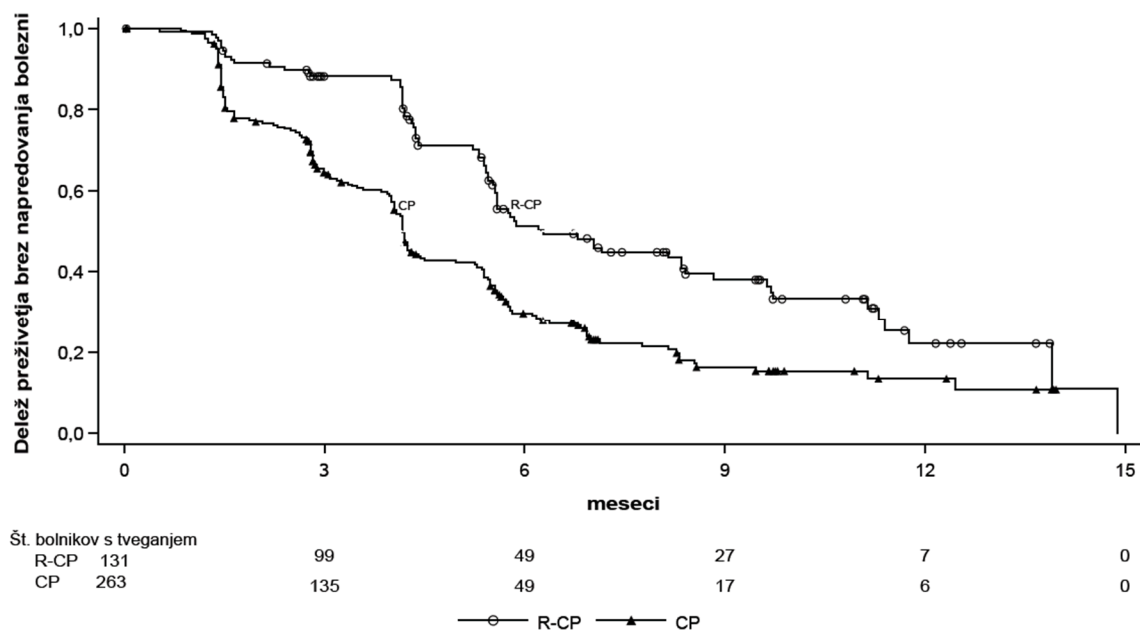
NE = ocena ni mogoča (not estimable)

Rezultati preživetja brez napredovanja bolezni (PFS), trajanja odziva (DOR) in stopnje objektivnega odziva (ORR) izhajajo iz podatkov, pridobljenih do presečnega datuma 10. julija 2023, ko so izvedli testiranje hipoteze in zaključno analizo za te cilje opazovanja. Rezultati OS izhajajo iz podatkov, pridobljenih do presečnega datuma 26. aprila 2024 iz druge vmesne analize celokupnega preživetja.

<sup>a</sup> Ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR).

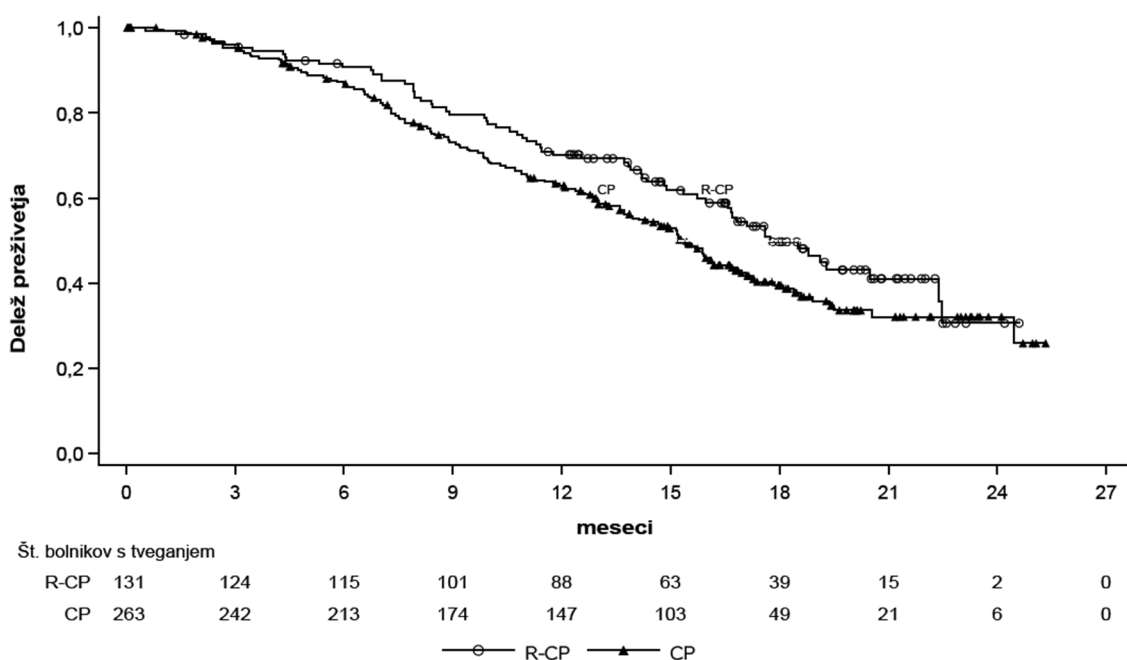
<sup>b</sup> Vrednost-p se primerja z 2-stransko stopnjo pomembnosti 0,0142. Zato rezultati OS od druge vmesne analize niso pomembni.

**Slika 3: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni BICR pri predhodno zdravljenih bolnikih z NSCLC**



Izboljšanje PFS v skupini Rybrevant-CP (R-CP) v primerjavi s skupino CP je bilo enotno po vseh vnaprej opredeljenih podskupinah, katerih podatke so analizirali, vključno s podskupinami glede na etnično pripadnost, starost, spol, anamnezo kajenja ali status metastaz v osrednjem živčevju ob vključitvi v študijo.

**Slika 4: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (OS) pri predhodno zdravljenih bolnikih z NSCLC**



#### *Rezultati učinkovitosti pri intrakranialnih metastazah*

Bolniki z asimptomatskimi ali predhodno zdravljenimi in stabilnimi intrakranialnimi metastazami so bili primerni za randomizacijo v študiji MARIPOSA-2. Zdravljenje s kombinacijo Rybrevent-CP je bilo povezano s povečanjem številčne vrednosti intrakranialnega ORR (23,3% v skupini Rybrevent-CP v primerjavi s 16,7% v skupini CP, razmerje obetov 1,52; 95-odstotni IZ: 0,51; 4,50) in intrakranialno DOR (13,3 meseca; 95-odstotni IZ (1,4; NE) v skupini Rybrevent-CP v primerjavi z 2,2 meseca, 95-odstotni IZ (1,4; NE) v skupini CP). Mediana spremljanja za kombinacijo Rybrevent-CP je bila približno 18,6 meseca.

#### *Predhodno nezdravljen nedrobnocelični rak pljuč (NSCLC) z insercijskimi mutacijami v eksonu 20 (študija PAPILLON)*

PAPILLON je randomizirana, odprta, multicentrična študija faze 3, v kateri so primerjali zdravljenje z zdravilom Rybrevent v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom z zdravljenjem samo s kemoterapijo (karboplatin in pemetreksed) pri bolnikih s predhodno nezdravljenim lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, ki so imeli aktivirajoče EGFR insercijske mutacije v eksonu 20. Vzorce tumorskega tkiva (92,2%) in/ali plazme (7,8%) so pri vseh 308 bolnikih testirali lokalno za določitev statusa EGFR insercijske mutacije v eksonu 20 s sekvenciranjem naslednje generacije (NGS) pri 55,5% bolnikov in/ali z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) pri 44,5% bolnikov. Izvedli so tudi centralno testiranje s tkivnim testom AmoyDx<sup>®</sup> LC10, testom Thermo Fisher Oncomine Dx Target Test in testom za testiranje plazme Guardant 360<sup>®</sup> CDx.

Bolniki z metastazami v možganih ob preseganju so bili primerni za sodelovanje v študiji po tem, ko so bili dokončno zdravljeni, klinično stabilni, asimptomatski in brez kortikosteroidov že vsaj 2 tedna pred randomizacijo.

Zdravilo Rybrevent so aplicirali intravensko po 1400 mg (pri bolnikih < 80 kg) ali 1750 mg (pri bolnikih ≥ 80 kg) enkrat tedensko 4 tedne, nato vsake 3 tedne po 1750 mg (pri bolnikih < 80 kg) ali 2100 mg (pri bolnikih ≥ 80 kg) z začetkom v 7. tednu do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Karboplatin so aplicirali intravensko v odmerku za doseganje ciljne površine pod krivuljo koncentracije v času 5 mg/ml na minuto (AUC 5) enkrat na 3 tedne, do 12 tednov. Pemetreksed so aplicirali intravensko v odmerku 500 mg/m<sup>2</sup> enkrat na 3 tedne do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratificirana glede na oceno stanja zmogljivosti ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 ali 1) in na predhodne možganske metastaze (da ali

ne). Bolnikom, ki so bili randomizirani v skupino s karboplatinom in pemetreksedom in so imeli dokazano napredovanje bolezni, so dovolili prehod na zdravilo Rybrevant v monoterapiji. Skupaj 308 oseb so v razmerju 1:1 randomizirali na prejemanje zdravila Rybrevant v kombinaciji s karboplatinom in pemetreksedom (N=153) ali samo karboplatina in pemetrekseda (N=155). Mediana starost je bila 62 let (razpon: 27 do 92 let) pri čemer je bilo 39% bolnikov starih  $\geq 65$  let, 58% jih je bilo ženskega spola, 61% je bilo Azijcev in 36% je bilo belcev. Izhodiščna ocena stanja zmogljivosti ECOG je bila 0 (35%) ali 1 (64%), 58% jih nikoli ni kadilo, 23% jih je imelo anamnezo možganskih metastaz in 84% jih je imelo raka v IV. stadiju ob diagnozi.

Primarni cilj opazovanja v študiji PAPILLON je bilo po oceni BICR preživetje brez napredovanja bolezni (PFS). Mediana spremljanja je bila 14,9 meseca (razpon: od 0,3 do 27, 0).

Rezultati učinkovitosti so povzeti v Preglednici 13.

**Preglednica 13: Rezultati učinkovitosti v študiji PAPILLON**

|                                                                            | zdravilo Rybrevant +<br>karboplatin +<br>pemetreksed<br>(N=153) | karboplatin +<br>pemetreksed<br>(N=155) |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) <sup>a</sup>                    |                                                                 |                                         |
| Število dogodkov                                                           | 84 (55%)                                                        | 132 (85%)                               |
| Mediana, meseci (95-odstotni IZ)                                           | 11,4 (9,8; 13,7)                                                | 6,7 (5,6; 7,3)                          |
| HR (95-odstotni IZ); vrednost p                                            | 0,395 (0,29; 0,52); p<0,0001                                    |                                         |
| Stopnja objektivnega odziva (ORR - objective response rate) <sup>a,b</sup> |                                                                 |                                         |
| ORR, % (95-odstotni IZ)                                                    | 73% (65%, 80%)                                                  | 47% (39%, 56%)                          |
| Razmerje obetov (95-odstotni IZ); vrednost p                               | 3,0 (1,8; 4,8); p<0,0001                                        |                                         |
| Popolni odziv                                                              | 3,9%                                                            | 0,7%                                    |
| Delni odziv                                                                | 69%                                                             | 47%                                     |
| Celokupno preživetje (OS - overall survival) <sup>c</sup>                  |                                                                 |                                         |
| Število dogodkov                                                           | 40                                                              | 52                                      |
| Mediana OS, meseci (95-odstotni IZ)                                        | NE (28,3; NE)                                                   | 28,6 (24,4; NE)                         |
| HR (95-odstotni IZ); vrednost p                                            | 0,756 (0,50; 1,14); p=0,1825                                    |                                         |

IZ = interval zaupanja

NE = ocena ni mogoča (not estimable)

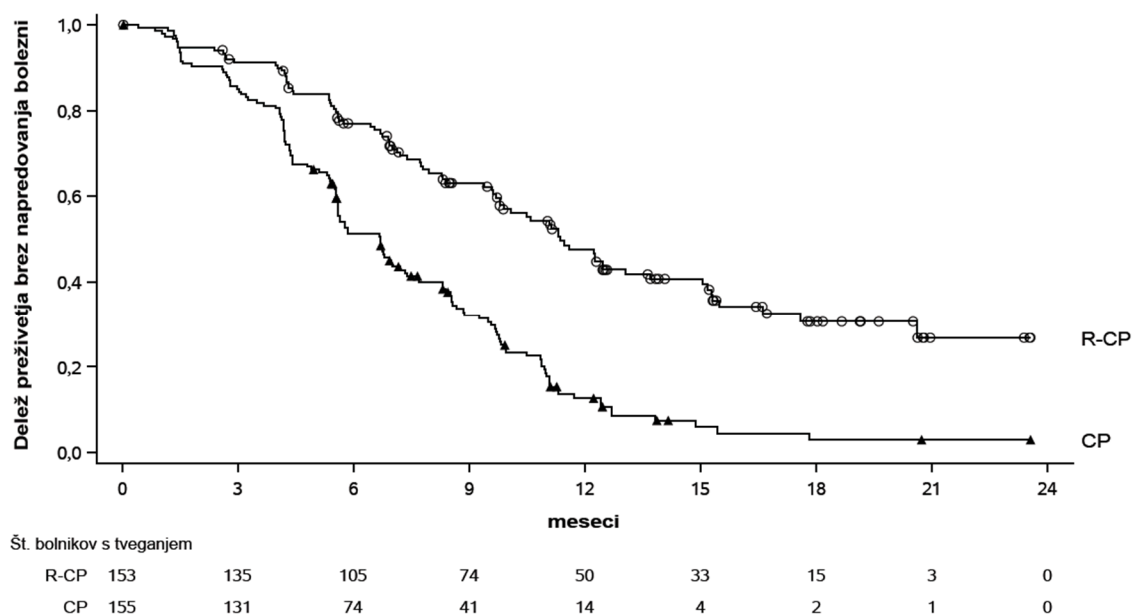
HR = razmerje ogroženosti (hazard ratio)

<sup>a</sup> Ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR - Blinded Independent Central Review) na podlagi meril RECIST v1.1.

<sup>b</sup> Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.

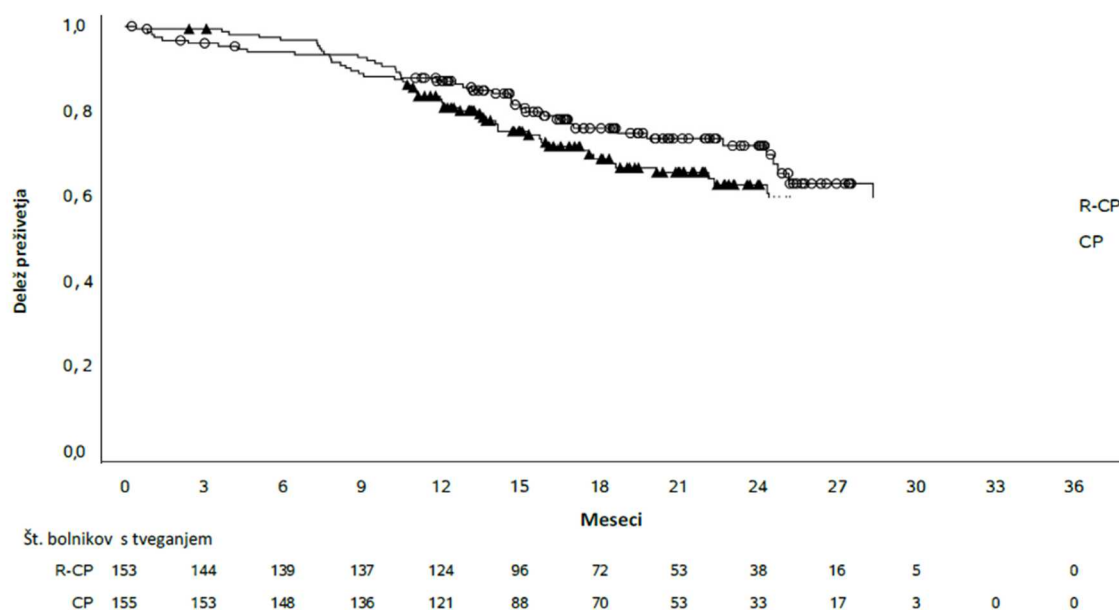
<sup>c</sup> Na osnovi rezultatov dopolnjene analize OS z medianim trajanjem spremljanja bolnikov 20,9 meseca. Analiza OS ni bila prilagojena na potencialne moteče učinke navzkrižne izpostavljenosti (78 [50,3%] bolnikov iz skupine s karboplatinom in pemetreksedom, ki so v nadaljevanju prejeli zdravilo Rybrevant v monoterapiji).

**Slika 5: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni BICR pri predhodno nezdravljenih bolnikih z NSCLC**



Izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni pri uporabi zdravila Rybrevant v kombinaciji s karboplatinom (R-CP) in pemetreksedom (CP) v primerjavi z uporabo samo karboplatina in pemetrekseda je bilo enotno po vseh vnaprej opredeljenih podskupinah glede na prisotnost možganskih metastaz ob vključitvi v študijo (da ali ne), starost (< 65 ali ≥ 65 let), spol (moški ali ženski), raso (azijsko ali ne-azijsko), telesno maso (< 80 kg ali ≥ 80 kg), oceno stanja zmogljivosti ECOG (0 ali 1) in anamnezo kajenja (da ali ne).

**Slika 6: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (OS) po oceni BICR pri predhodno nezdravljenih bolnikih z NSCLC**



*Predhodno zdravljene nedrobnocelični rak pljuč (NSCLC) z insercijskimi mutacijami v eksonu 20 (študija CHRYSALIS)*

CHRYSALIS je multicentrična, odprta, multikohortna študija, izvedena za oceno varnosti in učinkovitosti zdravila Rybrevant pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC. Učinkovitost so ocenjevali pri 114 bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim NSCLC, ki so imeli aktivirajoče EGFR insercijske mutacije v eksonu 20, katerih bolezen je napredovala na kemoterapiji na osnovi platine ali po njej, in ki so jih mediano spremljali 12,5 meseca. Vzorci tumorskega tkiva (93%) in/ali plazme (10%) pri vseh bolnikih so bili testirani lokalno za določitev statusa EGFR insercijske mutacije v eksonu 20 s sekvenciranjem naslednje generacije (NGS) pri 46% bolnikov in/ali z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) pri 41% bolnikov, pri 4% bolnikov pa o testnih metodah niso poročali. Bolniki z nezdravljenimi metastazami v možganih ali z anamnezo ILD, ki je v zadnjih 2 letih zahtevala zdravljenje z steroidi ali drugimi imunosupresivi, pa za vključitev v študijo niso bili primerni. Zdravilo Rybrevant so aplicirali intravensko po 1050 mg pri bolnikih < 80 kg ali 1400 mg pri bolnikih ≥ 80 kg enkrat tedensko 4 tedne, nato vsaka 2 tedna, z začetkom v 5. tednu, do izgube klinične koristi ali nesprejemljive toksičnosti. Primarni cilj opazovanja učinkovitosti je bil celokupna stopnja odziva (ORR - Overall Response Rate) po oceni raziskovalca, opredeljena kot potrjen popoln odziv (CR - complete response) ali delni odziv (PR - partial response) na podlagi RECIST v1.1. Poleg tega je bil primarni cilj opazovanja ocenjen s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR). Sekundarni cilji opazovanja učinkovitosti so vključevali trajanje odziva (DOR - duration of response).

Mediana starost je bila 62 let (razpon: 36–84), pri čemer je bilo 41% bolnikov starih ≥ 65 let, 61% jih je bilo ženskega spola, 52% je bilo Azijcev in 37% je bilo belcev. Mediano število predhodnih zdravljenj je bilo 2 (razpon: 1 do 7 zdravljenj). Ob izhodišču je imelo 29% bolnikov oceno stanja zmogljivosti ECOG 0, 70% jih je imelo oceno ECOG 1, 57% jih nikoli ni kadilo, 100% jih je imelo raka v IV. stadiju, 25% jih je bilo predhodno zdravljenih zaradi možganskih metastaz. Insercije v eksonu 20 so opazili pri 8 različnih ostankih; najpogostejši ostanki so bili A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) in N771 (11%).

Rezultati učinkovitosti so povzeti v Preglednici 14.

**Preglednica 14: Rezultati učinkovitosti v študiji CHRYSALIS**

|                                                                 | <b>Ocena raziskovalca (N=114)</b> |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Celokupna stopnja odziva<sup>a, b</sup> (95-odstotni IZ)</b> | 37% (28%, 46%)                    |
| Popoln odziv                                                    | 0%                                |
| Delni odziv                                                     | 37%                               |
| <b>Trajanje odziva</b>                                          |                                   |
| Mediana <sup>b</sup> (95% IZ), meseci                           | 12,5 (6,5; 16,1)                  |
| Bolniki s trajanjem odziva ≥ 6 mesecev                          | 64%                               |

IZ = interval zaupanja

<sup>a</sup> potrjen odziv

<sup>b</sup> Rezultati celokupne stopnje odziva in trajanja odziva po oceni raziskovalca so se ujemali s tistimi, ki so jih ocenili s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR): celokupna stopnja odziva po oceni BICR je bila 43% (34%, 53%) s 3-odstotno stopnjo popolnega odziva (CR) in 40-odstotno stopnjo delnega odziva (PR), mediano trajanje odziva po oceni BICR je bilo 10,8 meseca (95-odstotni IZ: 6,9; 15,0) delež bolnikov s trajanjem odziva ≥ 6 mesecev po oceni BICR pa je bil 55%.

<sup>c</sup> na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene

Protitumorsko delovanje so opazili pri vseh proučevanih mutacijah.

Starejši

Med bolniki, ki so bili stari ≥ 65 let, in tistimi, ki so bili stari < 65 let, na splošno niso opazili razlik glede učinkovitosti.

## Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rybrevant za vse podskupine pediatrične populacije za nedrobnocelični rak pljuč (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Na osnovi podatkov o monoterapiji z zdravilom Rybrevant se površina pod plazemsko koncentracijsko krivuljo ( $AUC_{1. \text{ teden}}$ ) za amivantanab povečuje sorazmerno v razponu odmerkov od 350 do 1750 mg.

Po podatkih simulacij populacijskega farmakokinetičnega modela je bila  $AUC_{1. \text{ teden}}$  po 5. odmerku odmerjanja vsaka 2 tedna približno 2,8-krat večja, po 4. odmerku odmerjanja vsake 3 tedne pa približno 2,6-krat večja. Koncentracije amivantamaba so stanje dinamičnega ravnovesja dosegle do 13. tedna tako pri režimu odmerjanja vsake 3 tedne kot pri režimu odmerjanju vsaka 2 tedna. Sistemska kopičenje je bilo 1,9-kratno.

## Porazdelitev

Po ocenah posameznih farmakokinetičnih parametrov amivantamaba v populacijski farmakokinetični analizi je bilo po priporočenem odmerku zdravila Rybrevant geometrično povprečje (CV%) celotnega volumna porazdelitve 5,12 l (27,8%).

## Izločanje

Po ocenah posameznih farmakokinetičnih parametrov amivantamaba v populacijski farmakokinetični analizi je bilo geometrično povprečje (CV%) linearnega očistka (CL) 0,266 l/dan (30,4%), geometrično povprečje (CV%) končnega razpolovnega časa v povezavi z linearnim očiščkom pa 13,7 dni (31,9%).

## Posebne populacije

### Starejši

Na podlagi starosti (21–88 let) niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki amivantamaba.

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ( $60 \leq \text{očistek kreatinina [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$ ), zmerno ( $29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ ) ali hudo okvaro ledvic ( $15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/min}$ ) klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko amivantamaba niso opazili. Podatki o uporabi pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so omejeni ( $n=1$ ), vendar ni dokazov, da bi bilo pri teh bolnikih potrebno prilagajanje odmerka. Učinek končne ledvične odpovedi ( $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ ) na farmakokinetiko amivantamaba ni znan.

### Okvara jeter

Ni verjetno, da bi spremembe v delovanju jeter vplivale na izločanje amivantamaba, ker se molekule na osnovi IgG1, kot je amivantamab, ne presnavljajo preko jeter.

Na podlagi blage [(celokupni bilirubin  $\leq$  ZMN in  $\text{AST} > \text{ZMN}$ ) ali ( $\text{ZMN} < \text{celokupni bilirubin} \leq 1,5 \times \text{ZMN}$ )] ali zmerne okvare jeter ( $1,5 \times \text{ZMN} < \text{celokupni bilirubin} \leq 3 \times \text{ZMN}$  in katera koli vrednost AST) niso opazili klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko amivantamaba. Podatki o uporabi pri bolnikih z zmerno okvaro jeter so omejeni ( $n=1$ ), vendar ni dokazov, da bi bilo pri teh bolnikih potrebno prilagajanje odmerka. Učinek hude okvare jeter (celokupni bilirubin  $> 3 \times \text{ZMN}$ ) na farmakokinetiko amivantamaba ni znan.

## Pediatrična populacija

Farmakokinetike zdravila Rybrevant pri pediatričnih bolnikih niso raziskali.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

#### Kancerogenost in mutagenost

Študije na živalih za ugotavljanje kancerogenega potenciala amivantamaba niso bile izvedene. Rutinske študije genotoksičnosti in kancerogenosti na splošno ne veljajo za biološka zdravila, saj velike beljakovine ne morejo difundirati v celice in ne morejo vstopati v interakcije z DNK ali kromosomskim materialom.

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije na živalih za oceno učinkov na razmnoževanje in razvoj ploda niso bile izvedene, vendar pa lahko amivantamab glede na mehanizem delovanja povzroči poškodbe ploda ali razvojne nepravilnosti. Kot je navedeno v literaturi, lahko zmanjšanje, ukinitve ali prekinitev signala EGFR zarodka, ploda ali matere prepreči implantacijo, povzroči izgubo zarodka v različnih fazah gestacije (zaradi učinkov na razvoj posteljice), povzroči razvojne anomalije v več organih ali zgodnjo smrt preživelih plodov. Podobno je bilo onemogočanje MET ali njegovega ligandnega hepatocitnega rastnega faktorja (HGF - hepatocyte growth factor) smrtonosno za zarodek zaradi hudih napak v razvoju posteljice, pri plodu pa so se pokazale napake v razvoju mišic v več organih. Znano je, da humani IgG1 prehaja skozi posteljico, zato pri amivantamabu obstaja možnost prenosa z matere na razvijajoči se plod.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijeva sol etilendiamintetraoetne kisline (EDTA) dihidrata  
L-histidin  
L-histidinijev klorid monohidrat  
L-metionin  
polisorbat 80 (E433)  
saharoza  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

#### Zaprta viala

3 leta

#### Po redčenju

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 10 ur pri 15 °C do 25 °C pri sobni svetlobi. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda redčenja izključuje tveganja za kontaminacijo z mikrobi. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

7 ml koncentrata v stekleni viali tipa I z elastomernim zamaškom in aluminijasto zaporko s snemljivim pokrovčkom, ki vsebuje 350 mg amivantamaba. Pakiranje z 1 vialo.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Raztopino za infundiranje pripravite v aseptičnih pogojih po naslednjih navodilih:

### Priprava

- Določite potrebni odmerek in število vial zdravila Rybrevant glede na bolnikovo izhodiščno telesno maso (glejte poglavje 4.2). Ena viala vsebuje 350 mg amivantamaba.
- Pri odmerjanju enkrat na 2 tedna bolniki <80 kg prejmejo 1050 mg, bolniki ≥80 kg pa 1400 mg enkrat na teden skupno 4 odmerke in nato vsaka 2 tedna z začetkom v 5. tednu.
- Pri odmerjanju enkrat na 3 tedne bolniki <80 kg prejmejo 1400 mg enkrat na teden skupno 4 odmerke in nato 1750 mg vsake 3 tedne z začetkom v 7. tednu, bolniki ≥80 kg pa prejmejo 1750 mg enkrat na teden skupno 4 odmerke in nato 2100 mg vsake 3 tedne z začetkom v 7. tednu.
- Preverite, da je raztopina z zdravilom Rybrevant brezbarvna do blede rumena. Če je barva raztopine spremenjena ali vsebuje vidne delce, je ne smete uporabiti.
- Iz 250-mililitrske infuzijske vrečke izvalcite in nato zavržite ustrezen volumen raztopine glukoze 50 mg/ml (5%) ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekcije, kar je enako potrebni količini raztopine zdravila Rybrevant, ki jo želite dodati (za vsako vialo zavržite 7 ml raztopine iz infuzijske vrečke). Infuzijske vrečke morajo biti izdelane iz polivinilklorida (PVC), polipropilena (PP), polietilena (PE) ali poliolefinske mešanice (PP + PE).
- Iz vsake viala, ki jo potrebujete, izvalcite 7 ml zdravila Rybrevant in ga dodajte v infuzijsko vrečko. Vsaka viala vsebuje 0,5 ml presežka, da se zagotovi zadosten volumen, ki ga je mogoče izvalčiti. Končni volumen infuzijske vrečke mora biti 250 ml. Morebiten ostanek v viali zavržite.
- Nežno obrnite vrečko, da zmešate raztopino. Ne stresajte.
- Pred aplikacijo vizualno preglejte raztopino glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Raztopine ne uporabite, če je barva spremenjena ali vsebuje vidne delce.

### Odmerjanje

- Razredčeno raztopino injicirajte z intravensko infuzijo z uporabo infuzijskega kompleta, opremljenega z regulatorjem pretoka, in z linijskim, sterilnim, apirogenim, polietersulfonskim filtrom (PES), ki minimalno veže beljakovine (velikost por 0,22 ali 0,2 mikrometra). Kompleti za aplikacijo morajo biti izdelani iz poliuretana (PU), polibutadiena (PBD), PVC, PP ali PE.
- Infuzijski komplet s filtrom je treba pred začetkom vsake infuzije zdravila Rybrevant napolniti bodisi s 5-odstotno raztopino glukoze ali z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida.
- Zdravila Rybrevant ne injicirajte sočasno v isti intravenski liniji z drugimi zdravili.
- Razredčeno raztopino je treba aplicirati v 10 urah (vključno s časom infundiranja) pri sobni temperaturi (15 °C do 25 °C) in pri sobni svetlobi.
- Zaradi pogostnosti infuzijskih reakcij pri prvem odmerku je treba amivantamab 1. in 2. teden infundirati skozi periferno veno, infundiranje preko centralne linije pa je mogoče v naslednjih tednih, ko je tveganje za infuzijske reakcije manjše. Glejte hitrosti infundiranja v poglavju 4.2.

### Odstranjevanje

To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo in vsako neporabljeno zdravilo, ki ni aplicirano v 10 urah, zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/21/1594/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 9. december 2021

Datum zadnjega podaljšanja: 11. september 2023

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy, Co. Cork  
Irska

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Nizozemska

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Rybrevant 350 mg **koncentrat** za raztopino za infundiranje  
amivantamab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala s 7 ml vsebuje 350 mg amivantamaba (50 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: etilendiamintetraocetna kislina (EDTA), L-histidin, L-histidin klorid monohidrat, L-metionin, polisorbitat 80, saharoza in voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za intravensko uporabo po redčenju.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Ne stresajte.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/21/1594/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

RYBREVANT 350 mg sterilni **koncentrat**  
amivantamab  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

7 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Rybrevent 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje amivantamab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Preden dobite to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Rybrevent in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Rybrevent
3. Kako boste prejeli zdravilo Rybrevent
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rybrevent
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Rybrevent in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Rybrevent**

Rybrevent je zdravilo proti raku. Vsebuje učinkovino „amivantamab“, ki je protitelo (vrsta beljakovine), zasnovano za prepoznavanje in pritrjevanje na določene tarče v telesu.

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo Rybrevent**

Zdravilo Rybrevent se uporablja za zdravljenje odraslih z vrsto pljučnega raka, imenovanega „nedrobnocelični rak pljuč“. Uporablja se, kadar se rak razširi na druge dele telesa in ima prisotne določene spremembe v genu, imenovanem „EGFR“.

Zdravilo Rybrevent vam zdravnik lahko predpiše:

- kot prvo zdravilo, ki ga boste prejeli za zdravljenje raka v kombinaciji z lazertinibom,
- v kombinaciji s kemoterapijo po neuspešnem predhodnem zdravljenju, ki vključuje EGFR zaviralec tirozin kinaze (TKI),
- kot prvo zdravilo, ki ga boste prejeli za zdravljenje raka v kombinaciji s kemoterapijo,
- ali če kemoterapija proti raku ne deluje več.

##### **Kako zdravilo Rybrevent deluje**

Učinkovina v zdravilu Rybrevent, amivantamab, je usmerjena na dva proteina, ki sta prisotna na rakavih celicah:

- receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) in
- faktor za mezenhimsko-epidermalni prehod (MET).

To zdravilo deluje tako, da se veže na ta dva proteina. To lahko upočasni ali ustavi rast pljučnega raka. Prav tako lahko pomaga zmanjšati velikost tumorja.

Zdravilo Rybrevent lahko prejimate v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku. Pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo teh drugih zdravil. Če imate kakršna koli vprašanja o teh zdravilih se obrnite na zdravnika.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Rybrevant**

### **Ne jemljite zdravila Rybrevant**

- če ste alergični na amivantamab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Ne uporabljajte tega zdravila, če zgoraj navedeno velja za vas. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Rybrevant se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- ste imeli vnetje pljuč (bolezen, ki jo imenujemo „intersticijska bolezen pljuč“ ali „pnevmonitis“).

### **Med jemanjem tega zdravila takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov (za več informacij glejte poglavje 4):**

- Kakršen koli neželeni učinek v času, ko vam zdravilo teče v veno.
- Nenadne težave z dihanjem, kašelj ali povišana telesna temperatura, ki lahko kažejo na vnetje pljuč. Stanje je lahko življenje ogrožujoče, zato vas mora zdravstveno osebje spremljati glede morebitnih simptomov.
- Pri sočasni uporabi z drugim zdravilom z imenom lazertinib lahko pride do življenje ogrožujočih neželenih učinkov (zaradi krvnih strdkov v venah). Zdravnik vam bo predpisal dodatna zdravila za preprečevanje krvnih strdkov med potekom zdravljenja in vas bo spremljal glede morebitnih simptomov.
- Težave s kožo. Za zmanjšanje tveganj za težave s kožo se med jemanjem tega zdravila izogibajte soncu, nosite zaščitna oblačila, nanesite kremo za sončenje in redno uporabljajte vlažilna sredstva za kožo in nohte. S temi ukrepi boste morali nadaljevati še 2 meseca po prekinitvi zdravljenja. Če se pri vas pojavijo reakcije na koži v času zdravljenja, vam bo zdravnik morda priporočil, da začnete uporabljati eno ali več sredstev za preprečevanje težav s kožo, lahko vam bo predpisal eno ali več zdravil ali pa vas bo napotil k specialistu za kožne bolezni (dermatologu).
- Težave z očmi. Če imate težave z vidom ali bolečine v očeh, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Če uporabljate kontaktne leče in imate kakršne koli nove očesne simptome, prenehajte z uporabo kontaktnih leč in o tem nemudoma obvestite zdravnika.

### **Otroci in mladostniki**

To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. To je zato, ker ni znano, ali je zdravilo pri tej starostni skupini varno in učinkovito.

### **Druga zdravila in zdravilo Rybrevant**

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### **Kontracepcija**

- Če bi lahko zanosili, morate v času zdravljenja z zdravilom Rybrevant in še 3 mesece po prekinitvi zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo.

### **Nosečnost**

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden prejmete to zdravilo.
- Obstaja možnost, da zdravilo škoduje nerojenemu otroku. Če zanosite med zdravljenjem s tem zdravilom, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Skupaj z zdravnikom bosta ocenila, ali so koristi zdravljenja s tem zdravilom večje od tveganja za vašega nerojenega otroka.

### **Dojenje**

Ni znano, ali zdravilo Rybrevant prehaja v materino mleko. Preden začnete prejemati to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom. Skupaj z zdravnikom se bosta odločila, ali je korist dojenja za vašega dojenčka večja od tveganja.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Če ste po infuziji zdravila Rybrevant utrujeni, omotični ali imate razdražene oči oziroma oslabljen vid, ne vozite in ne upravljajte strojev.

### **Zdravilo Rybrevant vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Lahko pa se zgodi, da zdravilo Rybrevant pred dajanjem zmešajo z raztopino, ki vsebuje natrij. Če ste na dieti z zmanjšano vsebnostjo soli, opozorite zdravnika.

### **Zdravilo Rybrevant vsebuje polisorbato**

To zdravilo vsebuje 0,6 mg polisorbata 80 na 1 mililiter, kar je enako 4,2 mg na 7-mililitrsko vialo. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

## **3. Kako boste prejeli zdravilo Rybrevant**

### **Koliko zdravila boste prejeli**

Zdravnik bo določil, kolikšen odmerek zdravila Rybrevant je ustrezen za vas. Odmerek tega zdravila je odvisen od vaše telesne mase na začetku zdravljenja. Zdravilo Rybrevant boste prejeli enkrat na 2 tedna ali enkrat na 3 tedne glede na režim zdravljenja, ki ga bo za vas določil zdravnik.

Priporočeni odmerek zdravila Rybrevant pri odmerjanju vsaka 2 tedna je:

- 1050 mg, če je vaša telesna masa manjša od 80 kg.
- 1400 mg, če je vaša telesna masa 80 kg ali večja.

Priporočeni odmerek zdravila Rybrevant pri odmerjanju vsake 3 tedne je:

- 1400 mg za prve 4 odmerke in 1750 mg za nadaljnje odmerke, če je vaša telesna masa manjša od 80 kg.
- 1750 mg za prve 4 odmerke in 2100 mg za nadaljnje odmerke, če je vaša telesna masa 80 kg ali večja.

### **Kako se zdravilo uporablja**

To zdravilo vam bosta dajala zdravnik ali medicinska sestra. Zdravilo vam bo počasi teklo v veno („intravenska infuzija“) več ur.

Zdravilo Rybrevant boste prejeli kot sledi:

- prve 4 tedne enkrat na teden
- nato pa enkrat na vsaka 2 tedna z začetkom v 5. tednu ali enkrat na vsake 3 tedne z začetkom v 7. tednu, dokler boste imeli koristi od zdravljenja

V prvem tednu vam bo zdravnik razdelil odmerek zdravila Rybrevant na dva dni.

### **Zdravila, ki jih boste prejeli med zdravljenjem z zdravilom Rybrevant**

Pred vsako infuzijo zdravila Rybrevant boste prejeli zdravila, ki zmanjšajo možnost pojava infuzijskih reakcij. Ta zdravila lahko vključujejo:

- zdravila za zdravljenje alergijskih reakcij (antihistaminike)
- zdravila proti vnetju (kortikosteroide)
- zdravila za zniževanje povišane telesne temperature (kot je paracetamol)

Morda boste prejeli tudi dodatna zdravila glede na morebitne simptome.

### **Če ste prejeli večji odmerek zdravila Rybrevant, kot bi smeli**

To zdravilo vam bosta dala zdravnik ali medicinska sestra. Če bi se zgodilo, da bi prejeli preveč zdravila (prevelik odmerek), kar je sicer malo verjetno, vas bo zdravnik pregledal glede pojava neželenih učinkov.

### **Če pozabite priti na infuzijo zdravila Rybrevant**

Zelo pomembno je, da pridete na vsak dogovorjen obisk. Če zamudite infuzijo zdravila, se čimprej dogovorite za nov datum.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Resni neželeni učinki**

Zdravnika ali medicinsko sestro morate takoj obvestiti, če opazite naslednje resne neželene učinke:

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- Znaki infuzijske reakcije – kot so mrzlica, zasoplost, slabost (navzea), zardevanje, nelagodje v prsih in bruhanje med dajanjem zdravila. To se lahko pojavi zlasti pri prvem odmerku. Zdravnik vam bo morda predpisal druga zdravila ali pa bo treba upočasniti ali povsem prekiniti infundiranje zdravila.
- Pri uporabi skupaj z drugim zdravilom, imenovanim ‘lazertinib’, lahko pride do pojava krvnih strdkov v venah, zlasti v pljučih ali nogah. Znaki lahko vključujejo ostro bolečino v prsih, zadihanost, pospešeno dihanje, bolečine v nogah in otekanje rok in nog.
- Težave s kožo – na primer izpuščaj (vključno z aknami), okužena koža okoli nohtov, suha koža, srbenje, bolečina in pordelost. Če se vaše težave s kožo ali nohti poslabšajo, obvestite zdravnika.

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- Težave z očmi – na primer suho oko, otekla veka, srbeče oči, težave z vidom, rast trepalnic.
- Znaki vnetja pljuč – na primer nenadno težko dihanje, kašelj ali povišana telesna temperatura. To bi lahko povzročilo trajno poškodbo („intersticijska bolezen pljuč“). Če se vam pojavi ta neželeni učinek, bo zdravnik morda končal zdravljenje z zdravilom Rybrevant.

**Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- vneta roženica (sprednji del očesa)
- vnetje v notranjosti očesa, ki lahko vpliva na vid
- življenjsko nevaren izpuščaj z mehurji in luščenjem kože po večjem delu telesa (toksična epidermalna nekroliza)

O naslednjih neželenih učinkih so poročali v kliničnih študijah z zdravilom Rybrevant v kombinaciji z lazertinibom:

### **Drugi neželeni učinki**

Obvestite zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov:

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- težave z nohti
- nizka raven beljakovin – ‘albuminov’ v krvi
- otekanje zaradi zastajanja tekočine v telesu
- rane v ustih
- zvišane koncentracije jetrnih encimov v krvi
- okvara živca, ki lahko povzroča mravljinčenje, odrevenelost, bolečine ali izgubo občutka za bolečino
- občutek velike utrujenosti
- zaprtje
- driska

- zmanjšan apetit
- nizka koncentracija kalcija v krvi
- občutek slabosti (navzea)
- mišični krči
- nizka koncentracija kalija v krvi
- omotičnost
- bolečine v mišicah
- bruhanje
- zvišana telesna temperatura
- bolečine v trebuhu

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- hemoroidi
- rdečina, oteklina, luščenje ali povečana občutljivost kože na dotik zlasti na dlane in podplatih (sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske)
- nizka koncentracija magnezija v krvi
- srbeč izpuščaj (koprivnica)

O naslednjih neželenih učinkih so poročali v kliničnih študijah pri samostojni uporabi zdravila Rybrevant:

#### **Drugi neželeni učinki**

Obvestite zdravnika, če opazite naslednje neželene učinke:

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- nizka raven beljakovin 'albuminov' v krvi
- oteklina zaradi kopičenja tekočine v telesu
- občutek velike utrujenosti
- rane v ustih
- zaprtje ali driska
- zmanjšan apetit
- zvišana koncentracija jetrnega encima 'alanin aminotransferaze' v krvi, kar je lahko znak težav z jetri
- zvišana koncentracija encima 'aspartat aminotransferaze' v krvi, kar je lahko znak težav z jetri
- omotica
- zvišana koncentracija encima 'alkalne fosfataze' v krvi
- bolečine v mišicah
- zvišana telesna temperatura
- nizka koncentracija kalcija v krvi

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bolečina v trebuhu
- nizka koncentracija kalija v krvi
- nizka koncentracija magnezija v krvi
- hemoroidi

O naslednjih neželenih učinkih so poročali v kliničnih študijah pri uporabi zdravila Rybrevant v kombinaciji s kemoterapijo:

#### **Drugi neželeni učinki**

Obvestite zdravnika, če opazite naslednje neželene učinke:

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- majhno število vrste belih krvnih celic (nevtropenija)
- majhno število 'krvnih ploščic' (celice, ki pomagajo pri strjevanju krvi)

- krvni strdki v venah
- občutek velike utrujenosti
- slabost (navzea)
- rane v ustih
- zaprtje
- oteklina zaradi kopičenja tekočine v telesu
- zmanjšan apetit
- nizka koncentracija beljakovine 'albumina' v krvi
- zvišana koncentracija jetrnega encima 'alanin aminotransferaze' v krvi, kar je lahko znak težav z jetri
- zvišana koncentracija jetrnega encima 'aspartat aminotransferaze' v krvi, kar je lahko znak težav z jetri
- bruhanje
- nizka koncentracija kalija v krvi
- driska
- zvišana telesna temperatura
- nizka koncentracija magnezija v krvi
- nizka koncentracija kalcija v krvi

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zvišana koncentracija encima 'alkalne fosfataze' v krvi
- bolečine v trebuhu
- omotica
- hemoroidi
- bolečine v mišicah

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

### **5. Shranjevanje zdravila Rybrevant**

Zdravilo Rybrevant bo shranjeno v bolnišnici ali na kliniki.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 10 ur pri 15 °C do 25 °C pri sobni svetlobi. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda redčenja izključuje tveganja za kontaminacijo z mikrobi. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Zdravstveni delavec bo zavrnil vsa zdravila, ki jih ne uporabljate več. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Rybrevant

- Učinkovina je amivantamab. En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg amivantamaba. Ena viala s 7 ml koncentrata vsebuje 350 mg amivantamaba.
- Druge sestavine so etilendiamintetraocetna kislina (EDTA), L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, L-metionin, polisorbitat 80, saharoza in voda za injekcije (glejte poglavje 2).

### Izgled zdravila Rybrevant in vsebina pakiranja

Zdravilo Rybrevant je koncentrat za raztopino za infundiranje in je brezbarvna do blede rumena tekočina. To zdravilo je na voljo v škatli, ki vsebuje 1 stekleno vialo s 7 ml koncentrata.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Proizvajalec

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@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 hf.  
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

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@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  
Janssen\_safety\_slo@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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.

### **Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena spodaj.

Raztopino za infundiranje pripravite v aseptičnih pogojih po naslednjih navodilih:

#### Priprava

- Določite potrebni odmerek in število vial zdravila Rybrevant glede na bolnikovo izhodiščno telesno maso. Ena viala zdravila Rybrevant vsebuje 350 mg amivantamaba.
- Pri odmerjanju enkrat na 2 tedna bolniki <80 kg prejmejo 1050 mg, bolniki ≥80 kg pa 1400 mg enkrat na teden skupno 4 odmerke in nato vsaka 2 tedna z začetkom v 5. tednu.
- Pri odmerjanju enkrat na 3 tedne bolniki <80 kg prejmejo 1400 mg enkrat na teden skupno 4 odmerke in nato 1750 mg vsake 3 tedne z začetkom v 7. tednu, bolniki ≥80 kg pa prejmejo 1750 mg enkrat na teden skupno 4 odmerke in nato 2100 mg vsake 3 tedne z začetkom v 7. tednu.
- Preverite, da je raztopina z zdravilom Rybrevant brezbarvna do blede rumena. Če je barva raztopine spremenjena ali vsebuje vidne delce, je ne smete uporabiti.
- Iz 250-mililitrske infuzijske vrečke izvlecite in nato zavržite ustrezen volumen raztopine glukoze 50 mg/ml (5%) ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekcije, kar je enako potrebni količini raztopine zdravila Rybrevant, ki jo želite dodati (za vsako vialo zavržite 7 ml raztopine iz infuzijske vrečke). Infuzijske vrečke morajo biti izdelane iz polivinilklorida (PVC), polipropilena (PP), polietilena (PE) ali poliolefinске mešanice (PP + PE).
- Iz vsake viala, ki jo potrebujete, izvlecite 7 ml zdravila Rybrevant in ga dodajte v infuzijsko vrečko. Vsaka viala vsebuje 0,5 ml presežka, da se zagotovi zadosten volumen, ki ga je mogoče izvleči. Končni volumen infuzijske vrečke mora biti 250 ml. Morebiten ostanek v viali zavržite.
- Nežno obrnite vrečko, da zmešate raztopino. Ne stresajte.
- Pred aplikacijo vizualno preglejte raztopino glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Raztopine ne uporabite, če je barva spremenjena ali vsebuje vidne delce.

#### Odmerjanje

- Razredčeno raztopino injicirajte z intravensko infuzijo z uporabo infuzijskega kompleta, opremljenega z regulatorjem pretoka, in z linijskim, sterilnim, apirogenim, polietersulfonskim filtrom (PES), ki veže nizkomolekularne beljakovine (velikost por 0,22 ali 0,2 mikrometra). Kompleti za aplikacijo morajo biti izdelani iz poliuretana (PU), polibutadiena (PBD), PVC, PP ali PE.
- Infuzijski komplet s filtrom **je treba** pred začetkom vsake infuzije zdravila Rybrevant napolniti bodisi s 5-odstotno raztopino glukoze ali z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida.
- Zdravila Rybrevant ne injicirajte sočasno v isti intravenski liniji z drugimi zdravili.
- Razredčeno raztopino je treba dati v 10 urah (vključno s časom infundiranja) pri sobni temperaturi (15 °C do 25 °C) in pri sobni svetlobi.
- Zaradi pogostnosti infuzijskih reakcij pri prvem odmerku je treba amivantamab 1. in 2. teden infundirati skozi periferno veno, infundiranje preko centralne linije pa je mogoče v naslednjih tednih, ko je tveganje za infuzijske reakcije manjše.

#### Odstranjevanje

To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo in vsako neporabljeno zdravilo, ki ni aplicirano v 10 urah, zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.