

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

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

## 1. NAZIV LIJEKA

Rybrevant 350 mg koncentrat za otopinu za infuziju.

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 50 mg amivantamaba.  
Jedna bočica od 7 ml sadrži 350 mg amivantamaba.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

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

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Rybrevant je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) pozitivnim na aktivirajuće insercijske mutacije u egzonu 20 gena za receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) nakon neuspješnog liječenja kemoterapijom utemeljenom na platini.

### 4.2 Doziranje i način primjene

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

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

Prije uvođenja liječenja lijekom Rybrevant potrebno je utvrditi pozitivan status insercijskih mutacija u egzonu 20 gena za EGFR primjenom validirane metode testiranja (vidjeti dio 5.1).

#### Doziranje

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

U Tablici 1 navedena je preporučena doza lijeka Rybrevant, a u Tablici 2 raspored njegove primjene (vidjeti odlomak „Brzina infuzije“ u nastavku).

**Tablica 1: Preporučena doza lijeka Rybrevant**

Tjelesna težina bolesnika (na početku liječenja*)	Preporučena doza	Broj bočica
Manje od 80 kg	1050 mg	3
80 kg ili više	1400 mg	4

\* Nije potrebno prilagođavati dozu kod naknadnih promjena tjelesne težine.

**Tablica 2: Raspored primjene lijeka Rybrevant**

Tjedni	Raspored
1. - 4. tjedan	Jedanput tjedno (ukupno 4 doze)
Od 5. tjedna nadalje	Svaka 2 tjedna počevši od 5. tjedna

Trajanje liječenja

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

Propuštena doza

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

Prilagodbe doze

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

**Tablica 3: Preporuke za smanjenja doza kod nuspojava**

Tjelesna težina (na početku liječenja)	Početna doza	Doza nakon 1. prekida kod nuspojave	Doza nakon 2. prekida kod nuspojave	3. prekid kod nuspojave
Manje od 80 kg	1050 mg	700 mg	350 mg	Prekinuti liječenje lijekom Rybrevant
80 kg ili više	1400 mg	1050 mg	700 mg	

Reakcije na infuziju

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

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

Reakcije na koži i noktima

Ako se u bolesnika javi reakcija 2. stupnja na koži ili noktima, treba uvesti potporno liječenje; ako nakon 2 tjedna ne dođe do poboljšanja, treba razmotriti smanjenje doze (vidjeti Tablicu 3). Ako se u bolesnika javi reakcija 3. stupnja na koži ili noktima, treba uvesti potporno liječenje i razmotriti privremeni prekid primjene lijeka Rybrevant dok se nuspojava ne ublaži. Nakon što se reakcija na koži ili noktima ublaži do  $\leq 2$ . stupnja, treba nastaviti liječenje lijekom Rybrevant u smanjenoj dozi. Ako se u bolesnika javi kožne reakcije 4. stupnja, liječenje lijekom Rybrevant treba trajno prekinuti (vidjeti dio 4.4).

### Intersticijska bolest pluća

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

### Preporučeni lijekovi za istodobnu primjenu

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

**Tablica 4: Raspored primjene premedikacije**

Premedikacija	Doza	Put primjene	Preporučeno vrijeme primjene prije infuzije lijeka Rybrevant
Antihistaminik*	difenhidramin (25 - 50 mg) ili ekvivalent	intravenski	15 - 30 minuta
		peroralno	30 - 60 minuta
Antipiretik*	paracetamol/acetaminofen (650 - 1000 mg)	intravenski	15 - 30 minuta
		peroralno	30 - 60 minuta
Glukokortikoid‡	deksametazon (10 mg) ili metilprednizolon (40 mg) ili ekvivalent	intravenski	45 - 60 minuta

\* Obvezno kod svih doza.

‡ Obvezno kod početne doze (1. i 2. dana 1. tjedna); neobvezno kod sljedećih doza.

### Posebne populacije

#### Pedijatrijska populacija

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

#### Starije osobe

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

#### Oštećenje funkcije bubrega

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

#### Oštećenje funkcije jetre

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

### Način primjene

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

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### Brzina infuzije

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

**Tablica 5: Brzina infuzije kod primjene lijeka Rybrevant**

Doza od 1050 mg			
Tjedan	Doza (po vrećici od 250 ml)	Početna brzina infuzije	Prilagođena brzina infuzije <sup>‡</sup>
<b>1. tjedan (podijeljena doza)</b>			
1. dan 1. tjedna	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
2. dan 1. tjedna	700 mg	50 ml/h	75 ml/h
<b>2. tjedan</b>	1050 mg	85 ml/h	
<b>Sljedeći tjedni*</b>	1050 mg	125 ml/h	
Doza od 1400 mg			
Tjedan	Doza (po vrećici od 250 ml)	Početna brzina infuzije	Prilagođena brzina infuzije <sup>‡</sup>
<b>1. tjedan (podijeljena doza)</b>			
1. dan 1. tjedna	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
2. dan 1. tjedna	1050 mg	35 ml/h	50 ml/h
<b>2. tjedan</b>	1400 mg	65 ml/h	
<b>3. tjedan</b>	1400 mg	85 ml/h	
<b>Sljedeći tjedni*</b>	1400 mg	125 ml/h	

\* Nakon 5. tjedna bolesnici primaju lijek svaka 2 tjedna.

‡ Ako nema reakcija na infuziju, početnu brzinu infuzije treba povećati nakon 2 sata (prilagođena brzina infuzije).

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

#### Sljedivost

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

#### Reakcije na infuziju

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

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

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

#### Intersticijska bolest pluća

U bolesnika liječenih amivantamabom prijavljeni su intersticijska bolest pluća (IBP) i nuspojave nalik IBP-u (npr. pneumonitis) (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih simptoma koji ukazuju na IBP/pneumonitis (npr. dispneja, kašalj, vrućica). U slučaju razvoja tih simptoma liječenje

lijekom Rybrevant treba privremeno prekinuti dok se simptomi ne istraže. U slučaju sumnje na IBP ili na nuspojave slične IBP-u treba provesti ocjenu i po potrebi uvesti odgovarajuće liječenje. U bolesnika kojima se potvrde IBP ili nuspojave slične IBP-u treba trajno prekinuti liječenje lijekom Rybrevant (vidjeti dio 4.2).

#### Reakcije na koži i noktima

U bolesnika liječenih amivantamabom zabilježeni su osip (uključujući akneiformni dermatitis), pruritus i suha koža (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba uputiti da ograniče izlaganje suncu tijekom liječenja lijekom Rybrevant i još 2 mjeseca po njegovu završetku. Preporučuje se koristiti zaštitnu odjeću i kremu za zaštitu protiv širokog spektra UVA/UVB zraka. Za suha se područja preporučuje primjena emolijentne kreme koja ne sadrži alkohol. U slučaju razvoja kožnih reakcija treba primijeniti topikalne kortikosteroide i topikalne i/ili oralne antibiotike. U slučaju događaja 3. stupnja ili događaja 2. stupnja koje bolesnik loše podnosi, treba primijeniti i sistemske antibiotike i oralne steroide. Bolesnike s teškim osipom atipičnog izgleda ili distribucije ili one kod kojih se osip ne poboljša unutar 2 tjedna treba odmah uputiti dermatologu. Ovisno o težini osipa, treba smanjiti dozu lijeka Rybrevant, privremeno prekinuti njegovu primjenu ili trajno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.2).

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

#### Poremećaji oka

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

#### Sadržaj natrija

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

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

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

#### Cjepiva

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

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

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

#### Trudnoća

Nema podataka prikupljenih u ljudi na temelju kojih bi se mogao ocijeniti rizik primjene amivantamaba tijekom trudnoće. Nisu provedena ispitivanja utjecaja na reprodukciju u životinja na temelju kojih bi se utvrdili rizici povezani s lijekom. Primjena molekula koje inhibiraju EGFR i MET u gravidnih životinja povećala je incidenciju poremećaja embriofetalnog razvoja, smrtnost embrija i stopu pobačaja. Stoga bi s obzirom na mehanizam djelovanja i nalaze iz životinjskih modela

amivantamab mogao naškoditi plodu kad se primjenjuje u trudnica. Amivantamab se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako se smatra da dobiti liječenja za ženu nadmašuje mogući rizik za plod. Ako bolesnica zatrudni dok prima ovaj lijek, treba je upozoriti na mogući rizik za plod (vidjeti dio 5.3).

#### Dojenje

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

#### Plodnost

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

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

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

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

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

#### Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 6 sažeto su prikazane nuspojave lijeka koje su se javile u bolesnika liječenih amivantamabom.

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

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

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

---

#### **Tablica 6: Nuspojave u bolesnika koji su primali amivantamab**

Klasifikacija organskih sustava Nuspojava	Kategorija učestalosti	Bilo koji stupanj (%)	Stupanj 3-4 (%)
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>			
hipoalbuminemija <sup>a</sup> (vidjeti dio 5.1)	Vrlo često	31	2*
smanjen tek		16	0,5*
hipokalcijemija		10	0,3*
hipokalijemija	Često	9	2
hipomagnezijemija		8	0
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>			
Omaglica <sup>b</sup>	Vrlo često	13	0,3*
<b>Poremećaji oka</b>			
poremećaj vida <sup>c</sup>	Često	3	0
rast trepavica <sup>d</sup>		1	0
drugi poremećaji oka <sup>e</sup>		6	0
keratitis	Manje često	0,5	0
uveitis		0,3	0
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>			
intersticijska bolest pluća <sup>f</sup>	Često	3	0,5*
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>			
proljevanje	Vrlo često	11	2*
stomatitis <sup>g</sup>		24	0,5*
mučnina		23	0,5*
konstipacija		23	0
povraćanje		12	0,5*
bol u abdomenu <sup>h</sup>		Često	9
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			
povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	Vrlo često	15	2
povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze		13	1
povišene vrijednosti alkalne fosfataze		12	0,5*
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			
osip <sup>i</sup>	Vrlo često	76	3*
toksični učinci na nokte <sup>j</sup>		47	2*
suha koža <sup>k</sup>		19	0
pruritus		18	0
toksična epidermalna nekroliza	Manje često	0,3	0,3*
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>			
mialgija	Vrlo često	11	0,3*
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>			
edem <sup>l</sup>	Vrlo često	26	0,8*
umor <sup>m</sup>		26	0,8*
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>			
reakcija na infuziju	Vrlo često	67	2



- 
- \* Samo događaji stupnja 3
  - a Hipoalbuminemija: snižene vrijednosti albumina u krvi, hipoalbuminemija
  - b Omaglica: omaglica, omaglica pri naporu, vrtoglavica
  - c Poremećaj vida: zamagljen vid, smanjena oštrina vida, poremećaj vida
  - d Rast trepavica: rast trepavica, trihomegalija
  - e Drugi poremećaji oka: blefaritis, hiperemija očne spojnice, nadražnost rožnice, suhoća oka, episkleritis, poremećaj oka, svrbež oka, neinfektivni konjunktivitis, hiperemija oka
  - f Intersticijska bolest pluća: intersticijska bolest pluća, pneumonitis
  - g Stomatitis: afte, heilitis, glositis, ulceracija usana, ulceracija usta, upala sluznice, stomatitis
  - h Bol u abdomenu: nelagoda u abdomenu, bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, nelagoda u epigastriju, bol u probavnom sustavu
  - i Osip: akne, dermatitis, akneiformni dermatitis, eritem, multiformni eritem, folikulitis, impetigo, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, perinealni osip, perioralni dermatitis, pustula, osip, eritemski osip, makularni osip, makulo-papularni osip, papularni osip, pruritički osip, pustularni osip, vezikularni osip, ljuštenje kože, kožne lezije
  - j Toksični učinci na nokte: urastanje nokta, infekcija ležišta nokta, fisura kutikule, poremećaj nokta, brazdanje nokta, onihoklazija, oniholiza, paronihija
  - k Suha koža: suha koža, ekcem, asteatotski ekcem, kožne fisure, kseroderma
  - l Edem: edem oka, edem vjeđe, edem lica, generalizirani edem, lokalizirani edem, edem, periferni edem, periorbitalni edem, periorbitalno oticanje, periferno oticanje, oticanje lica
  - m Umor: astenija, umor

## Opis odabranih nuspojava

### Reakcije na infuziju

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

### Intersticijska bolest pluća

Kod primjene amivantamaba, ali i drugih inhibitora EGFR-a, prijavljene su intersticijska bolest pluća ili nuspojave nalik IBP-u. Intersticijska bolest pluća ili pneumonitis prijavljeni su u 2,6% bolesnika. Bolesnici koji su u anamnezi imali IBP, IBP izazvan lijekovima, radijacijski pneumonitis koji je zahtijevao liječenje steroidima ili bilo koji dokaz klinički aktivnog IBP-a nisu mogli sudjelovati u kliničkom ispitivanju (vidjeti dio 4.4).

### Reakcije na koži i noktima

U 76% bolesnika liječenih amivantamabom zabilježeni su osip (uključujući akneiformni dermatitis), pruritus i suha koža. U većini je slučajeva osip bio 1. ili 2. stupnja težine, a u 3% bolesnika zabilježeni su događaji 3. stupnja. U 0,3% bolesnika javio se osip koji je doveo do prekida liječenja amivantamabom. Osip se obično javljao unutar prva 4 tjedna liječenja, a medijan vremena do njegova nastupa iznosio je 14 dana. U bolesnika liječenih amivantamabom zabilježena je toksičnost za nokte. U većini je slučajeva toksičnost za nokte bila 1. ili 2. stupnja težine, a u 1,8% bolesnika zabilježeni su događaji 3. stupnja (vidjeti dio 4.4).

### Poremećaji oka

U 9% bolesnika liječenih amivantamabom zabilježeni su poremećaji oka, uključujući keratitis (0,5%). Druge prijavljene nuspojave uključivale su rast trepavica, poremećaj vida i druge poremećaje oka. Svi su događaji bili 1. - 2. stupnja težine (vidjeti dio 4.4).

## Druge posebne populacije

### Starije osobe

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

### Imunogenost

Kao i svi terapijski proteini, ovaj lijek može imati imunogene učinke. U kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om koji su primali amivantamab, 3 (0,9%) od 347 bolesnika pogodnih za ocjenu bila su pozitivna na protutijela protiv amivantamaba. Nisu utvrđeni dokazi promijenjenog profila farmakokinetike, djelotvornosti ni sigurnosti zbog protutijela na amivantamab.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

U kliničkom ispitivanju u kojem su bolesnici intravenski primali do 1750 mg lijeka nije utvrđena maksimalna podnošljiva doza. Nema poznatog specifičnog protutijeka za predoziranje amivantamabom. U slučaju predoziranja potrebno je prekinuti liječenje lijekom Rybrevant, nadzirati bolesnika zbog mogućih znakova ili simptoma štetnih događaja i odmah uvesti odgovarajuće opće potporne mjere dok se klinička toksičnost ne ublaži ili ne povuče.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

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

#### Mehanizam djelovanja

Amivantamab je potpuno ljudsko bispecifično IgG1 protutijelo protiv EGFR-a i MET-a s niskim udjelom fukoze, koje usmjerava aktivnost imunskih stanica i ciljano djeluje na tumore s aktivirajućim insercijskim mutacijama u egzonu 20 gena za EGFR. Amivantamab se vezuje za izvanstanične domene EGFR-a i MET-a.

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

#### Farmakodinamički učinci

##### Albumin

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

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

CHRYSLIS je multicentrično, otvoreno, multikohortno ispitivanje provedeno radi ocjene sigurnosti i djelotvornosti lijeka Rybrevant u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om. Djelotvornost lijeka ocjenjivala se u 114 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om pozitivnim na insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR kojima je bolest uznapredovala tijekom ili nakon kemoterapije utemeljene na platini, a koji su bili praćeni tijekom medijana od 12,5 mjeseci. Uzorci tumorskog tkiva (93%) i/ili plazme (10%) za sve su bolesnike bili ispitani lokalno kako bi se odredio status insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR utvrđene sekvenciranjem nove generacije u 46% bolesnika ili lančanom reakcijom polimerazom (PCR) u 41%

bolesnika; za 4% bolesnika metoda ispitivanja nije bila prijavljena. Bolesnici s neliječenim metastazama na mozgu ili oni koji su imali IBP koja je zahtijevala produljeno liječenje steroidima ili drugim imunosupresivnim lijekovima unatrag 2 godine nisu bili pogodni za uključivanje u ispitivanje. Rybrevant se primjenjivao intravenski u dozi od 1050 mg u bolesnika tjelesne težine < 80 kg odnosno 1400 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 80 kg jedanput tjedno tijekom 4 tjedna, a zatim svaka 2 tjedna, počevši od 5. tjedna pa do gubitka kliničke koristi ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) prema ocjeni ispitivača, koja se definirala kao potvrđen potpuni ili djelomični odgovor na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST). Osim toga, primarnu mjeru ishoda ocjenjivalo je i zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo (engl. *blinded independent central review*, BICR). Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su trajanje odgovora.

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

Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 7.

**Tablica 7: Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja CHRYSALIS**

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

CI = interval pouzdanosti

<sup>a</sup> Potvrđen odgovor

<sup>b</sup> Rezultati za ORR i trajanje odgovora prema ocjeni ispitivača bili su u skladu s onima prema ocjeni BICR-a; ORR prema ocjeni BICR-a iznosio je 43% (34%, 53%), pri čemu je stopa potpunog odgovora iznosila 3%, a stopa djelomičnog odgovora 40%, medijan trajanja odgovora prema ocjeni BICR-a iznosio je 10,8 mjeseci (95% CI: 6,9; 15,0), dok je udio bolesnika s trajanjem odgovora ≥ 6 mjeseci prema ocjeni BICR-a iznosio 55%.

<sup>c</sup> Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru.

Protutumorska aktivnost opažena je kod svih ispitivanih podvrsta mutacija.

#### Starije osobe

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

#### Pedijatrijska populacija

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

#### Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Površina ispod krivulje koncentracije amivantamaba kroz vrijeme ( $AUC_{1 \text{ tjedan}}$ ) povećava se proporcionalno dozi u rasponu doza od 350 do 1750 mg.

Nakon primjene lijeka Rybrevant u preporučenoj dozi i prema preporučenom rasporedu, srednja serumska vrijednost  $AUC_{1 \text{ tjedan}}$  bila je približno 2,9 puta veća nakon 5. doze kod primjene jedanput tjedno nego nakon prve doze.

Stanje dinamičke ravnoteže dosegnuto je nakon približno 2 mjeseca primjene svaka 2 tjedna (do 9. infuzije) u dozi od 1050 mg, a srednja vrijednost  $AUC_{1 \text{ tjedan}}$  u serumu bila je otprilike 2,4 puta veća u stanju dinamičke ravnoteže u usporedbi s prvom dozom.

### Distribucija

Nakon primjene preporučene doze lijeka Rybrevant srednja geometrijska vrijednost (CV%) ukupnog volumena distribucije amivantamaba, temeljeno na procjenama populacijskih farmakokinetičkih parametara, iznosila je 5,37 (21%) l.

### Eliminacija

Klirens amivantamaba veći je kod nižih doza (< 350 mg), ali je linearan unutar kliničkog raspona doza. Procijenjena geometrijska srednja vrijednost linearnog klirensa iznosila je 225 (25%) ml na dan, temeljeno na populacijskom farmakokinetičkom modeliranju. Nakon primjene preporučene doze lijeka Rybrevant u monoterapiji, geometrijska srednja vrijednost (CV%) terminalnog poluvijeka povezanog s linearnim klirensom, izvedena temeljem procjena populacijskih farmakokinetičkih parametara, iznosila je 15,7 (26%) dana.

### Posebne populacije

#### Starije osobe

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici amivantamaba s obzirom na dob (32 - 87 godina).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Nije opažen klinički značajan učinak na farmakokinetiku amivantamaba u bolesnika s blagim (klirens kreatinina  $[CrCl] \geq 60$  i  $< 90$  ml/min) i onih s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije ( $CrCl \geq 29$  i  $< 60$  ml/min). Učinak teškog oštećenja bubrežne funkcije ( $CrCl \geq 15$  i  $< 29$  ml/min) na farmakokinetiku amivantamaba nije poznat.

#### Oštećenje funkcije jetre

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

Nije opažen klinički značajan učinak na farmakokinetiku amivantamaba kod blagog oštećenja jetrene funkcije (ukupni bilirubin  $\leq$  gornja granica normale [GGN] i AST  $>$  GGN ili ukupni bilirubin  $>$  GGN i  $\leq 1,5$  x GGN). Utjecaj umjerenog (ukupni bilirubin 1,5 - 3 x GGN) i teškog oštećenja jetrene funkcije (ukupni bilirubin  $>$  3 x GGN) na farmakokinetiku amivantamaba nije poznat.

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika lijeka Rybrevant nije se ispitivala u pedijatrijskih bolesnika.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

### Kancerogenost i mutagenost

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

### Reproduktivna toksičnost

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

etilendiaminotetraacetatna kiselina (EDTA) dinatrijeva sol dihidrat  
L-histidin  
L-histidinklorid hidrat  
L-metionin  
polisorbat 80 (E433)  
saharoza  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena bočica  
3 godine

### Nakon razrjeđivanja

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

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

### Priprema

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

### Primjena

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

### Zbrinjavanje

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

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/21/1594/001

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

Datum prvog odobrenja: 09. prosinca 2021.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. rujna 2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

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

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**



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

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy, Co. Cork  
Irska

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

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

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

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

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

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

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

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

**E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Kako bi dalje potvrdio djelotvornost i sigurnost amivantamaba u liječenju odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica pozitivnim na aktivirajuće insercijske mutacije u egzonu 20 gena za receptor epidermalnog faktora rasta, nositelj odobrenja treba podnijeti rezultate ispitivanja 61186372NSC3001, randomiziranog otvorenog ispitivanja faze 3 koje uspoređuje amivantamab u kombinaciji s liječenjem karboplatinom-pemetreksedom naspram samo karboplatina-pemetrekseda, u prvoj liniji liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica pozitivnim na aktivirajuće insercijske mutacije u egzonu 20 gena za receptor epidermalnog faktora rasta.	31/03/2024

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

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

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rybrevant 350 mg koncentrat za otopinu za infuziju  
amivantamab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

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

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju  
1 bočica

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

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ne tresti.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

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

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

EU/1/21/1594/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

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

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

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

PC  
SN  
NN

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

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

Rybrevant 350 mg sterilni koncentrat  
amivantamab  
i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

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

7 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Rybrevant 350 mg koncentrat za otopinu za infuziju amivantamab

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

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

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

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Rybrevant i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Rybrevant
3. Kako se Rybrevant primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rybrevant
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

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

##### Što je Rybrevant

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

##### Za što se Rybrevant koristi

Rybrevant se koristi za liječenje odraslih osoba oboljelih od jedne vrste raka pluća koji se zove rak pluća nemalih stanica. Primjenjuje se kad se rak proširio na druge dijelove tijela i sadrži određene promjene (inercijske mutacije u egzonu 20) u genu koji se zove *EGFR*.

##### Kako Rybrevant djeluje

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

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

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

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

##### Nemojte primiti Rybrevant

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

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

##### Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru prije nego primite Rybrevant:

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

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

- bilo kakvu nuspojavu dok primete lijek u venu
- iznenadnu pojavu otežanog disanja, kašlja ili vrućice, koji mogu ukazivati na upalu pluća
- kožne tegobe. Da biste smanjili rizik od kožnih tegoba, izbjegavajte sunce, nosite zaštitnu odjeću, koristite kremu za zaštitu od sunca i redovito nanosite hidratantnu kremu na kožu i nokte dok primete ovaj lijek. To morate nastaviti činiti još 2 mjeseca nakon završetka liječenja.
- očne tegobe. Ako imate poteškoća s vidom ili osjećate bol u oku, odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri. Ako nosite kontaktne leće i primijetite bilo kakve nove očne simptome, prestanite koristiti kontaktne leće i odmah se obratite liječniku.

**Djeca i adolescenti**

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

**Drugi lijekovi i Rybrevant**

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

**Kontracepcija**

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

**Trudnoća**

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

**Dojenje**

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

**Upravljanje vozilima i strojevima**

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

**Rybrevant sadrži natrij**

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

**3. Kako se Rybrevant primjenjuje**

**Koliko ćete lijeka primiti**

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

Preporučena doza lijeka Rybrevant iznosi:

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

**Kako se lijek primjenjuje**

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

Rybrevant se primjenjuje na sljedeći način:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **4. Moguće nuspojave**

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

#### **Ozbiljne nuspojave**

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

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

- **znakovi reakcije na infuziju** - kao što su zimica, nedostatak zraka, mučnina, navale crvenila, nelagoda u prsnoj koži i povraćanje dok primete lijek. Ti se znakovi mogu javiti naročito kod primjene prve doze. Liječnik će Vam možda dati još neke lijekove odnosno smanjiti brzinu infuzije ili prekinuti njezinu primjenu.
- **kožne tegobe** - kao što su osip (uključujući akne), infekcija kože oko noktiju, suha koža, svrbež, bol i crvenilo. Obavijestite svog liječnika ako se tegobe s kožom ili noktima pogoršaju.

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

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

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

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

## Ostale nuspojave

Recite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

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

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

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

- bol u trbuhu
- niska razina kalija u krvi
- niska razina magnezija u krvi

## Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Rybrevant

Rybrevant će se čuvati u bolnici ili klinici.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

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

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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Rybrevant sadrži

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

### Kako Rybrevant izgleda i sadržaj pakiranja

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

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

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

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

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Deutschland

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
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 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 Λτδ  
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  
medinfo@its.jnj.com

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”.

To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

**Ostali izvori informacija**

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

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

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

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

#### Priprema

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

#### Primjena

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

#### Zbrinjavanje

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