PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Rybrevant 350 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 50 mg amivantamabu.
Jedna 7 ml injekčná liekovka obsahuje 350 mg amivantamabu.

Amivantamab je plne humánna bišpecifická protilátka na báze imunoglobulínu G1 (IgG1) zameraná proti receptorom epidermálneho rastového faktora (epidermal growth factor, EGF) a mezenchymálno-epidermálneho prechodu (mesenchymal-epidermal transition, MET) produkovaná bunkovou líniou cicavcov (vaječník čínskeho škrečka [CHO]) s použitím technológie rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.
Roztok je bezfarebný až svetložltý s pH 5,7 a osmolalitou približne 310 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rybrevant ako monoterapia je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) s aktivujúcimi inzerčnými mutáciami v exóne 20 receptora epidermálneho rastového faktora (EGFR) po zlyhaní liečby na báze platiny.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Rybrevantom má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov.

Rybrevant má podávať zdravotnícky pracovník s primeraným lekárskym vybavením na zvládnutie reakcií súvisiacich s infúziou (infusion-related reactions, IRR), ak sa vyskytnú.

Pred začatím liečby Rybrevantom sa musí stanoviť stav pozitivity inzerčnej mutácie v exóne 20 EGFR pomocou validovanej testovacej metódy (pozri časť 5.1).

<u>Dávkovanie</u>
Na zníženie rizika IRR sa má pri liečbe Rybrevantom podávať premedikácia (pozri nižšie „Úpravy dávky“ a „Odporúčané súbežne podávané lieky“).

Odporúčaná dávka Rybrevantu je uvedená v Tabuľke 1 a dávkovacia schéma je uvedená v Tabuľke 2 (pozri nižšie „Infúzne rýchlosti“).

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka Rybrevantu

Telesná hmotnosť pacienta (na začiatku*)	Odporúčaná dávka	Počet injekčných liekoviek
Menej ako 80 kg	1 050 mg	3
80 kg a viac	1 400 mg	4

* Úpravy dávky nie sú potrebné pre následné zmeny telesnej hmotnosti

Tabuľka 2: Dávkovacia schéma pre Rybrevant

Týždne	Rozvrh
1. až 4. týždeň	Jedenkrát týždenne (celkovo 4 dávky)
Od 5. týždňa	Každé 2 týždne od 5. týždňa

Trvanie liečby
Odporúča sa, aby sa pacienti liečili Rybrevantom, kým choroba neprogreduje alebo do neprijateľnej toxicity.

Vynechanie dávky
Ak sa plánovaná dávka vynechá, dávka sa má podať čo najskôr a primerane sa má upraviť dávkovacia schéma, pričom sa zachová liečebný interval.

Úpravy dávky
Podávanie lieku sa má prerušiť pri nežiaducich reakciách 3. alebo 4. stupňa, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na ≤ 1. stupeň alebo na východiskový stav. Ak prerušenie trvá 7 dní alebo menej, znovu začnite s aktuálnou dávkou. Ak prerušenie trvá dlhšie ako 7 dní, odporúča sa opätovné začatie so zníženou dávkou, ako je uvedené v Tabuľke 3. Pozri aj špecifické úpravy dávky pre špecifické nežiaduce reakcie uvedené v Tabuľke 3.

Tabuľka 3: Odporúčané zníženia dávky pre nežiaduce reakcie

Telesná hmotnosť (na začiatku)	Úvodná dávka	Dávka po 1. prerušení pre nežiaduce účinky	Dávka po 2. prerušení pre nežiaduce účinky	3. prerušenie pre nežiaduce účinky
Menej ako 80 kg	1 050 mg	700 mg	350 mg	Vysadiť Rybrevant
80 kg a viac	1 400 mg	1 050 mg	700 mg	

Reakcie súvisiace s infúziou
Pri prvom prejave IRR má byť infúzia prerušená. Podľa klinickej indikácie sa majú podať ďalšie podporné lieky (napr. ďalšie glukokortikoidy, antihistaminiká, antipyretiká a antiemetiká) (pozri časť 4.4).

- 1. – 3. stupeň (mierne až závažné): Po ústupe príznakov pokračujte v infúzii rýchlosťou 50 % predchádzajúcej rýchlosti. Ak nie sú prítomné žiadne ďalšie príznaky, rýchlosť sa môže zvýšiť na odporúčanú rýchlosť infúzie (pozri Tabuľku 5). Súbežne podávané lieky sa majú podávať pri ďalšej dávke (pozri Tabuľku 4).
- Opakujúci sa 3. stupeň alebo 4. stupeň (život ohrozujúce): Natrvalo ukončite podávanie Rybrevantu.

Kožné reakcie a zmeny na nechtoch
Ak sa u pacienta vyvinie kožná reakcia alebo zmena na nechtoch 2. stupňa, má sa začať podporná liečba; ak po 2 týždňoch nedôjde k zlepšeniu, má sa zvážiť zníženie dávky (pozri Tabuľku 3). Ak sa u pacienta vyvinie kožná reakcia alebo zmena na nechtoch 3. stupňa, má sa začať podporná liečba a má sa zvážiť prerušenie podávania Rybrevantu, kým sa nežiaduca reakcia nezlepší. Po ústupe kožnej reakcie alebo zmeny na nechtoch na ≤ 2. stupeň sa má obnoviť podávanie Rybrevantu v zníženej dávke. Ak sa u pacienta rozvinú kožné reakcie 4. stupňa, natrvalo ukončite podávanie Rybrevantu (pozri časť 4.4).

Intersticiálna choroba pľúc
Rybrevant sa má vysadiť, ak existuje podozrenie na intersticiálnu chorobu pľúc (interstitial lung disease, ILD) alebo nežiaduce reakcie podobné ILD (pneumonitída). Ak sa u pacienta potvrdí ILD alebo nežiaduce reakcie podobné ILD (napr. pneumonitída), natrvalo ukončite podávanie Rybrevantu (pozri časť 4.4).

Odporúčané súbežne podávané lieky
Pred infúziou (1. a 2. deň 1. týždňa) sa majú podávať antihistaminiká, antipyretiká a glukokortikoidy, aby sa znížilo riziko IRR (pozri Tabuľku 4). Pri ďalších dávkach je potrebné podávať antihistaminiká a antipyretiká. Antiemetiká sa majú podávať podľa potreby.

Tabuľka 4: Dávkovacia schéma premedikácie

Premedikácia	**Dávka**	**Cesta podania**	**Odporúčané dávkovacie okno pred podaním Rybrevantu**
Antihistaminikum*	difenhydramín (25 až 50 mg) alebo jeho ekvivalent	intravenózne	15 – 30 minút
		perorálne	30 – 60 minút
Antipyretikum*	paracetamol/acetaminofén (650 až 1 000 mg)	intravenózne	15 – 30 minút
		perorálne	30 – 60 minút
Glukokortikoid‡	dexametazón (10 mg) alebo metylprednizolón (40 mg) alebo ekvivalent	intravenózne	45 – 60 minút

* Vyžaduje sa pri všetkých dávkach.
‡ Vyžaduje sa pri úvodnej dávke (1. a 2. deň 1. týždňa); voliteľné pri ďalších dávkach.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia
Použitie amivantamabu na liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc nie je v pediatrickej populácii relevantné.

Starší pacienti
Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.8, časť 5.1 a časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek
Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie s amivantamabom u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Na základe populačných farmakokinetických (PK) analýz nie je nutná úprava dávky u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, pretože amivantamab nebol skúmaný u tejto populácie pacientov (pozri časť 5.2). Ak sa liečba začne, u pacientov sa majú sledovať nežiaduce reakcie so zmenami dávky podľa vyššie uvedených odporúčaní.

Porucha funkcie pečene
Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie s amivantamabom u pacientov s poruchou funkcie pečene. Na základe populačných PK analýz nie je nutná úprava dávky u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene, pretože amivantamab nebol skúmaný u tejto populácie pacientov (pozri časť 5.2). Ak sa liečba začne, u pacientov sa majú sledovať nežiaduce reakcie so zmenami dávky podľa vyššie uvedených odporúčaní.

Spôsob podávania
Rybrevant je na intravenózne použitie. Podáva sa ako intravenózna infúzia po zriedení sterilným 5 % roztokom glukózy alebo roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekčné podanie. Rybrevant sa musí podávať s in-line filtráciou.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním sú uvedené v časti 6.6.

Rýchlosti infúzie
Po zriedení sa má infúzia podávať intravenózne s rýchlosťami infúzie, ktoré sú uvedené v Tabuľke 5 nižšie. Vzhľadom na frekvenciu IRR pri prvej dávke sa má amivantamab podávať infúziou do periférnej žily v 1. týždni a v 2. týždni; infúziu do centrálnej žily je možné podávať počas nasledujúcich týždňov, keď je riziko IRR nižšie (pozri časť 6.6). Odporúča sa, aby bola prvá dávka pripravená čo najkratšie pred podaním, aby sa maximalizovala pravdepodobnosť dokončenia infúzie v prípade IRR.

Tabuľka 5: Rýchlosti infúzie pre podanie Rybrevantu

Dávka 1 050 mg			
Týždeň	**Dávka (na 250 ml vak)**	**Počiatočná rýchlosť infúzie**	**Následná rýchlosť infúzie‡**
1. týždeň (infúzie s rozdelenou dávkou)			
1. týždeň *1. deň*	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
1. týždeň *2. deň*	700 mg	50 ml/h	75 ml/h
2. týždeň	1 050 mg	85 ml/h	
Ďalšie týždne*	1 050 mg	125 ml/h	
Dávka 1 400 mg			
Týždeň	**Dávka (na 250 ml vak)**	**Počiatočná rýchlosť infúzie**	**Následná rýchlosť infúzie‡**
1. týždeň (infúzie s rozdelenou dávkou)			
1. týždeň *1. deň*	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
1. týždeň *2. deň*	1 050 mg	35 ml/h	50 ml/h
2. týždeň	1 400 mg	65 ml/h	
3. týždeň	1 400 mg	85 ml/h	
Ďalšie týždne*	1 400 mg	125 ml/h	

* Po 5. týždni sa pacientom podáva dávka každé 2 týždne.
‡ Zvýšte počiatočnú rýchlosť infúzie na následnú rýchlosť infúzie po 2 hodinách, ak nie sú prítomné IRR.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo/liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť
Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie súvisiace s infúziou
U pacientov liečených amivantamabom sa často vyskytli reakcie súvisiace s infúziou (pozri časť 4.8).

Pred úvodnou infúziou (1. týždeň) sa majú podávať antihistaminiká, antipyretiká a glukokortikoidy, aby sa znížilo riziko IRR. Pri ďalších dávkach sa majú podávať antihistaminiká a antipyretiká. Úvodná infúzia sa má podávať v rozdelených dávkach v 1. týždni, a to 1. a 2. deň.

Pacienti sa majú liečiť v prostredí s vhodnou lekárskou podporou na liečbu IRR. Infúzie sa majú prerušiť pri prvom prejave IRR akejkoľvek závažnosti a lieky podávané po infúzii sa majú podávať podľa klinickej indikácie. Po ústupe príznakov sa má v infúzii pokračovať s rýchlosťou 50 % predchádzajúcej rýchlosti. Pri opakovaných IRR 3. alebo 4. stupňa sa má Rybrevant natrvalo vysadiť (pozri časť 4.2).

Intersticiálna choroba pľúc
U pacientov liečených amivantamabom bola hlásená intersticiálna choroba pľúc (ILD) alebo nežiaduce reakcie podobné ILD (napr. pneumonitída) (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú sledovať príznaky svedčiace o ILD/pneumonitíde (napr. dyspnoe, kašeľ, horúčka). Ak sa objavia príznaky, liečba Rybrevantom sa má prerušiť až do vyšetrenia týchto príznakov. Podozrenie na ILD alebo nežiaduce reakcie podobné ILD sa majú zhodnotiť a podľa potreby sa má začať vhodná liečba.
U pacientov s potvrdenou ILD alebo nežiaducimi reakciami podobnými ILD sa má Rybrevant natrvalo vysadiť (pozri časť 4.2).

Kožné reakcie a zmeny na nechtoch
U pacientov liečených amivantamabom sa vyskytla vyrážka (vrátane akneiformnej dermatitídy), pruritus a suchá koža (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť poučení, aby obmedzili pobyt na slnku počas liečby Rybrevantom a 2 mesiace po jej ukončení. Odporúča sa používať ochranný odev a opaľovací krém s ochranou pred širokým spektrom UVB a UVA žiarenia. Na suché miesta sa odporúča aplikovať zmäkčujúci krém bez alkoholu. Ak sa objavia kožné reakcie, majú sa podávať lokálne kortikosteroidy a lokálne a/alebo perorálne antibiotiká. V prípade nežiaducich udalostí 3. stupňa alebo zle tolerovaných udalostí 2. stupňa sa majú podávať systémové antibiotiká a perorálne steroidy. Pacienti, u ktorých sa vyskytne závažná vyrážka, ktorá má atypický vzhľad alebo distribúciu alebo sa jej stav nezlepšuje do 2 týždňov, majú byť bezodkladne vyšetrení dermatológom. Podľa závažnosti sa má dávka Rybrevantu znížiť, prerušiť alebo sa má jeho podávanie natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

U jedného pacienta bola hlásená toxická epidermálna nekrolýza (TEN). Ak sa potvrdí TEN, liečba týmto liekom sa má ukončiť.

Poruchy oka
U pacientov liečených amivantamabom sa vyskytli poruchy oka, vrátane keratitídy (pozri časť 4.8). Pacienti, u ktorých sa prejavujú zhoršujúce sa očné príznaky, majú byť bezodkladne vyšetrení oftalmológom a majú prerušiť používanie kontaktných šošoviek, kým sa nevyhodnotia príznaky. Úpravy dávky pri poruchách oka 3. alebo 4. stupňa, pozri časť 4.2.

Obsah sodíka
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Tento liek sa môže riediť infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). To sa má vziať do úvahy u pacientov s diétou s kontrolovaným obsahom sodíka (pozri časť 6.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Keďže ide o monoklonálnu protilátku IgG1, je nepravdepodobné, že hlavnou cestou eliminácie nezmeneného amivantamabu je renálna exkrécia a metabolizmus sprostredkovaný pečeňovými enzýmami. Takisto sa nepredpokladá, že zmeny v enzýmoch metabolizujúcich liek ovplyvnia elimináciu amivantamabu. Vzhľadom na vysokú afinitu k jedinečnému epitopu na EGFR a MET sa nepredpokladá, že amivantamab zmení enzýmy metabolizujúce liečivá.

Očkovacie látky
Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti očkovania u pacientov užívajúcich amivantamab. Počas užívania amivantamabu nepodávajte pacientom živé alebo živé oslabené očkovacie látky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia
Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby amivantamabom a ešte 3 mesiace po jej ukončení.

Gravidita
Nie sú k dispozícii žiadne údaje u ľudí, ktoré by hodnotili riziko používania amivantamabu počas gravidity. Neuskutočnili sa žiadne reprodukčné štúdie na zvieratách, ktoré by informovali o riziku súvisiacom s liekom. Podávanie molekúl inhibítora EGFR a MET u gravidných zvierat malo za následok zvýšený výskyt poškodenia embryofetálneho vývoja, embryonálnej letality a potratov. Amivantamab by preto na základe mechanizmu účinku a zistení na zvieracích modeloch mohol spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva gravidnej žene. Amivantamab sa nemá podávať počas gravidity, pokiaľ prínos liečby pre ženu neprevažuje nad možnými rizikami pre plod. Ak pacientka otehotnie počas používania tohto lieku, musí byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod (pozri časť 5.3).

Dojčenie
Nie je známe, či sa amivantamab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je známe, že ľudské IgG sa vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po narodení, čo sa čoskoro zníži na nízke koncentrácie. Riziko pre dojčené dieťa sa počas tohto krátkeho obdobia tesne po narodení nedá vylúčiť, hoci IgG sa pravdepodobne degradujú v gastrointestinálnom trakte dojčeného dieťaťa a neabsorbujú sa. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu amivantamabom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita
Neexistujú žiadne údaje o účinku amivantamabu na fertilitu u ľudí. Účinky na samčiu a samičiu fertilitu sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rybrevant môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pozri časť 4.8 (napr. závrat, únava, porucha zraku). Ak sa u pacientov objavia príznaky súvisiace s liečbou vrátane nežiaducich reakcií súvisiacich so zrakom, ktoré ovplyvňujú ich schopnosť sústrediť sa a reagovať, odporúča sa, aby neviedli vozidlo a neobsluhovali stroje, kým účinok neustúpi.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
Najčastejšími nežiaducimi reakciami vo všetkých stupňoch boli vyrážka (76 %), reakcie súvisiace s infúziou (67 %), poškodenie nechtov (47 %), hypoalbuminémia (31 %), edém (26 %), únava (26 %), stomatitída (24 %), nauzea (23 %) a zápcha (23 %). Závažné nežiaduce reakcie zahŕňali ILD (1,3 %), IRR (1,1 %) a vyrážku (1,1 %). Tri percentá pacientov ukončili liečbu Rybrevantom z dôvodu nežiaducich reakcií. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k ukončeniu liečby boli IRR (1,1 %), ILD (0,5 %) a poškodenie nechtov (0,5 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií
Tabuľka 6 sumarizuje nežiaduce reakcie na liek, ktoré sa vyskytli u pacientov užívajúcich amivantamab.

Údaje odrážajú expozíciu amivantamabu u 380 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc po zlyhaní chemoterapie na báze platiny. Pacienti dostávali amivantamab 1 050 mg (pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 80 kg) alebo 1 400 mg (pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 80 kg). Medián expozície amivantamabu bol 4,1 mesiaca (rozpätie: 0,0 až 39,7 mesiaca).

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených amivantamabom

Trieda orgánových systémov Nežiaduca reakcia	**Kategória frekvencie**	**Akýkoľvek stupeň (%)**	**Stupeň 3-4 (%)**
Poruchy metabolizmu a výživy			
Hypoalbuminémia[a] (pozri časť 5.1)	Veľmi časté	31	2*
Znížená chuť do jedla		16	0,5*
Hypokalciémia		10	0,3*
Hypokaliémia	Časté	9	2
Hypomagneziémia	Časté	8	0
Poruchy nervového systému			
Závrat[b]	Veľmi časté	13	0,3*
Poruchy oka			
Porucha zraku[c]	Časté	3	0
Rast mihalníc[d]		1	0
Iné poruchy oka[e]		6	0
Keratitída	Menej časté	0,5	0
Uveitída		0,3	0
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Intersticiálna choroba pľúc[f]	Časté	3	0,5*
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Hnačka	Veľmi časté	11	2*
Stomatitída[g]		24	0,5*
Nauzea		23	0,5*
Zápcha		23	0
Vracanie		12	0,5*
Bolesť brucha[h]	Časté	9	0,8*
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Veľmi časté	15	2
Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy		13	1
Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi		12	0,5*
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Vyrážka[i]	Veľmi časté	76	3*
Poškodenie nechtov[j]		47	2*
Suchá koža[k]		19	0
Pruritus		18	0
Toxická epidermálna nekrolýza	Menej časté	0,3	0,3*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Myalgia	Veľmi časté	11	0,3*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Edém[l]	Veľmi časté	26	0,8*
Únava[m]		26	0,8*
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			
Reakcia súvisiaca s infúziou	Veľmi časté	67	2

*	Iba reakcie 3. stupňa
a	Hypoalbuminémia: znížený albumín v krvi, hypoalbuminémia
b	Závrat: závrat, závrat pri námahe, vertigo
c	Porucha zraku: rozmazané videnie, znížená zraková ostrosť, porucha zraku
d	Rast mihalníc: rast mihalníc, trichomegália
e	Iné poruchy oka: blefaritída, hyperémia spojoviek, podráždenie rohovky, suché oko, episkleritída, očné poruchy, svrbenie oka, neinfekčná konjunktivitída, očná hyperémia
f	Intersticiálna choroba pľúc: intersticiálna choroba pľúc, pneumonitída
g	Stomatitída: aftózny vred, cheilitída, glositída, ulcerácia pier, ulcerácia v ústach, zápal sliznice, stomatitída
h	Bolesť brucha: abdominálny diskomfort, bolesť brucha, bolesť v dolnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha, diskomfort v epigastriu, bolesť gastrointestinálneho traktu
i	Vyrážka: akné, dermatitída, akneiformná dermatitída, erytém, multiformný erytém, folikulitída, impetigo, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, perineálna vyrážka, periorálna dermatitída, pustula, vyrážka, erytematózna vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka, svrbivá vyrážka, pustulárna vyrážka, vezikulárna vyrážka, exfoliácia kože, kožná lézia
j	Poškodenie nechtov: zarastajúci necht, infekcia nechtového lôžka, fisúra nechtovej kutikuly, porucha nechtov, ryhovanie nechtov, onychoklázia, onycholýza, paronychia
k	Suchá koža: suchá koža, ekzém, asteatotický ekzém, kožné fisúry, xerodermia
l	Edém: edém oka, edém očných viečok, edém tváre, generalizovaný edém, lokalizovaný edém, edém, periférny edém, periorbitálny edém, periorbitálny opuch, periférny opuch, opuch tváre
m	Únava: asténia, únava

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou
Reakcie súvisiace s infúziou sa vyskytli u 67 % pacientov liečených amivantamabom. Deväťdesiatosem percent IRR bolo 1. až 2. stupňa. Deväťdesiatdeväť percent IRR sa objavilo pri prvej infúzii s mediánom času do nástupu 60 minút a väčšina sa vyskytla do 2 hodín od začiatku infúzie. Najčastejšie prejavy a príznaky zahŕňajú zimnicu, dyspnoe, nevoľnosť, návaly horúčavy, nepríjemné pocity v hrudníku a vracanie (pozri časť 4.4).

Intersticiálna choroba pľúc
Intersticiálna choroba pľúc alebo nežiaduce reakcie podobné ILD boli hlásené pri použití amivantamabu, ako aj pri iných inhibítoroch EGFR. Intersticiálna choroba pľúc alebo pneumonitída bola hlásená u 2,6 % pacientov. Pacienti s anamnézou ILD, ILD indukovanou liekmi, radiačnou pneumonitídou, ktorá vyžadovala liečbu steroidmi, alebo s akýmkoľvek dôkazom klinicky aktívnej ILD boli z klinickej štúdie vylúčení (pozri časť 4.4).

Kožné reakcie a zmeny na nechtoch
Vyrážka (vrátane akneiformnej dermatitídy), pruritus a suchá koža sa vyskytla u 76 % pacientov liečených amivantamabom. Väčšina prípadov bola 1. alebo 2. stupňa, pričom výskyt vyrážok 3. stupňa sa vyskytol u 3 % pacientov. Vyrážka vedúca k prerušeniu podávania amivantamabu sa vyskytla u 0,3 % pacientov. Vyrážka sa zvyčajne vyvinula počas prvých 4 týždňov liečby s mediánom času do nástupu 14 dní. U pacientov liečených amivantamabom sa vyskytla toxicita nechtov. Väčšina udalostí bola 1. alebo 2. stupňa, pričom toxicita nechtov 3. stupňa sa vyskytla u 1,8 % pacientov (pozri časť 4.4).

Poruchy oka
Poruchy oka, vrátane keratitídy (0,5 %), sa vyskytli u 9 % pacientov liečených amivantamabom. Ďalšie hlásené nežiaduce reakcie zahŕňali rast mihalníc, poruchu zraku a iné poruchy oka. Všetky udalosti boli 1. až 2. stupňa (pozri časť 4.4).

Iné osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti
U pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú k dispozícii obmedzené klinické údaje s amivantamabom (pozri časť 5.1). Medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a pacientmi vo veku < 65 rokov sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti.

Imunogenicita
Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, existuje možnosť imunogenicity. V klinickej štúdii s pacientmi s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC liečených amivantamabom boli 3 (0,9 %) z 347 hodnotiteľných pacientov pozitívne testovaní na protilátky proti amivantamabu. Nezistil sa žiadny dôkaz o zmene farmakokinetického alebo bezpečnostného profilu ani o zmene účinnosti z dôvodu protilátok proti amivantamabu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

4.9 Predávkovanie

V klinickej štúdii, v ktorej pacienti dostávali až 1 750 mg intravenózne, nebola stanovená žiadna maximálna tolerovaná dávka. Nie je známe žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní amivantamabom. V prípade predávkovania sa má liečba Rybrevantom ukončiť, u pacienta sa majú sledovať akékoľvek známky alebo príznaky nežiaducich udalostí a okamžite sa majú začať vhodné všeobecné podporné opatrenia, až kým sa klinická toxicita nezníži alebo nevymizne.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: monoklonálne protilátky a konjugáty protilátka-liečivo, ATC kód: L01FX18.

Mechanizmus účinku
Amivantamab je nízko fukózová, plne humánna bišpecifická protilátka na báze IgG1 proti EGFR-MET s aktivitou zameranou na imunitné bunky, ktorá sa zameriava na nádory s aktivujúcimi inzerčnými mutáciami v exóne 20 EGFR. Amivantamab sa viaže na extracelulárne domény EGFR a MET.

Amivantamab narúša signálne funkcie EGFR a MET blokovaním väzby ligandu a zvýšením degradácie EGFR a MET, čím bráni rastu a progresii nádoru. Prítomnosť EGFR a MET na povrchu nádorových buniek tiež umožňuje zacielenie týchto buniek na deštrukciu imunitnými efektorovými bunkami, ako sú NK-bunky (prirodzené zabíjačské bunky) a makrofágy, prostredníctvom mechanizmov bunkovej cytotoxicity závislej od protilátky (ADCC) a trogocytózy.

Farmakodynamické účinky

Albumín
Amivantamab znižoval koncentráciu sérového albumínu, čo je farmakodynamický účinok inhibície MET, zvyčajne počas prvých 8 týždňov (pozri časť 4.8); potom sa koncentrácia albumínu stabilizovala po zvyšok liečby amivantamabom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť
CHRYSALIS je multicentrická, otvorená, multikohortová štúdia vykonaná s cieľom posúdiť bezpečnosť a účinnosť Rybrevantu u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC. Účinnosť sa hodnotila u 114 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým NSCLC, ktorí mali inzerčné mutácie v exóne 20 EGFR, u ktorých ochorenie progredovalo počas liečby chemoterapiou na báze platiny alebo po nej a ktorých medián sledovania bol 12,5 mesiaca. U všetkých pacientov sa

testovali vzorky nádorového tkaniva (93 %) a/alebo plazmy (10 %) za účelom stanovenia stavu inzerčnej mutácie v exóne 20 EGFR pomocou masívneho paralelného sekvenovania (next generation sequencing, NGS) u 46 % pacientov a/alebo polymerázovou reťazovou reakciou (polymerase chain reaction, PCR) u 41 % pacientov; u 4 % pacientov metóda testovania nebola špecifikovaná. Pacienti s neliečenými mozgovými metastázami alebo s anamnézou ILD vyžadujúcou liečbu steroidmi s predĺženým účinkom alebo inými imunosupresívami v priebehu posledných 2 rokov neboli zaradení do štúdie. Rybrevant sa podával intravenózne v dávke 1 050 mg pacientom s telesnou hmotnosťou < 80 kg alebo 1 400 mg pacientom s telesnou hmotnosťou ≥ 80 kg jedenkrát týždenne počas 4 týždňov, potom každé 2 týždne od 5. týždňa až do straty klinického prínosu alebo neprijateľnej toxicity. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola celková miera odpovede (overall response rate, ORR) hodnotená skúšajúcim, definovaná ako potvrdená úplná odpoveď (complete response, CR) alebo čiastočná odpoveď (partial response, PR) na základe RECIST v1.1. Primárny cieľový ukazovateľ bol okrem toho hodnotený zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením (blinded independent central review, BICR). Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali trvanie odpovede (duration of response, DOR).

Priemerný vek bol 62 rokov (rozpätie: 36 – 84) rokov, pričom 41 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov, 61 % boli ženy a 52 % boli Ázijci a 37 % boli belosi. Medián počtu predchádzajúcich terapií bol 2 (rozpätie: 1 až 7 terapií). Na začiatku malo 29 % pacientov výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 a 70 % malo výkonnostný stav podľa ECOG 1; 57 % nikdy nefajčilo; 100 % malo rakovinu v 4. štádiu a 25 % malo predchádzajúcu liečbu metastáz v mozgu. Pri 8 rôznych zvyškoch sa pozorovali inzercie v exóne 20; najčastejšími zvyškami boli A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) a N771 (11 %).

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v Tabuľke 7.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti v štúdii CHRYSALIS

	Hodnotenie skúšajúcim **(N = 114)**
Celková miera odpovede[a, b] (95 % IS)	37 % (28 %, 46 %)
Úplná odpoveď	0 %
Čiastočná odpoveď	37 %
Trvanie odpovede	
Medián[c] (95 % IS), mesiace	12,5 (6,5; 16,1)
Pacienti s DOR ≥ 6 mesiacov	64 %

IS = interval spoľahlivosti

[a] Potvrdená odpoveď

[b] Výsledky ORR a DOR podľa hodnotenia skúšajúceho boli v súlade s výsledkami uvedenými v hodnotení BICR; ORR podľa hodnotenia BICR bola 43 % (34 %, 53 %), s 3 % mierou CR a 40 % mierou PR, medián DOR podľa hodnotenia BICR bol 10,8 mesiaca (95 % IS: 6,9; 15,0) a pacienti s DOR ≥ 6 mesiacov podľa hodnotenia BICR tvorili 55 %.

[c] Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu.

Protinádorová aktivita bola pozorovaná naprieč skúmanými podtypmi mutácií.

Starší pacienti

Medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a pacientmi vo veku < 65 rokov sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v účinnosti.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Rybrevantom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s nemalobunkovým karcinómom pľúc (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Registrácia s podmienkou
Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plocha amivantamabu pod krivkou závislosti koncentrácie od času ($AUC_{1\ týždeň}$) sa úmerne zvyšuje v rozmedzí dávok od 350 do 1 750 mg.

Po podaní Rybrevantu v odporúčanej dávke a v odporúčanej schéme bola priemerná hodnota $AUC_{1\ týždeň}$ v sére bola približne 2,9-násobne vyššia po piatej dávke, po podávaní jedenkrát týždenne, v porovnaní s prvou dávkou.

Rovnovážny stav bol dosiahnutý približne 2 mesiace v období s dávkou každé 2 týždne (pri deviatej infúzii) pri dávke 1 050 mg a priemerná hodnota $AUC_{1\ týždeň}$ v sére bola približne 2,4-násobne vyššia v rovnovážnom stave v porovnaní s prvou dávkou.

Distribúcia
Po podaní odporúčanej dávky Rybrevantu bol geometrický priemer (CV %) celkového distribučného objemu amivantamabu na základe odhadov populačných farmakokinetických parametrov 5,37 l (21 %).

Eliminácia
Klírens amivantamabu je vyšší pri nízkych dávkach (< 350 mg), ale lineárny v rozmedzí klinických dávok. Geometrický priemer (CV %) lineárneho klírensu sa odhadol na 225 ml/deň (25 %), na základe populačných farmakokinetických odhadov. Geometrický priemer (CV %) terminálneho polčasu eliminácie spojeného s lineárnym klírensom, odhadovaný z populačných farmakokinetických parametrov, bol 15,7 dní (26 %) po podaní odporúčanej dávky Rybrevantu v monoterapii.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti
Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike amivantamabu v závislosti od veku (32 – 87 rokov).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s miernou (60 ≤ klírens kreatinínu [CrCl] < 90 ml/min) a stredne ťažkou (29 ≤ CrCl < 60 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa nepozoroval žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku amivantamabu. Vplyv ťažkej poruchy funkcie obličiek (15 ≤ CrCl < 29 ml/min) na farmakokinetiku amivantamabu nie je známy.

Porucha funkcie pečene
Je nepravdepodobné, že zmeny funkcie pečene budú mať nejaký vplyv na elimináciu amivantamabu, pretože molekuly na báze IgG1, ako je amivantamab, nie sú metabolizované pečeňovými enzýmami.

V dôsledku mierneho poškodenia funkcie pečene [(celkový bilirubín ≤ ULN a AST > ULN) alebo (ULN < celkový bilirubín ≤ 1,5 x ULN)] nebol pozorovaný žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku amivantamabu. Účinok stredne ťažkého (celkový bilirubín 1,5- až 3-násobok ULN) a ťažkého (celkový bilirubín > 3-násobok ULN) poškodenia funkcie pečene na farmakokinetiku amivantamabu nie je známy.

Pediatrická populácia
Farmakokinetika Rybrevantu u pediatrických pacientov nebola skúmaná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Karcinogenita a mutagenita
Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách na stanovenie karcinogénneho potenciálu amivantamabu. Bežné štúdie genotoxicity a karcinogenity nie sú vo všeobecnosti aplikovateľné na biologické liečivá, keďže veľké bielkoviny sa nemôžu rozptýliť do buniek a nemôžu interagovať s DNA alebo chromozómovým materiálom.

Reprodukčná toxikológia
Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách, ktoré by hodnotili účinky na reprodukciu a vývoj plodu; na základe mechanizmu účinku však amivantamab môže spôsobiť poškodenie plodu alebo vývojové anomálie. Ako sa uvádza v literatúre, redukcia, eliminácia alebo narušenie embryofetálnej alebo materskej signalizácie EGFR môže zabrániť implantácii, spôsobiť stratu embrya alebo plodu v rôznych štádiách gravidity (účinkami na placentárny vývoj), spôsobiť vývojové anomálie vo viacerých orgánoch alebo predčasnú smrť prežívajúcich plodov. Podobne zacielenie na MET alebo jeho ligand hepatocytový rastový faktor (HGF) bolo embryonálne smrteľné pre vážne defekty v placentárnom vývoji a u plodov sa prejavili defekty vo vývoji svalov vo viacerých orgánoch. Je známe, že ľudský IgG1 prechádza placentou, preto má amivantamab potenciál prenosu z matky na vyvíjajúci sa plod.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrát disodnej soli kyseliny etyléndiamíntetraoctovej (EDTA)
L-histidín
L-histidínium-chlorid, monohydrát
L-metionín
Polysorbát 80 (E433)
Sacharóza
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená liekovka
3 roky

Po zriedení
Chemická a fyzikálna stabilita pri použití bola preukázaná počas 10 hodín pri teplote 15 °C až 25 °C pri izbovom svetle. Z mikrobiologického hľadiska platí, že ak spôsob riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek by sa mal použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, sú časy a podmienky uchovávania na zodpovednosti používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

7 ml koncentrátu v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomérovým uzáverom a hliníkovým tesnením s odklápacím viečkom obsahujúci 350 mg amivantamabu. Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pripravte roztok na intravenóznu infúziu použitím aseptickej techniky nasledovne:

Príprava

- Na základe východiskovej hmotnosti pacienta stanovte potrebnú dávku (buď 1 050 mg pre pacientov < 80 kg, alebo 1 400 mg pre pacientov ≥ 80 kg) a potrebný počet injekčných liekoviek Rybrevantu (pozri časť 4.2). Jedna injekčná liekovka obsahuje 350 mg amivantamabu.
- Skontrolujte, či je roztok Rybrevantu bezfarebný až svetložltý. Nepoužívajte, ak došlo k zmene farby alebo ak sú v roztoku prítomné viditeľné častice.
- Odoberte a potom odstráňte objem buď 5 % roztoku glukózy, alebo roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekčné podanie z 250 ml infúzneho vaku, ktorý sa rovná požadovanému objemu roztoku Rybrevantu, ktorý sa má pridať (odstráňte 7 ml rozpúšťadla z infúzneho vaku pre každú injekčnú liekovku). Infúzne vaky musia byť vyrobené z polyvinylchloridu (PVC), polypropylénu (PP), polyetylénu (PE) alebo zmesi polyolefínov (PP + PE).
- Odoberte 7 ml Rybrevantu z každej potrebnej injekčnej liekovky a potom ho pridajte do infúzneho vaku. Každá injekčná liekovka obsahuje 0,5 ml navyše, aby sa zabezpečil dostatočný extrahovateľný objem. Konečný objem v infúznom vaku má byť 250 ml. Zlikvidujte všetok nepoužitý liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke.
- Opatrne obracajte vak za účelom premiešania roztoku. Netraste.
- Pred podaním parenterálne lieky vizuálne skontrolujte, či neobsahujú pevné častice a nemajú zmenenú farbu. Nepoužívajte, ak spozorujete zmenu farby alebo viditeľné častice.

Podávanie

- Zriedený roztok podajte intravenóznou infúziou použitím infúznej súpravy s regulátorom prietoku a in-line, sterilným, nepyrogénnym, proteíny málo viažucim polyetersulfónovým (protein-binding polyethersulfone, PES) filtrom (veľkosť pórov 0,22 alebo 0,2 mikrometra). Musia sa použiť aplikačné súpravy vyrobené z polyuretánu (PU), polybutadiénu (PBD), PVC, PP alebo PE.
- Nepodávajte infúziu Rybrevantu súbežne v tej istej intravenóznej linke s inými liečivami.
- Zriedený roztok sa má podať do 10 hodín (vrátane času infúzie) pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C) a pri izbovom svetle.
- Vzhľadom na frekvenciu IRR pri prvej dávke sa má amivantamab podávať infúziou do periférnej žily v 1. týždni a v 2. týždni; infúziu do centrálnej žily je možné podávať počas nasledujúcich týždňov, keď je riziko IRR nižšie. Pozri infúzne rýchlosti v časti 4.2.

Likvidácia

Tento liek je určený len na jednorazové použitie a všetok nepoužitý liek, ktorý sa nepodá do 10 hodín, sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/21/1594/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. december 2021
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. september 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu