

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

### **1. IME LEKA**

Rybrewant<sup>®</sup>, 350 mg/7 mL, koncentrat za rastvor za infuziju  
INN: amivantamab

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedan mililitar koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 50 mg amivantamaba.  
Jedna bočica sa 7 mL koncentrata sadrži 350 mg amivantamaba.

Amivantamab je potpuno humano bispecifično antitelo bazirano na imunoglobulinu G1 (IgG1) koje ciljano deluje na receptore epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor*, EGF) i receptor mezenhimsko epitelijalne tranzicije (engl. *mesenchymal-epidermal transition*, MET), a proizvodi se u ćelijskoj liniji sisara (jajnik kineskog hrčka [CHO]) korišćenjem tehnologije rekombinacije DNK.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Rastvor je bezbojan do bleožut, sa pH 5,7 i osmolalnošću od približno 310 mOsm/kg.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Rybrewant je kao monoterapija indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom pluća (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) pozitivnim na insercijske mutacije u Egzonu 20 gena za receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) posle neuspešnog lečenja hemoterapijom na bazi platine.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Lečenje lekom Rybrewant treba da započne i nadzire lekar sa iskustvom u primeni lekova za lečenje karcinoma.

Lek Rybrewant treba da primenjuje zdravstveni radnik koji raspolaže odgovarajućom medicinskom potporom za zbrinjavanje reakcija povezanih sa infuzijom (IRR), ukoliko se pojave.

Pre započinjanja terapije lekom Rybrewant, mora se utvrditi pozitivan status insercijskih mutacija u egzonu 20 gena za EGFR korišćenjem potvrđene metode testiranja (videti odeljak 5.1).

#### Doziranje

Da bi se smanjio rizik od reakcija na infuziju kod primene leka Rybrewant, potrebno je primeniti premedikaciju (videti dole "Prilagođavanja doze" i "Preporučeni lekovi za istovremenu primenu").

Preporučena doza leka Rybrevant navedena je na Tabeli 1, a raspored doziranja prikazana je u Tabeli 2 (videti u nastavku “Brzine infuzije”).

**Tabela 1: Preporučena doza leka Rybrevant**

Telesna masa pacijenta (na početku lečenja*)	Preporučena doza	Broj bočica
Manje od 80 kg	1050 mg	3
80 kg ili više	1400 mg	4

\* Podešavanje doze nije potrebno u slučaju naknadnih promena telesne mase

**Tabela 2: Raspored doziranja za lek Rybrevant**

Nedelje	Raspored
Od 1. do 4. nedelje	Jednom nedeljno (ukupno 4 doze)
Od 5. nedelje nadalje	Na svake 2 nedelje počevši od 5. nedelje

#### Trajanje terapije

Preporučuje se da pacijenti budu na terapiji lekom Rybrevant do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

#### Propuštena doza

Ako se propusti planirana doza, treba je dati što je moguće pre, i u skladu sa tim prilagoditi vreme primene narednih doza održavajući interval između doza.

#### Prilagođavanja doza

U slučaju pojave neželjenih reakcija gradusa 3 i 4, primenu leka treba privremeno prekinuti sve dok se neželjene reakcije ne ublaže na  $\text{gradus} \leq 1$  ili na početnu vrednost. Ako ovaj prekid traje 7 dana ili kraće, lečenje nastaviti sa istom dozom. Ako prekid traje duže od 7 dana, preporučuje se da se lečenje nastavi sa smanjenom dozom kako je prikazano na Tabeli 3. Videti i specifične preporuke za prilagođavanje doze kod specifičnih neželjenih reakcija u dole navedenoj Tabeli 3.

**Tabela 3: Preporuke za prilagođavanje doze zbog neželjenih reakcija**

Telesna masa (na početku)	Početna doza	Prva korekcija doze	Druga korekcija doze	Treća korekcija doze
Manje od 80 kg	1050 mg	700 mg	350 mg	Obustaviti lečenje lekom Rybrevant
80 kg i više	1400 mg	1050 mg	700 mg	

#### *Reakcije povezane sa infuzijom (engl. Infusion-related reactions, IRR)*

Infuziju prekinuti na prvi znak pojave reakcija na infuziju (IRR). U skladu sa kliničkim indikacijama, potrebno je primeniti dodatne suportivne lekove (npr., dodatne glukokortikoide, antihistaminik, antipiretike i antiemetike) (videti odeljak 4.4).

- Gradus 1-3 (blage do umerene): Nakon povlačenja simptoma, infuziju treba nastaviti brzinom 50% manjom od prethodne. Ako nema dodatnih simptoma, brzina se može povećati do preporučene brzine infuzije (videti Tabelu 5). Lekove koji se primenjuju istovremeno, treba primeniti sa sledećom dozom (videti Tabelu 4).
- Rekurentna pojava neželjenih reakcija gradusa 3 ili gradusa 4 (opasne po život): Trajno obustaviti lečenje lekom Rybrevant.

#### *Reakcije na koži i noktima*

Ako se kod pacijenta razvije reakcija na koži ili noktima Gradusa 2, potrebno je uvesti suportivno lečenje; ako nakon 2 nedelje ne dođe do poboljšanja, potrebno je razmotriti smanjenje doze (videti Tabelu 3). Ako se kod pacijenta razvije reakcija na koži ili noktima gradusa 3, potrebno je uvesti

suportivno lečenje, i razmotriti prekid primene leka Rybrevant dok se neželjena reakcija ne povuče. Kada se ublaže reakcije na koži i noktima do gradusa  $\leq 2$ , nastaviti lečenje lekom u smanjenoj dozi. Ako se kod pacijenta javi reakcija na koži gradusa 4 (uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN)), trajno obustaviti lečenje lekom Rybrevant (videti odeljak 4.4).

#### Intersticijalna bolest pluća

Ako se kod pacijenta javi intersticijalna bolest pluća (engl. *interstitial lung disease*, ILD) ili neželjene reakcije koje liče na ILD (npr., pneumonitis), trajno obustaviti lečenje lekom Rybrevant (videti odeljak 4.4).

#### Preporučeni lekovi za istovremenu primenu

Pre infuzije (prva nedelja, 1. i 2. dan), potrebno je primeniti antihistaminike, antipiretike i glukokortikoide kako bi se smanjio rizik za pojavu reakcija na infuziju (IRR) (videti Tabelu 4). Pre sledećih doza, potrebno je primeniti antihistaminike i antipiretike. Antiemetike treba davati po potrebi.

**Tabela 4: Shema doziranja premedikacije**

<b>Premedikacija</b>	<b>Doza</b>	<b>Način primene</b>	<b>Preporučeni period u kome lek treba primeniti pre infuzije leka Rybrevant</b>
<b>Antihistaminik*</b>	Difenhidramin (25 do 50 mg) ili ekvivalent	Intravenski	15 do 30 minuta
		Oralno	30 do 60 minuta
<b>Antipiretik*</b>	Paracetamol/Acetaminofen (650 do 1000 mg)	Intravenski	15 do 30 minuta
		Oralno	30 do 60 minuta
<b>Glukokortikoid‡</b>	Deksametazon (10 mg) ili Metilprednizolon (40 mg) ili ekvivalent	Intravenski	45 to 60 minuta

\* Potrebno za sve doze.

‡ Potrebno za početnu dozu (prva nedelja, 1. i 2. dan); opciono za naredne doze.

#### Posebne populacije

##### Pedijatrijska populacija

Ne postoji odgovarajuća upotreba amivantamaba u pedijatrijskoj populaciji za lečenje nemikrocelularnog karcinoma pluća.

##### Pacijenti starijeg životnog doba

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.8, odeljak 5.1, i odeljak 5.2).

##### Oštećenje funkcije bubrega

Nisu sprovedena formalna ispitivanja amivantamaba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Na osnovu populacionih farmakokinetičkih (PK) analiza, nije potrebno prilagođavanje doza kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Potreban je oprez kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega jer amivantamab nije ispitivan u ovoj populaciji pacijenata (videti odeljak 5.2). Ako se započne sa lečenjem, kod pacijenata treba pratiti javljanje neželjenih reakcija i prilagoditi dozu prema gore navedenim preporukama.

##### Oštećenje funkcije jetre

Nisu sprovedena formalna ispitivanja amivantamaba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Na osnovu populacionih farmakokinetičkih (PK) analiza, nije potrebno podešavanje doza kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Potreban je oprez kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre jer amivantamab nije ispitivan u ovoj populaciji pacijenata (videti odeljak 5.2).

Ako se započne sa lečenjem, pacijente treba pratiti za javljanje neželjenih reakcija i prilagoditi dozu prema gore navedenim preporukama.

#### Način primene

Lek Rybrevant je namenjen za intravensku primenu. Daje se u vidu intravenske infuzije nakon razblaživanja i sterilnim rastvorom glukoze od 5% ili nakon razblaživanja rastvorom natrijum-hlorida za injekcije u koncentraciji od 9 mg/mL (0,9%). Lek Rybrevant se mora primeniti kroz infuzioni set sa ugrađenim filterom (engl. *in-line*).

Pre primene, pročitajte uputstvo za razblaživanje ovog leka, videti odeljak 6.6.

#### Brzine infuzije

Nakon razblaživanja, infuziju treba primeniti brzinom infuzije, prikazanom u Tabeli 5 u nastavku. Usled učestalosti reakcija na infuziju kod primene prve doze leka, amivantamab treba primeniti infuzijom u perifernu venu u 1. i 2. nedelji; u sledećim nedeljama, kad je rizik od reakcija na infuziju manji, infuzija se može primeniti centralnom linijom (videti odeljak 6.6). Preporučuje se da se prva doza pripremi neposredno pred samu primenu kako bi se maksimalno povećala verovatnoća primene cele infuzije u slučaju pojave reakcije na infuziju.

**Tabela 5: Brzina infuzije za primenu leka Rybrevant**

<b>Doza od 1050 mg</b>			
<b>Nedelja</b>	<b>Doza (po kesi od 250 mL)</b>	<b>Početna brzina infuzije</b>	<b>Brzina narednih infuzija<sup>‡</sup></b>
<b>1. nedelja (podeljene doze infuzije)</b>			
1. nedelja 1. dan	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
1. nedelja 2. dan	700 mg	50 mL/h	75 mL/h
<b>2. nedelja</b>	1050 mg	85 mL/h	
<b>Naredne nedelje*</b>	1050 mg	125 mL/h	
<b>Doza od 1400 mg</b>			
<b>Nedelja</b>	<b>Doza (po kesi od 250 mL)</b>	<b>Početna brzina infuzije</b>	<b>Brzina narednih infuzija<sup>‡</sup></b>
<b>1. nedelja (podeljene doze infuzije)</b>			
1. nedelja 1. dan	350 mg	50 mL/h	75 mL/h
1. nedelja 2. dan	1050 mg	35 mL/h	50 mL/h
<b>2. nedelja</b>	1400 mg	65 mL/h	
<b>3. nedelja</b>	1400 mg	85 mL/h	
<b>Naredne nedelje*</b>	1400 mg	125 mL/h	

\* Posle 5. nedelje pacijentima se lek daje svake druge nedelje.

‡ Povećanje početne brzine infuzije do naredne brzine infuzije posle 2 sata ako nema reakcija na infuziju.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu/supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

##### Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog leka se mora tačno evidentirati (ili navesti) u kartonu pacijenta.

##### Reakcije povezane sa infuzijom

Kod pacijenata lečenih amivantamabom, često su se javljale reakcije povezane sa infuzijom (videti odeljak 4.8).

Da bi se smanjio rizik od reakcija povezanih sa infuzijom, pre inicijalne infuzije (1. nedelja), potrebno je primeniti antihistaminike, antipiretike i glukokortikoide. Za naredne doze, potrebno je dati antihistaminike i antipiretike. Prvu infuziju treba podeliti u dve doze i primeniti 1. i 2. dana 1. nedelje.

Pacijente treba lečiti u uslovima u kojima postoji odgovarajuća medicinska podrška za lečenje reakcija na infuziju. Na prvi znak pojave ovih reakcija bilo koje težine potrebno je prekinuti infuziju i u skladu sa kliničkim indikacijama primeniti lekove koji se daju nakon infuzije. Nakon povlačenja simptoma, infuziju treba nastaviti brzinom 50% manjom od prethodne. U slučaju ponovnih pojava reakcija na infuziju gradusa 3 ili 4, lečenje lekom Rybrevant treba trajno obustaviti (videti odeljak 4.2).

##### Intersticijalna bolest pluća

Intersticijalna bolest pluća (ILD) ili neželjene reakcije koje liče na ILD (npr., pneumonitis) zabeležene su kod pacijenata lečenih amivantamabom (videti odeljak 4.8). Pacijente treba pratiti radi uočavanja simptoma koji ukazuju na ILD/pneumonitis (npr., dispneja, kašalj, groznica (povišena telesna temperatura)). Ako se razviju simptomi, terapiju lekom Rybrevant treba privremeno obustaviti dok se ne ispitaju ovi simptomi. U slučaju sumnje na ILD, treba proceniti i po potrebi uvesti odgovarajuću terapiju. Lek Rybrevant treba trajno obustaviti kod pacijenata kod kojih se potvrdi ILD (videti odeljak 4.2).

##### Reakcije na koži i noktima

Kod pacijenata lečenih amivantamabom, zabeleženi su osip (uključujući i akneiformni dermatitis), pruritus i suva koža (videti odeljak 4.8). Pacijente treba savetovati da ograniče izlaganje suncu tokom terapije lekom Rybrevant i još 2 meseca nakon završetka terapije. Savetuje se zaštitna odeća i upotreba preparata sa širokim spektrom zaštite od UVA/UVB zraka. Za suve delove kože preporučuje se primena emolijentnih krema koje ne sadrže alkohol. U slučaju pojave reakcija na koži, treba primeniti topikalne kortikosteroide i topikalne i/ili oralne antibiotike. Za događaje gradusa 3 ili gradusa 2 koje pacijent loše podnosi, potrebno je primeniti sistemske antibiotike i oralne steroide. Pacijente sa teškim osipom atipičnog izgleda ili distribucije, ili kod kojih ne dolazi do poboljšanja unutar 2 nedelje, treba odmah uputiti dermatologu. Lek Rybrevant treba primenjivati u smanjenoj dozi, privremeno ili trajno obustaviti zavisno od težine ovih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.2).

Zabeležena je i pojava toksične epidermalne nekrolize (TEN). Terapiju ovim lekom treba trajno obustaviti ako se potvrdi TEN.

##### Poremećaji oka

Kod pacijenata lečenih amivantamabom, uočeni su poremećaji oka, uključujući keratitis (videti odeljak 4.8). Pacijente kod kojih dođe do pogoršanja simptoma vezanih za oči, treba odmah uputiti oftalmologu i treba obustaviti upotrebu kontaktnih sočiva do procene simptoma. Za prilagođavanje doze u slučajevima poremećaja oka gradusa 3 ili 4, videti odeljak 4.2.

##### Sadržaj natrijuma

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tako da je suštinski "bez natrijuma". Ovaj lek se može razblaživati u 0,9% (9 mg/mL) rastvoru natrijum hlorida za infuziju. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata na ishrani sa kontrolisanim sadržajem natrijuma (videti odeljak 6.6).

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija sa drugim lekovima. Budući da je amivantamab IgG1 monoklonsko antitelo, malo je verovatno da su renalna ekskrecija i metabolizam posredovan enzimima jetre glavni putevi eliminacije nepromenjenog amivantamaba. Prema tome, ne očekuje se da varijacije enzima za metabolizam leka utiču na eliminaciju amivantamaba. Zbog velikog afiniteta za jedinstveni epitop na EGFR i MET, ne očekuje se da amivantamab menja enzime koji metabolišu lek.

##### Vakcine

Nema kliničkih podataka o efikasnosti i bezbednosti vakcinacija kod pacijenata koji primaju amivantamab. Izbegavati primenu živih ili oslabljenih vakcina dok su pacijenti na terapiji amivantamabom.

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

##### Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasnu kontracepciju za vreme i još 3 meseca posle prekida terapije amivantamabom.

##### Trudnoća

Nema podataka prikupljenih od ljudi kojima bi se se procenili rizici od primene amivantamaba tokom trudnoće. Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na reprodukciju kod životinja na osnovu kojih bi se utvrdili rizici povezani sa lekom. Primena molekula koji inhibiraju EGFR i MET na skotnim životinjama dovela je do povećane incidence poremećaja embrio-fetalnog razvoja, smrti embriona i pobačaja. Prema tome, sa obzirom na mehanizam dejstva i nalaza na životinjskim modelima, amivantamab bi mogao da naškodi fetusu kada se primenjuje kod trudnica. Amivantamab ne treba primenjivati tokom trudnoće, izuzev u slučaju ako se smatra da korist lečenja majke prevazilazi mogući rizik po plod. Ako pacijentkinja zatrudni dok prima ovaj lek, treba je upozoriti na mogući rizik za plod (videti odeljak 5.3).

##### Dojenje

Nije poznato da li se amivantamab izlučuje u majčino mleko. Zna se da se humani IgGs izlučuje u majčino mleko tokom prvih nekoliko dana po porođaju, ali se ubrzo nakon toga koncentracije smanjuju na male vrednosti. Rizik po dojeno dete se ne može isključiti tokom ovog kratkog perioda neposredno po rođenju, iako je verovatno da će se IgGs razgraditi u gastrointestinalnom traktu odojčeta i da se neće resorbovati. Mora se doneti odluka da li da se obustavi dojenje ili da se obustavi/privremeno prekine lečenje amivantamabom uzimajući u obzir koristi od dojenja za dete i koristi od terapije za ženu.

##### Plodnost

Nema podataka o dejstvu amivantamaba na plodnost ljudi. U ispitivanjima sprovedenim na životinjama nisu se procenjivali uticaji na plodnost mužjaka i ženki.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Rybrevant može da ima umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Molimo da pogledate odeljak 4.8 (npr., vrtoglavica, zamor, poremećaj vida). Ako pacijenti primete simptome povezane sa terapijom koji utiču na njihovu sposobnost za koncentraciju i reagovanje, uključujući i neželjena dejstva povezana sa vidom, preporučuje se da ne upravljaju vozilima ni mašinama sve dok se efekti ne povuku.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije bilo kod gradusa bile su osip (76%), reakcije povezane sa infuzijom (67%), toksično dejstvo na nokte (47%), hipoalbuminemija (31%), edem (26%), zamor (26%), stomatitis (24%), mučnina (23%), i konstipacija (23%). Ozbiljne neželjene reakcije uključivale su ILD (1,3%), reakcije na infuziju (1,1%) i osip (1,1%). Kod tri procenta pacijenata obustavljeno je lečenje lekom Rybrevant zbog neželjenih reakcija. Najčešće neželjene reakcije koje su dovodile do obustave terapije su bile reakcije za infuziju (1,1%), ILD (0,5%), i toksično dejstvo na nokte (0,5%).

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli 6 prikazan je sažeti prikaz neželjenih reakcija koje su zabeležene kod pacijenata koji primaju amivantamab.

Podaci su dobijeni kao rezultat izloženosti amivantamabu kod 380 pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća posle neuspeha hemioterapije na bazi platine. Pacijenti su primali amivantamab u dozi od 1050 mg (za pacijente < 80 kg) ili 1400 mg (za pacijente ≥ 80 kg). Medijana izloženosti amivantamabu je bila 4,1 mesec (raspon: 0,0 do 39,7 meseci).

Neželjene reakcije koje su uočene tokom kliničkih ispitivanja su navedene po kategorijama učestalosti u nastavku. Kategorije učestalosti su definisane na sledeći način: veoma često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 do < 1/10); povremeno (≥ 1/1.000 do < 1/100); retko (≥ 1/10.000 do < 1/1.000); veoma retko (< 1/10.000); i nije poznato (učestalost se ne može proceniti na raspoloživih podataka).

U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

**Tabela 6: Neželjene reakcije kod pacijenata koji primaju amivantamab**

Klasa sistema organa Neželjena reakcija	Kategorija učestalost	Svi gradusi (%)	Gradusi 3-4 (%)
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>			
Hipoalbuminemija <sup>a</sup> (videti odeljak 5.1)	Veoma često	31	2*
Smanjen apetit		16	0,5*
Hipokalcemija		10	0,3*
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>			
Vrtoglavica <sup>b</sup>	Veoma 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	Povremeno	0,5	0
Uveitis		0,3	0
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>			
Intersticijska bolest pluća <sup>f</sup>	Često	3	0,5*
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>			
Dijareja	Veoma često	11	2*
Stomatitis <sup>g</sup>		24	0,5*
Mučnina		23	0,5*
Konstipacija		23	0
Povraćanje		12	0,5*
Abdominalni bol <sup>h</sup>	Često	9	0,8*
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>			
Povećane vrednosti alanin aminotransferaze	Veoma često	15	2

Povećane vrednosti aspartat aminotransferaze		13	1
Povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi		12	0,5*
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			
Osip <sup>i</sup>	Veoma često	76	3*
Toksično dejstvo na nokte <sup>j</sup>		47	2*
Suva koža <sup>k</sup>		19	0
Pruritus		18	0
Toksična epidermalna nekroliza	Povremeno	0,3	0,3*
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>			
Mijalgia	Veoma često	11	0,3*
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>			
Edem <sup>l</sup>	Veoma često	26	0,8*
Zamor <sup>m</sup>		26	0,8*
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>			
Reakcije povezane sa infuzijom	Veoma često	67	2

\* Samo događaji gradusa 3

<sup>a</sup> Hipoalbuminemija: smanjena koncentracija albumina u krvi, hipoalbuminemija

<sup>b</sup> Vrtoglavice: vrtoglavice, vrtoglavice pri naporu, vertigo

<sup>c</sup> Poremećaj vida: zamagljeni vid, smanjena oštrina vida, poremećaj vida

<sup>d</sup> Rast trepavica: rast trepavica, trihomegalija

<sup>e</sup> Ostali poremećaji oka: blefaritis, hiperemija konjunktive, iritacija rožnjače, suvo oko, episkleritis, poremećaj oka, pruritus oka, neinfektivni konjunktivitis, hiperemija oka

<sup>f</sup> Intersticijska bolest pluća: Intersticijska bolest pluća, pneumonitis

<sup>g</sup> Stomatitis: aftozne ulceracije, heilitis, glositis, ulceracije usana, ulceracije u usnoj duplji, zapaljenje sluznice, stomatitis

<sup>h</sup> Abdominalni bol: neprijatan osećaj u abdomenu, abdominalni bol, bol u donjem delu abdomena, bol u gornjem delu abdomena, epigastrične tegobe, gastrointestinalni bol

<sup>i</sup> Osip: akne, dermatitis, akneiformni dermatitis, eritem, *erythema multiforme*, folikulitis, impetigo, sindrom palmarne-plantarne eritrodisestezije, perinealni osip, perioralni dermatitis, pustule, osip, eritematozni osip, makularni osip, papularni osip, pruritični osip, pustularni osip, vezikularni osip, ekfolijacija kože, lezije na koži

<sup>j</sup> Toksično dejstvo na noktima: urastanje noktiju, infekcija nokatne ploče, fisure zanoktica, poremećaj noktiju, pojava useka na noktima, onihoklaza (lomljenje noktiju), oniholiza, paronihija

<sup>k</sup> Suva koža: suva koža, ekcem, asteatotični ekcem, fisure na koži, kseroderma

<sup>l</sup> Edem: edem oka, edem očnog kapka, edem lica, generalizovani edem, lokalizovani edem, edem, periferni edem, periorbitalni edem, periorbitalni otok, periferni otok, otok lica

<sup>m</sup> Zamor: astenija, zamor

### Opis odabranih neželjenih reakcija

#### Reakcije povezane sa infuzijom

Reakcije povezane sa infuzijom su zabeležene kod 67% pacijenata lečenih amivantamabom. U 98% slučajeva, reakcije povezane sa infuzijom bili su gradusa 1-2. U 99% slučajeva, reakcije povezane sa infuzijom javile su se kod primene prve infuzije, a medijana vremena do njihovog javljanja je bila 60 minuta, pri čemu se većina reakcija javila unutar 2 sata nakon početka infuzije. Najčešći znaci i simptomi uključuju drhtavicu, dispneju, mučninu, talase vrućine i crvenila, neprijatan osećaj u grudnom košu, i povraćanje (videti odeljak 4.4).

#### Intersticijalna bolest pluća

Intersticijalna bolest pluća ili neželjene reakcije koje liče naILD zabeležene su pri primeni amivantamaba, kao i kod drugih inhibitora EGFR. Intersticijalna bolest pluća ili pneumonitis su zabeleženi kod 2,6% pacijenata. Pacijenti koji u anamnezi imajuILD,ILD izazvan lekovima, radijacijski pneumonitis sa neophodnim lečenjem steroidima ili bilo kojim dokazom klinički aktivnogILD bili su isključeni iz ovog kliničkog ispitivanja (videti odeljak 4.4).

### Reakcije na koži i noktima

Osip (uključujući i akneiformni dermatitis), pruritus, i suva koža uočeni su kod 76% pacijenata lečenih amivantamabom. Većina slučajeva su bili gradusa 1 ili 2, a osip gradusa 3 zabeležen je kod 3% pacijenata. Osip zbog koga je primena amivantamaba obustavljena zabeležen je kod 0,3% pacijenata. Osip se obično javljao tokom prve 4 nedelje lečenja, a medijana vremena do njihovog javljanja je bila 14 dana. Kod pacijenata lečenih amivantamabom zabeležena je paronihija. Većina slučajeva su bili gradusa 1 ili 2, a paronihija gradusa 3 zabeležena je kod 1,8% pacijenata (videti odeljak 4.4).

### Poremećaji oka

Poremećaji oka, uključujući keratitis (0,5%), zabeleženi su kod 9% pacijenata lečenih amivantamabom. Ostale zabeležene neželjene reakcije uključuju rast trepavica, oštećenje vida i druge očne poremećaje. Svi ovi događaji su bili gradusa 1-2 (videti odeljak 4.4).

### Ostale posebne populacije

#### Stariji pacijenti

Klinički podaci o primeni amivantamaba kod pacijenata starosti 75 godina i starijih su ograničeni (videti odeljak 5.1). Nisu zabeležene opšte razlike u bezbednosti između pacijenata starosti 65 godina i starijih i pacijenata mlađih od 65 godina.

#### Imunogenost

Kao i svi terapijski proteini, ovaj lek može imati imunogeni potencijal. U kliničkom ispitivanju sprovedenom kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC koji su lečeni amivantamabom, 3 (0,9%) od 347 pacijenata pogodnih za procenu bili su pozitivni na antitela na amivantamab. Nije bilo dokaza o izmeni profila farmakokinetike, efikasnosti, ili bezbednosnom profilu zbog ovih antitela na amivantamab.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
faks: +381 (0)11 39 51 131  
websait: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

Nije utvrđena maksimalna doza koja se dobro podnosi u kliničkom ispitivanju u kojoj su pacijenti intravenski primali do 1750 mg leka. Nema poznatog specifičnog antidota za predoziranje amivantamabom. U slučaju predoziranja, terapiju lekom Rybrevant treba prekinuti, pacijenta treba pratiti radi uočavanja znaka ili simptoma neželjenih događaja, i odmah uvesti odgovarajuće opšte potporne mere dok se klinička toksičnost ne smanji ili ne povuče.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antineoplastici; Monoklonska antitela i konjugati antitela i leka  
**ATC šifra:** L01FX18.

### Mehanizam dejstva

Amivantamab je potpuno humano bispecifično IgG1 antitelo protiv EGFR-a i MET-a sa malim sadržajem fruktoze, koje usmerava aktivnost imunih ćelija i ciljano deluje na tumore sa aktivirajućim insercijskim mutacijama u egzonu 20 gena za EGFR. Amivantamab se vezuje za ekstracelularne domene EGFR i MET.

Amivantamab prekida signalne funkcije EGFR i MET tako što blokira vezivanje liganda i pospešuje razgradnju EGFR i MET, i na taj način sprečava rast i progresiju tumora. Prisustvo EGFR i MET na površini tumorskih ćelija takođe omogućuje izvršnim ćelijama imunog sistema, kao što su ćelije prirodne ubice (engl. *natural killer*) i makrofagi, da ciljano unište te ćelije mehanizmom ćelijske toksičnosti zavisne od anitiela (engl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), odnosno mehanizmom trogocitoze.

### Farmakodinamska dejstva

#### Albumin

Amivantamab smanjuje koncentraciju albumina u serumu, što je farmakodinamsko dejstvo inhibicije MET, koje se obično javlja tokom prvih 8 nedelja (videti odeljak 4.8); nakon toga, koncentracija albumina se stabilizuje do kraja terapije amivantamabom.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

CHRYSLIS je multicentrično, otvoreno multikohortno kliničko ispitivanje sprovedeno radi procene bezbednosti i efikasnosti leka Rybrevanta kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC. Efikasnost leka je procenjena kod 114 pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC pozitivnim na insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR, čija je bolest progredirala tokom ili nakon hemioterapije bazirane na platini, i kod kojih je medijana praćenja bila 12,5 meseci. Uzorci tumorskog tkiva (93%) i/ili plazme (10%) za sve pacijente su testirani lokalno kako bi se utvrdio status insercijske mutacije u egzonu 20 gena za EGFR, a korišćenjem sekvenciranja naredne generacije (engl. *next generation sequencing*, NGS) kod 46% pacijenata i/ili reakcije lanca polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) kod 41% pacijenata; metode testiranja nisu navedene za 4% pacijenata. Pacijenti sa nelečenim metastazama u mozgu ili istorijom ILD koje su zahtevale produženu upotrebu steroida ili drugih imunosupresivnih agenasa u poslednje 2 godine nisu bili pogodni za ovu studiju. Lek Rybrevant je primenjivan intravenski u dozi od 1050 mg kod pacijenata telesne mase < 80 kg ili u dozi od 1400 mg kod pacijenata telesne mase ≥ 80 kg, jednom nedeljno tokom 4 nedelje, a zatim jednom u 2 nedelje počevši od 5. nedelje sve do gubitka kliničke koristi ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Primarni parametar praćenja efikasnosti bila je ukupna stopa odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) po proceni istraživača, definisana kao kompletni odgovor (engl. *complete response*, CR) ili delimični odgovor (engl. *partial response*, PR) na osnovu kriterijuma RECIST v1.1. Uz to, primarni parametar praćenja ocenjivao je i nezavisni centralni odbor za koji je važio slepi princip (engl. *blinded independent central review*, BICR). Sekundarni parametri praćenja efikasnosti uključivali su i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR).

Medijana starosti je bila 62 godine (raspon: 36–84), od kojih je 41% pacijenata bilo starosti ≥ 65 godina; 61% su bile žene; i 52% su bili pripadnici azijske, a 37% bele rase. Medijana broja prethodnih terapija je bila 2 (raspon: 1 do 7 terapija). Na početku ispitivanja, kod 29% ispitanika ECOG performans status (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, po kriterijumima Istočne kooperativne grupe za onkologiju) je bio 0, a kod 70% ispitanika je bio ocenjen sa 1; 57% ispitanika nisu nikada pušili; 100% ispitanika su imali karcinom 4. stadijuma; a 25% su već primali terapiju za lečenje metastaza na mozgu. Insercije u egzonu 20 zabeležene su kod 8 različitih rezidua; najčešći rezidui bili su A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%), i N771 (11%).

Rezultati efikasnosti su objedinjeni u Tabeli 7.

**Tabela 7: Rezultati efikasnosti iz ispitivanja CHRYSALIS**

	<b>Procena istraživača (N=114)</b>
<b>Ukupna stopa odgovora<sup>a, b</sup> (95% CI)</b>	37% (28%, 46%)
Kompletan odgovor	0%
Delimičan odgovor	37%
<b>Trajanje odgovora</b>	
Medijana <sup>c</sup> (95% CI), meseci	12,5 (6,5, 16,1)
Pacijenti sa DOR $\geq$ 6 meseci	64%

CI = Interval pouzdanosti

<sup>a</sup> Potvrđeni odgovor

<sup>b</sup> Rezultati ORR i DOR po oceni istraživača bili su u skladu s procenom BICR; ORR je po proceni BICR bila 43% (34%, 53%), sa stopom CR od 3% i stopom PR od 40%, medijana DOR po proceni BICR bila je 10,8 meseci (95% CI: 6,9; 15,0), a po proceni BICR bilo je 55% pacijenata sa DOR  $\geq$  6 meseci.

<sup>c</sup> Na osnovu procene izvršene *Kaplan-Meier*-ovom metodom.

Anti-tumorska aktivnost je zabeležena kod svih ispitivanih podvrsta mutacija.

#### Stariji pacijenti

Nije bilo sveukupne razlike u efikasnosti između pacijenata starosti  $\geq$  65 godina i pacijenata < 65 godina.

#### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Rybrevant u svim podgrupama pedijatrijske populacije za nemikrocelularni karcinom pluća (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

#### Uslovna dozvola

Za ovaj lek je izdata „uslovna dozvola za lek“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom leku. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije će jednom godišnje procenjivati nove informacije o ovom leku i ažuriraće Sažetak karakteristika leka ukoliko je neophodno.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Za amivantamab površina ispod krive koncentracije u funkciji vremena (PIK<sub>1 nedelja</sub>) se povećava proporcionalno sa dozom u rasponu doza od 350 do 1750 mg.

Nakon primene leka Rybrevant u preporučenoj dozi i po preporučenom rasporedu, srednja vrednost PIK<sub>1 nedelje</sub> u serumu je bila približno 2,9 puta veća posle pete doze, posle doziranja jednom nedeljno, nego posle prve doze.

Stanje ravnoteže postignuto je približno 2 meseca pošto se uđe u period doziranja jednom u 2 nedelje (do devete infuzije) sa dozom od 1050 mg, a srednja vrednost AUC<sub>1 nedelje</sub> u serumu bila je približno 2,4 puta veća u stanju ravnoteže nego posle prve doze.

#### Distribucija

Geometrijska sredina (CV%) ukupnog volumena distribucije amivantamaba na osnovu procena populacionih parametara PK iznosila je 5,37 (21%) L posle primene preporučene doze leka Rybrevant.

#### Eliminacija

Klirens amivantamaba je veći sa malim dozama (< 350 mg) ali je linearan u rasponu kliničkih doza. Procenjeno je da je geometrijska sredina (CV%) linearnog klirensa 225 (25%) mL/dan, na osnovu

modelovanja populacione PK. Geometrijska sredina (CV%) terminalnog poluvremena eliminacije povezana sa linearnim klirensom, izvedena na osnovu procena populacionih parametara PK iznosila je 15,7 (26%) dana posle primene preporučene doze leka Rybrevant kao monoterapije.

#### Posebne populacije

##### Stariji pacijenti

Nisu zabeležene klinički značajne razlike u farmakokinetici amivantamaba u odnosu na starost pacijenata (32-87 godina).

##### Oštećenje funkcije bubrega

Nije zabeležen klinički značajan uticaj na farmakokinetiku amivantamaba kod pacijenata sa blagim ( $60 \leq$  klirens kreatinina [CrCl]  $< 90$  mL/min) i umerenim ( $29 \leq$  CrCl  $< 60$  mL/min) oštećenjem funkcije bubrega. Uticaj teškog oštećenja funkcije bubrega ( $15 \leq$  CrCl  $< 29$  mL/min) na farmakokinetiku amivantamaba nije poznat.

##### Oštećenje funkcije jetre

Malo je verovatno da će promene u funkciji jetre da imaju uticaj na eliminaciju amivantamaba jer se molekuli na bazi IgG1, kao što je amivantamab, ne metabolišu hepatičkim putevima.

Nije zabeležen klinički značajan uticaj na farmakokinetiku amivantamaba kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre [(ukupni bilirubin  $\leq$  GGN (gornja granica normalnih vrednosti) i AST  $>$  GGN) ili (GGN  $<$  ukupni bilirubin  $\leq 1,5 \times$  GGN)]. Uticaj umerenog (ukupni bilirubin 1,5 do 3 puta veći od GGN) i teškog (ukupni bilirubin  $> 3$  puta veći od GGN) oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku amivantamaba nije poznat.

##### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika leka Rybrevant nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Na osnovu konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponavljanih doza, pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik po ljude.

#### Karcinogenost i mutagenost

Nisu sprovedena ispitivanja na životinjama kojim bi se utvrdio karcinogeni potencijal amivantamaba. Rutinska ispitivanja genotoksičnosti i karcinogenosti po pravilu nisu primenljiva na biološke lekove jer veliki proteini ne mogu difuzijom da udju u ćelije i ne mogu da stupe u interakciju sa DNK ili hromozomskim materijalom.

#### Reproduktivna toksičnost

Nisu sprovedena ispitivanja na životinjama kojima bi se procenio uticaj leka na reprodukciju i razvoj ploda; međutim, na osnovu mehanizma dejstva, amivantamab može da naškodi plodu ili dovede do razvojnih anomalija. Kao što je zabeleženo u literaturi, smanjenje, eliminacija ili poremećaj embrio fetalne ili majčine EGFR signalizacije može da spreči implantaciju i dovede do gubitka embriona/fetusa u različitim fazama gestacije (dejstvom na razvoj placent), dovede do razvojnih anomalija u brojnim organima ili rane smrti preživelih fetusa. Slično tome, deaktivacija ('knockout') MET-a ili njegovog liganda hepatocitnog faktora rasta (engl. *hepatocyte growth factor*, HGF) bilo je smrtonosno po embrion zbog teških poremećaja u razvoju placent, i fetusi su imali mane u razvoju mišića u brojnim organima. Poznato je da humani IgG1 prolazi kroz placentu; prema tome, amivantamab ima potencijal da se prenese sa majke na fetus u razvoju.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Etilendiamintetrasirćetna kiselina (EDTA) dinatrijumova so dihidrat  
L-histidin  
L-histidin hidrohlorid, monohidrat  
L-metionin  
polisorbat 80 (E433)  
saharoza  
voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, izuzev onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

### 6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica

2 godine

Nakon razblaživanja

Hemijska i fizička stabilnost razblaženog leka potvrđena je za 10 sati na temperaturi od 15°C do 25°C pri sobnom osvetljenju. Sa mikrobiološke tačke gledišta, izuzev ako metoda razblaživanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lek treba upotrebiti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja ovog leka, videti odeljak 6.3.

### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

7 ml koncentrata se nalazi u bočici zapremine 8 mL, od stakla tipa 1 sa elastomernim čepom i aluminijumskom kapičicom sa *flip-off* poklopcem; bočica sadrži 350 mg amivantamaba.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa 7 mL koncentrata za rastvor za infuziju (1 x 7 mL) i Uputstvo za lek.

### 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Pripremiti rastvor za intravensku infuziju korišćenjem aseptične tehnike na sledeći način:

#### Priprema

- Utvrditi potrebnu dozu (ili 1050 mg za pacijente telesne mase < 80 kg ili 1400 mg za pacijente telesne mase ≥ 80 kg) i broj potrebnih bočica leka Rybrevant na osnovu početne telesne mase pacijenta (videti odeljak 4.2). Jedna bočica sadrži 350 mg amivantamaba.
- Proverite da li je rastvor leka Rybrevant bezbojan do bleđožut. Nemojte koristiti ako je rastvor promenio boju ili ako sadrži vidljive čestice.

- Iz infuzione kese koja sadrži 250 mL rastvora glukoze koncentracije 5% ili sterilnog rastvora natrijum-hlorida koncentracije 9 mg/mL (0,9%) izvucite zapreminu rastvora jednaku zapremini leka Rybrevant koju treba dodati u kesu za infuziju i bacite je (za svaku bočicu iz infuzione kese treba izvući i baciti 7 mL rastvora za razblaživanje). Infuzione kese moraju biti napravljene od polivinil-hlorida (PVC), polipropilena (PP), polietilena (PE) ili poliolefinske mešavine (PP+PE)
- Iz svake bočice izvucite 7 mL leka Rybrevant i dodajte ih u kesu za infuziju. Svaka bočica sadrži dodatnih 0,5 mL leka da bi se iz nje mogla izvući dovoljna zapremina. Konačna zapremina rastvora u kesi za infuziju treba da bude 250 mL. Bacite sav neupotrebljen lek koji je preostao u bočici.
- Pažljivo okrenite kesu da se rastvor promeša. Nemojte tresti.
- Pre primene vizuelno pregledajte rastvor da li sadrži čestice ili je promenio boju. Nemojte ga upotrebiti ako je promenio boju ili ako sadrži vidljive čestice.

#### Primena

- Razblaženi rastvor se primenjuje u intravenskoj infuziji korišćenjem kompleta za infuziju koji ima regulator protoka i ugrađeni sterilni, apirogeni, filter od polietarsulfona (PES) sa malom sposobnošću vezivanja proteina (veličina pora od 0,22 ili 0,2 mikrometra). Komplet za primenu leka mora da bude napravljen od poliuretana (PU), polibutadiena (PBD), PVC, PP, ili PE.
- Lek Rybrevant se ne sme primenjivati istovremeno sa drugim lekovima u istoj intravenskoj liniji.
- Razblaženi rastvor treba primeniti u roku od 10 sati (uključujući i trajanje infuzije) na sobnoj temperaturi (15°C do 25°C) i na sobnom osvetljenju.
- Zbog učestalosti pojave reakcija na infuziju tokom primene prve doze, amivantamab treba primeniti infuzijom u perifernu venu 1. i 2. nedelje; infuzija kroz centralnu liniju može da se primenjuje narednih nedelja kada je rizik od reakcija na infuziju manji. Za brzinu infuzije videti odeljak 4.2.

#### Odlaganje

Ovaj lek je namenjen samo za jednokratnu upotrebu i sva neiskorišćena količina koja se ne upotrebi u roku od 10 sati se mora ukloniti u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD,  
Omladinskih brigada 88B, Beograd- Novi Beograd

### **8. BROJ PRVE DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj prve dozvole: 515-01-00387-22-001

Za ovaj lek je izdata „uslovna dozvola za lek“ na period od 12 meseci.

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 14.02.2023.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2023.