

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rybre vant 350 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Én ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 50 mg amivantamab.
Ét 7 ml-hætteglas indeholder 350 mg amivantamab.

Amivantamab er et fuldt humant immunglobulin G1 (IgG1)-baseret bispecifikt antistof, som er rettet mod epidermal vækstfaktor (EGF) og mesenkymal-epidermal overgang (MET) receptorerne, og fremstillet i en pattedyrscellelinje (kinesisk hamster-ovarie [CHO]) ved brug af rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Opløsningen er farveløs til svagt gul med en pH på 5,7 og en osmolalitet på cirka 310 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rybre vant er indiceret:

- i kombination med lazertinib til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med EGFR Exon 19-deletioner eller Exon 21 L858R-substitutionssmutationer.
- i kombination med carboplatin og pemetrexed til behandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC med EGFR Exon 19-deletioner eller L858R-substitutionsmutationer, efter svigt af tidligere behandling, herunder en EGFR-tyrosinkinasehæmmer (TKI).
- i kombination med carboplatin og pemetrexed til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR Exon 20-insertionsmutationer.
- som monoterapi til behandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR Exon 20-insertionsmutationer, efter svigt af platinbaseret behandling.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Rybre vant skal indledes og overvåges af en læge med erfaring i anvendelse af anticancerbehandling.

Rybre vant skal administreres af en læge eller sygeplejerske med adgang til passende medicinsk støtte til behandling af infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er), hvis sådanne skulle opstå.

Inden indledning af Rybre vant-behandling skal mutationsstatus for EGFR bestemmes i tumorvæv eller plasmaprøver vha. en valideret testmetode. Hvis der ikke påvises mutation i en plasmaprøve, skal tumorvæv testes hvis det foreligger i en tilstrækkelig mængde og kvalitet, på grund af risikoen for

falsk negative resultater ved brug af en plasmatest. Testen kan udføres på et hvilket som helst tidspunkt fra den første diagnose til påbegyndelse af behandlingen. Det er ikke nødvendigt at gentage, efter mutationsstatus for EGFR er blevet fastslået (se pkt. 5.1).

Dosering

Der bør administreres lægemidler før infusion for at reducere risikoen for IRR'er med Rybrevant (se "Dosisjustering" og "Anbefalede samtidige lægemidler" nedenfor).

Hver 3. uge

De anbefalede doser af Rybrevant ved brug i kombination med carboplatin og pemetrexed er anført i tabel 1 (se "Infusionshastigheder" og tabel 5 nedenfor).

Tabel 1: Anbefalet dosis af Rybrevant hver 3. uge

Kropsvægt ved <i>baseline</i> ^a	Dosis af Rybrevant	Plan	Antal hætteglas
Under 80 kg	1.400 mg	Ugentligt (i alt 4 doser) fra uge 1 til 4 <ul style="list-style-type: none"> • Uge 1 – opdelt infusion på dag 1 og dag 2 • Uge 2 til 4 – infusion på dag 1 	4
	1.750 mg	Hver 3. uge fra uge 7 og derefter	5
Over eller lig med 80 kg	1.750 mg	Ugentligt (i alt 4 doser) fra uge 1 til 4 <ul style="list-style-type: none"> • Uge 1 – opdelt infusion på dag 1 og dag 2 • Uge 2 til 4 – infusion på dag 1 	5
	2.100 mg	Hver 3. uge fra uge 7 og derefter	6

^a Dosisjustering er ikke nødvendig ved senere ændring i kropsvægt.

Ved brug i kombination med carboplatin og pemetrexed skal Rybrevant administreres efter carboplatin og pemetrexed i følgende rækkefølge: pemetrexed, carboplatin og derefter Rybrevant. Se pkt. 5.1 og fremstillernes ordinationsoplysninger for doseringsanvisninger for carboplatin og pemetrexed.

Hver 2. uge

De anbefalede doser af Rybrevant som monoterapi eller i kombination med lazertinib er anført i tabel 2 (se "Infusionshastigheder" og tabel 6 nedenfor).

Tabel 2: Anbefalet dosis af Rybrevant hver 2. uge

Kropsvægt ved <i>baseline</i> ^a	Dosis af Rybrevant	Plan	Antal 350 mg/7 ml Rybrevant hætteglas
Under 80 kg	1.050 mg	Ugentligt (i alt 4 doser) fra uge 1 til 4 <ul style="list-style-type: none"> • Uge 1 – opdelt infusion på dag 1 og dag 2 • Uge 2 til 4 – infusion på dag 1 	3
		Hver 2. uge fra uge 5 og derefter	
Over eller lig med 80 kg	1.400 mg	Ugentligt (i alt 4 doser) fra uge 1 til 4 <ul style="list-style-type: none"> • Uge 1 – opdelt infusion på dag 1 og dag 2 • Uge 2 til 4 – infusion på dag 1 	4
		Hver 2. uge fra uge 5 og derefter	

^a Dosisjustering er ikke nødvendig ved senere ændring i kropsvægt.

Når det gives i kombination med lazertinib, anbefales det at administrere Rybrevant når som helst efter lazertinib, når det gives samme dag. Oplysninger om dosering af lazertinib fremgår af pkt. 4.2 i produktresuméet til lazertinib.

Behandlingsvarighed

Det anbefales, at patienterne behandles med Rybrevant indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Glemt dosis

Hvis en planlagt dosis undlades, skal dosen administreres hurtigst muligt, hvorefter doseringsplanen tilpasses, så behandlingsintervallet opretholdes.

Dosisjustering

Dosering skal afbrydes ved bivirkninger af grad 3 eller 4, indtil bivirkningen vender tilbage til \leq grad 1 eller *baseline*. Hvis afbrydelsen varer 7 dage eller mindre, genoptages behandlingen med den aktuelle dosis. Hvis afbrydelsen varer længere end 7 dage, anbefales det at genstarte behandlingen med en reduceret dosis som anført i tabel 3. Se også de specifikke dosisjusteringer for de specifikke bivirkninger under tabel 3.

Hvis det bruges i kombination med lazertinib, fremgår oplysninger om dosisjustering af lazertinib af pkt. 4.2 i produktresuméet til lazertinib.

Tabel 3: Anbefalede dosisændringer ved bivirkninger

Dosis hvor bivirkningen opstod	Dosis efter 1. afbrydelse pga. Bivirkning	Dosis efter 2. afbrydelse pga. Bivirkning	Dosis efter 3. afbrydelse pga. Bivirkning
1.050 mg	700 mg	350 mg	Seponer Rybrevant
1.400 mg	1.050 mg	700 mg	
1.750 mg	1.400 mg	1.050 mg	
2.100 mg	1.750 mg	1.400 mg	

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionen skal afbrydes ved det første tegn på IRR'er. Yderligere understøttende lægemidler (f.eks. yderligere glukokortikoider, antihistamin, antipyretika og antiemetika) bør administreres som klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

- Grad 1-3 (lette-svære): Efter bedring af symptomer genoptages infusionen med 50 % af den foregående infusionshastighed. Hvis der ikke opstår yderligere symptomer, kan hastigheden øges til den anbefalede infusionshastighed (se tabel 5 og 6). Samtidige lægemidler bør administreres ved den næste dosis (herunder dexamethason (20 mg) eller tilsvarende) (se tabel 4).
- Recidiverende grad 3 eller grad 4 (livstruende): Seponer Rybrevant permanent.

Hændelser med VTE (venøs tromboemboli) ved samtidig brug af lazertinib

Ved indledning af behandlingen skal der administreres profylaktiske antikoagulantia for at forebygge VTE-hændelser hos patienter, der får Rybrevant i kombination med lazertinib. I henhold til de kliniske retningslinjer skal patienterne have profylaktiske doser af enten et direkte oralt antikoagulantikum (DOAK) eller lavmolekylært heparin (LMH). Brug af K-vitaminantagonister frarådes.

Ved hændelser med klinisk ustabilit VTE (f.eks. respirationssvigt eller hjertedysfunktion) skal begge lægemidler seponeres, indtil patienten er klinisk stabil. Derefter kan begge lægemidler genoptages ved samme dosis. I tilfælde af tilbagefald på trods af passende antikoagulering, skal Rybrevant seponeres. Behandlingen kan fortsættes med lazertinib med samme dosis.

Hud- og neglreaktioner

Patienter skal have besked om at begrænse solesponering under behandling med og i de to måneder efter behandlingen med Rybrevant. Alkoholfri blødgørende creme anbefales til tørre områder. Se yderligere oplysninger om profylakse af hud- og neglreaktioner i pkt. 4.4. Hvis patienten udvikler en hud- eller neglreaktion af grad 1-2, bør der iværksættes understøttende behandling. Hvis der ikke er nogen forbedring efter 2 uger, bør det overvejes at reducere dosis ved vedvarende udslæt af grad 2 (se tabel 3). Hvis patienten udvikler en hud- eller neglreaktion af grad 3, skal der iværksættes understøttende behandling, og afbrydelse af behandlingen med Rybrevant bør overvejes, indtil bivirkningen forbedres. Når hud- eller neglreaktionen er reduceret til \leq grad 2, bør behandling med Rybrevant genoptages ved en reduceret dosis. Hvis patienten udvikler hudreaktioner af grad 4, skal Rybrevant seponeres permanent (se pkt. 4.4).

Interstitiel lungesygdom

Rybrevant bør seponeres, hvis der er mistanke om interstitiel lungesygdom (ILS) eller ILS-lignende bivirkninger (pneumonitis). Hvis det bliver bekræftet, at patienten har ILS eller ILS-lignende bivirkninger (f.eks. pneumonitis), skal Rybrevant seponeres permanent (se pkt. 4.4).

Anbefalede samtidige lægemidler

Forud for infusionen (uge 1, dag 1 og 2) skal der administreres antihistaminer, antipyretika og glukokortikoider for at reducere risikoen for IRR'er (se tabel 4). Ved efterfølgende doser skal der administreres antihistaminer og antipyretika. Glukokortikoider skal også genoptages efter længerevarende afbrydelser af behandlingen. Antiemetika skal administreres efter behov.

Tabel 4: Doseringsplan for præmedicinering

Præmedicinering	Dosis	Administrationsvej	Anbefalet doseringsvindue inden administration af Rybrevant
Antihistamin*	Diphenhydramin (25 til 50 mg) eller tilsvarende	Intravenøst	15 til 30 minutter
		Oralt	30 til 60 minutter
Antipyretika*	Paracetamol/acetaminofen (650 til 1.000 mg)	Intravenøst	15 til 30 minutter
		Oralt	30 til 60 minutter
Glukokortikoid‡	Dexamethason (20 mg) eller tilsvarende	Intravenøst	60 til 120 minutter
Glukokortikoid+	Dexamethason (10 mg) eller tilsvarende	Intravenøst	45 til 60 minutter

* Påkrævet uanset dosis.

‡ Påkrævet ved den første dosis (uge 1, dag 1) eller ved den efterfølgende dosis i tilfælde af en IRR

+ Påkrævet ved anden dosis (uge 1, dag 2); valgfrit ved efterfølgende doser.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende amivantamab hos den pædiatriske population til behandling af NSCLC.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.8, pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført formelle studier af amivantamab hos patienter med nedsat nyrefunktion. Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, da amivantamab ikke er undersøgt hos denne patientpopulation (se pkt. 5.2). Hvis behandlingen påbegyndes, skal patienten overvåges for bivirkninger, og dosis justeres ifølge anbefalingerne ovenfor.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført formelle studier af amivantamab hos patienter med nedsat leverfunktion. Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let nedsat leverfunktion. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion, da amivantamab ikke er undersøgt hos denne patientpopulation (se pkt. 5.2). Hvis behandlingen påbegyndes, skal patienten overvåges for bivirkninger, og dosis justeres ifølge anbefalingerne ovenfor.

Administration

Rybrevant er til intravenøs anvendelse. Det administreres som en intravenøs infusion efter fortynding med steril 5 % glucoseopløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Rybrevant skal administreres med inline-filtrering.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Infusionshastigheder

Efter fortynding skal infusionen administreres intravenøst med de infusionshastigheder, der er angivet i tabel 5 eller 6 nedenfor. På grund af hyppigheden af IRR'er ved første dosis skal amivantamab infunderes via en perifer vene i uge 1 og uge 2. Infusion via et centralkateter kan administreres i efterfølgende uger, når risikoen for IRR er lavere (se pkt. 6.6). Det anbefales at klargøre den første dosis så tæt på administration som muligt for at maksimere sandsynligheden for at gennemføre infusionen i tilfælde af en IRR.

Tabel 5: Infusionshastigheder for Rybrevant hver 3. uge

Kropsvægt under 80 kg			
Uge	Dosis (pr. 250 ml-pose)	Indledende infusionshastighed	Efterfølgende infusionshastighed[†]
Uge 1 (opdelt dosis-infusion)			
Uge 1 dag 1	350 mg	50 ml/time	75 ml/time
Uge 1 dag 2	1.050 mg	33 ml/time	50 ml/time
Uge 2	1.400 mg	65 ml/time	
Uge 3	1.400 mg	85 ml/time	
Uge 4	1.400 mg	125 ml/time	
Efterfølgende uger*	1.750 mg	125 ml/time	
Kropsvægt over eller lig med 80 kg			
Uge	Dosis (pr. 250 ml-pose)	Indledende infusionshastighed	Efterfølgende infusionshastighed[†]
Uge 1 (opdelt dosis-infusion)			
Uge 1 dag 1	350 mg	50 ml/time	75 ml/time
Uge 1 dag 2	1.400 mg	25 ml/time	50 ml/time
Uge 2	1.750 mg	65 ml/time	
Uge 3	1.750 mg	85 ml/time	
Uge 4	1.750 mg	125 ml/time	
Efterfølgende uger*	2.100 mg	125 ml/time	

* Fra og med uge 7 får patienterne en dosis hver 3. uge.

† Forøg den indledende infusionshastighed til den efterfølgende infusionshastighed efter 2 timer ved fravær af infusionsrelaterede reaktioner.

Tabel 6: Infusionshastigheder for Rybrevant hver 2. uge

Kropsvægt under 80 kg			
Uge	Dosis (pr. 250 ml-pose)	Indledende infusionshastighed	Efterfølgende infusionshastighed[‡]
Uge 1 (opdelt dosis-infusion)			
Uge 1 dag 1	350 mg	50 ml/time	75 ml/time
Uge 1 dag 2	700 mg	50 ml/time	75 ml/time
Uge 2	1.050 mg	85 ml/time	
Efterfølgende uger*	1.050 mg	125 ml/time	
Kropsvægt over eller lig med 80 kg			
Uge	Dosis (pr. 250 ml-pose)	Indledende infusionshastighed	Efterfølgende infusionshastighed[‡]
Uge 1 (opdelt dosis-infusion)			
Uge 1 dag 1	350 mg	50 ml/time	75 ml/time
Uge 1 dag 2	1.050 mg	35 ml/time	50 ml/time
Uge 2	1.400 mg	65 ml/time	
Uge 3	1.400 mg	85 ml/time	
Efterfølgende uger*	1.400 mg	125 ml/time	

* Efter uge 5 får patienterne en dosis hver 2. uge.

‡ Forøg den indledende infusionshastighed til den efterfølgende infusionshastighed efter 2 timer ved fravær af IRR'er.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner forekom almindeligt hos patienter, der fik behandling med amivantamab (se pkt. 4.8).

Forud for den indledende infusion (uge 1) skal der administreres antihistaminer, antipyretika og glukokortikoider for at reducere risikoen for IRR'er. Ved efterfølgende doser skal der administreres antihistaminer og antipyretika. Den indledende infusion skal administreres i opdelte doser i uge 1 på dag 1 og 2.

Patienterne skal behandles på et sted, hvor der er adgang til passende medicinsk udstyr til behandling af IRR'er. Infusionen bør afbrydes ved første tegn på IRR'er uanset alvorsgrad, og der skal administreres lægemidler efter infusionen som klinisk indiceret. Efter ophør af symptomer skal infusionen genoptages med 50 % af den foregående infusionshastighed. Ved recidiverende IRR'er af grad 3 eller grad 4 skal Rybrevant seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Interstitiel lungesygdom

Interstitiel lungesygdom (ILS) eller ILS-lignende bivirkninger (f.eks. pneumonitis) er blevet rapporteret hos patienter, som blev behandlet med amivantamab, inklusive fatale hændelser (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for symptomer, der indikerer udvikling af ILS/pneumonitis (f.eks. dyspnø, hoste, feber). Hvis patienten udvikler symptomer, skal behandlingen med Rybrevant afbrydes, mens disse symptomer undersøges. Formodet ILS eller ILS-lignende bivirkninger skal evalueres, og passende behandling bør iværksættes efter behov. Rybrevant skal seponeres permanent hos patienter med bekræftet ILS eller ILS-lignende bivirkninger (se pkt. 4.2).

Hændelser med VTE (venøs tromboemboli) ved samtidig brug af lazertinib

Der er indberettet hændelser med VTE (venøs tromboemboli), herunder dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), inklusive fatale hændelser, hos patienter der fik Rybrevant i kombination med lazertinib (se pkt. 4.8). I henhold til de kliniske retningslinjer skal patienterne have profylaktiske doser af enten et direkte oralt antikoagulantikum (DOAK) eller lavmolekylært heparin (LMH). Brug af K-vitaminantagonister frarådes.

Tegn og symptomer på VTE-hændelser skal overvåges. Patienter med VTE-hændelser skal have antikoagulationsbehandling som klinisk indiceret. Ved VTE-hændelser forbundet med klinisk ustabilitet skal behandlingen afbrydes, indtil patienten er klinisk stabil. Derefter kan begge lægemidler genoptages ved samme dosis.

I tilfælde af recidiv på trods af passende antikoagulation skal Rybrevant seponeres. Behandlingen kan fortsætte med lazertinib ved samme dosis (se pkt. 4.2).

Hud- og neglereaktioner

Udslæt (herunder akneiform dermatitis), pruritus og tør hud forekom hos patienter, der fik behandling med amivantamab (se pkt. 4.8). Patienterne skal informeres om at begrænse eksponering for sol under og i 2 måneder efter behandlingen med Rybrevant. Det tilrådes at anvende beskyttende beklædning og bredspektret UVA/UVB-solcreme. Det anbefales at bruge en blødgørende creme uden alkohol på tørre områder af huden. En profylaktisk tilgang til forebyggelse af udslæt bør overvejes. Dette omfatter profylaktisk behandling med et oralt antibiotikum (f.eks. doxycyclin eller minocyclin, 100 mg to

gange dagligt) i de første 12 uger af behandlingen, startende på dag 1, og med topisk antibiotikacreme (f.eks. clindamycin 1 %) i hovedbunden i de næste 9 måneder af behandlingen efter ophør af behandling med oralt antibiotikum. Non-komedogen fugtighedscreme i ansigtet og på hele kroppen (bortset fra hovedbunden) og klorhexidinopløsning til vask af hænder og fødder bør overvejes at starte på dag 1 og fortsættes i de første 12 måneder af behandlingen.

Det anbefales, at der altid foreligger en recept på topiske og/eller orale antibiotika og topiske kortikosteroider på tidspunktet for den første dosering for at minimere enhver forsinkelse i reaktiv behandling, hvis udslæt udvikler sig på trods af profylaktisk behandling. Hvis der udvikles hudreaktioner, skal der administreres topikale kortikosteroider og topikale og/eller orale antibiotika. Ved hændelser af grad 3 eller hændelser af grad 2, som tolereres dårligt, bør der også administreres systemiske antibiotika og orale steroider. Patienter, som får svært udslæt med et atypisk udseende eller en atypisk fordeling, eller som ikke bedres inden for 2 uger, skal straks henvises til en dermatolog. På baggrund af alvorsgraden skal dosis af Rybrevant reduceres, midlertidigt afbrydes eller seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Toksisk epidermal nekrolyse (TEN) er blevet rapporteret. Behandling med dette lægemiddel skal seponeres, hvis TEN bekræftes.

Øjenlidelser

Øjenlidelser, herunder keratitis, forekom hos patienter, der fik behandling med amivantamab (se pkt. 4.8). Patienter, som har øjensymptomer, der forværres, skal straks henvises til en oftalmolog og bør stoppe brugen af kontaktlinser, indtil symptomerne er blevet evalueret. Se pkt. 4.2 for dosisjusteringer ved øjenlidelser af grad 3 eller 4.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. Dosisenhed, dvs. Det er i det væsentlige natriumfrit. Dette lægemiddel kan fortyndes i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning. Dette skal tages med i overvejelserne for patienter, der er på en kontrolleret natriumdiæt (se pkt. 6.6).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført lægemiddelinteraktionsstudier. Da amivantamab er et monoklonalt IgG1-antistof, er det usandsynligt, at udskillelse via nyrerne og leverenzym-medieret metabolisering af intakt amivantamab er vigtige elimineringsveje. Derfor forventes variationer i lægemiddelmetaboliserende enzymer ikke at påvirke eliminationen af amivantamab. På grund af den høje affinitet for en unik epitop på EGFR og MET forventes amivantamab ikke at ændre lægemiddelmetaboliserende enzymer.

Vacciner

Der foreligger ingen kliniske data for vaccinationers virkning og sikkerhed hos patienter, der tager amivantamab. Undgå brugen af levende eller levende, svækkede vacciner, mens patienter tager amivantamab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception

Kvinder i den fertile alder bør anvende sikker kontraception under behandlingen og i 3 måneder efter ophør af behandlingen med amivantamab.

Graviditet

Der er ingen data fra mennesker til vurdering af risikoen ved anvendelse af amivantamab under graviditeten. Der er ikke udført dyreforsøg vedrørende reproduktion til belysning af eventuelle lægemiddelrelaterede risici. Administration af EGFR- og MET-hæmmersmolekyler til drægtige dyr medførte en øget forekomst af embryoføtal udviklingshæmning, embryoletalitet og abort. Amivantamab kan således ud fra stoffets virkningsmekanisme og fund i dyremodeller muligvis skade fosteret, hvis det administreres til en gravid kvinde. Amivantamab bør ikke gives under graviditeten,

medmindre det anses, at fordelene ved at behandle kvinden opvejer de potentielle risici for fosteret. Hvis patienten bliver gravid, mens hun tager dette lægemiddel, bør hun informeres om den potentielle risiko for fosteret (se pkt. 5.3).

Amning

Det er ukendt, om amivantamab udskilles i human mælk. Det er påvist, at humane IgG'er udskilles i modermælk i løbet af de første par dage efter fødslen, hvorefter de falder til lave koncentrationer kort tid efter. En risiko for det ammede barn, kan ikke udelukkes under denne korte periode lige efter fødslen, selvom IgG'er sandsynligvis nedbrydes i mave-tarm-kanalen på det ammede barn og ikke absorberes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med amivantamab seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen data for amivantamabs påvirkning af human fertilitet. Påvirkningen af fertiliteten hos hanner og hunner er ikke blevet undersøgt i dyreforsøg.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Rybrelevant kan i moderat grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Se pkt. 4.8 (f.eks. svimmelhed, træthed, synsnedsettelse). Hvis patienten får behandlingsrelaterede symptomer, herunder synsrelaterede bivirkninger, som påvirker patientens evne til at koncentrere sig og reagere, anbefales det, at vedkommende ikke fører motorkøretøj eller betjener maskiner, før bivirkningen har fortaget sig.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I datasættet for amivantamab som monoterapi (N = 380) var de hyppigste bivirkninger uanset grad udslæt (76 %), infusionsrelaterede reaktioner (67 %), negletoksicitet (47 %), hypoalbuminæmi (31 %), ødem (26 %), træthed (26 %), stomatitis (24 %), kvalme (23 %) og obstipation (23 %). Alvorlige bivirkninger omfattede ILS (1,3 %), IRR'er (1,1 %) og udslæt (1,1 %). Tre procent af patienterne seponerede Rybrelevant på grund af bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var IRR'er (1,1 %), ILS (0,5 %) og negletoksicitet (0,5 %).

Bivirkninger opstillet i tabelform

Tabel 7 opsummerer de bivirkninger, der forekom hos patienter, som fik amivantamab som monoterapi.

Dataene afspejler eksponering for amivantamab hos 380 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC efter svigt af platinbaseret kemoterapi. Patienterne fik enten 1.050 mg (patienter < 80 kg) eller 1.400 mg (patienter ≥ 80 kg) amivantamab. Den mediane eksponering for amivantamab var 4,1 måneder (interval: 0,0 til 39,7 måneder).

De bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier, er anført nedenfor efter hyppighedskategori. Hyppighedskategorierne defineres som følger: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), meget sjælden (< 1/10 000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 7: Bivirkninger hos patienter, der fik amivantamab som monoterapi

Systemorganklasse Bivirkning	Hyppighedskategori	Alle grader (%)	Grad 3-4 (%)
Metabolisme og ernæring			
Hypoalbuminæmi* (se pkt. 5.1)	Meget almindelig	31	2 [†]
Nedsat appetit		16	0,5 [†]
Hypokalcæmi		10	0,3 [†]
Hypokaliæmi	Almindelig	9	2
Hypomagnesiæmi		8	0
Nervesystemet			
Svimmelhed*	Meget almindelig	13	0,3 [†]
Øjne			
Nedsat syn*	Almindelig	3	0
Øjenvippevækst*		1	0
Andre øjenlidelser*		6	0
Keratitis	Ikke almindelig	0,5	0
Uveitis		0,3	0
Luftveje, thorax og mediastinum			
Interstitiel lungesygdom*	Almindelig	3	0,5 [†]
Mave-tarm-kanalen			
Diarré	Meget almindelig	11	2 [†]
Stomatitis*		24	0,5 [†]
Kvalme		23	0,5 [†]
Obstipation		23	0
Opkastning		12	0,5 [†]
Abdominal smerter*	Almindelig	9	0,8 [†]
Hæmorider		3,7	0
Lever og galdeveje			
Forhøjet alaninaminotransferase	Meget almindelig	15	2
Forhøjet aspartataminotransferase		13	1
Forhøjet basisk fosfatase i blodet		12	0,5 [†]
Hud og subkutane væv			
Udslæt*	Meget almindelig	76	3 [†]
Negletoksicitet*		47	2 [†]
Tør hud*		19	0
Pruritus		18	0
Toksisk epidermal nekrolyse	Ikke almindelig	0,3	0,3 [†]
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Myalgi	Meget almindelig	11	0,3 [†]
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Ødem*	Meget almindelig	26	0,8 [†]
Træthed*		26	0,8 [†]
Pyreksi		11	0
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			
Infusionsrelateret reaktion	Meget almindelig	67	2

* Grupperede termer

† Kun grad 3-hændelser

Resumé af sikkerhedsprofilen

I datasættet for amivantamab i kombination med carboplatin og pemetrexed (N = 301) var de hyppigste bivirkninger uanset grad udslæt (83 %), neutropeni (57 %), negletoksicitet (53 %), infusionsrelaterede reaktioner (51 %), træthed (43 %), stomatitis (39 %), kvalme (43 %), trombocytopeni (40 %), obstipation (40 %), ødem (40 %), nedsat appetit (33 %), hypoalbuminæmi (32 %), forhøjet alaninaminotransferase (26 %), forhøjet aspartataminotransferase (23 %), opkastning (22 %) og hypokaliæmi (20 %). Alvorlige bivirkninger omfattede udslæt (2,7 %), venøs tromboemboli

(2,3 %), trombocytopeni (2,3 %) og ILS (2,0 %). Otte procent af patienterne seponerede Rybrevant på grund af bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var IRR (2,7 %), udslæt (2,3 %), ILS (2,3 %) og negletoksicitet (1,0 %).

Tabel 8 opsummerer de bivirkninger, der forekom hos patienter, som fik amivantamab i kombination med kemoterapi.

Dataene afspejler eksponeringen for amivantamab i kombination med carboplatin og pemetrexed hos 301 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer. Patienterne fik amivantamab 1.400 mg (for patienter < 80 kg) eller 1.750 mg (for patienter ≥ 80 kg) ugentligt i 4 uger. Fra uge 7 fik patienterne amivantamab 1.750 mg (for patienter < 80 kg) eller 2.100 mg (for patienter ≥ 80 kg) hver 3. uge. Medianeksponeringen for amivantamab i kombination med carboplatin og pemetrexed var 7,7 måneder (interval: 0,0 til 28,1 måneder).

De bivirkninger, der er observeret i kliniske studier, er anført nedenfor efter hyppighed. Hyppighedskategorierne defineres som følger: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 8: Bivirkninger hos patienter, der fik amivantamab i kombination med carboplatin og pemetrexed

Systemorganklasse Bivirkning	Hyppighedskategori	Alle grader (%)	Grad 3-4 (%)
Blod og lymfesystem			
Neutropeni	Meget almindelig	57	39
Trombocytopeni		40	12
Metabolisme og ernæring			
Nedsat appetit	Meget almindelig	33	1,3
Hypoalbuminæmi*		32	3,7
Hypokaliæmi		20	6,6
Hypomagnesiæmi		13	1,3
Hypokalciæmi		12	1,0
Nervesystemet			
Svimmelhed*	Almindelig	10	0,3
Vaskulære sygdomme			
Venøs tromboemboli*	Meget almindelig	14	3,0
Øjne			
Andre øjenlidelser*	Almindelig	7,3	0
Nedsat syn*		3,0	0
Øjenvippevækst	Ikke almindelig	0,3	0
Keratitis		0,3	0
Uveitis		0,3	0
Luftveje, thorax og mediastinum			
Interstitiel lungesygdom*	Almindelig	2,3	1,7
Mave-tarm-kanalen			
Kvalme	Meget almindelig	43	1,0
Obstipation		40	0,3
Stomatitis*		39	3,0
Opkastning		22	2,0
Diarré		19	2,3
Abdominal smerter*	Almindelig	11	0,3
Hæmorider		9,3	0,7
Lever og galdeveje			
Forhøjet alaninaminotransferase	Meget almindelig	26	4,3

Forhøjet aspartataminotransferase		23	0,7
Forhøjet basisk fosfatase i blodet	Almindelig	10	0,3
Hud og subkutane væv			
Udslæt*	Meget almindelig	83	14
Negletoksicitet*		53	4,3
Tør hud*		16	0
Pruritus		10	0
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Myalgi	Almindelig	5,0	0,7
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Træthed*	Meget almindelig	43	4,7
Ødem*		40	1,3
Pyreksi		14	0
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			
Infusionsrelateret reaktion	Meget almindelig	51	3,0

* Grupperede termer

Resumé af sikkerhedsprofilen

I datasættet for amivantamab i kombination med lazertinib (N = 421) var de hyppigste bivirkninger af alle grader udslæt (89 %), negletoksicitet (71 %), infusionsrelateret reaktion (63 %), hypoalbuminæmi (48 %), hepatotoksicitet (47 %), ødem (47 %), stomatitis (43 %), venøs tromboemboli (37 %), paræstesi (lazertinib) (34 %), træthed (32 %), diarré (29 %), obstipation (29 %), tør hud (26 %), pruritus (24 %), nedsat appetit (24 %), hypocalcæmi (21 %), kvalme (21 %) og andre øjensygdomme (21 %). De hyppigste alvorlige bivirkninger omfattede venøs tromboemboli (11 %), lungebetændelse (4,0 %), udslæt (3,1 %), interstitiel lungesygdom/pneumonitis (2,9 %), hepatotoksicitet (2,4 %), covid-19 (2,4 %), og infusionsrelateret reaktion og pleuraeffusion (2,1 %). Treogtyve procent af patienterne fik behandlingen med Rybrevant seponeret på grund af bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, der medførte seponering af Rybrevant, var udslæt (5,5 %), infusionsrelateret reaktion (4,5 %), negletoksicitet (3,6 %), interstitiel lungesygdom (2,9 %) og venøs tromboemboli (2,9 %).

Tabel 9 opsummerer bivirkningerne, der forekom hos patienter, der fik amivantamab i kombination med lazertinib.

Dataene afspejler eksponering for amivantamab i kombination med lazertinib hos 421 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer. Patienterne fik amivantamab 1.050 mg (for patienter < 80 kg) eller 1.400 mg (for patienter > 80 kg) én gang om ugen i 4 uger, derefter én gang hver anden uge. Den mediane eksponering for forsøgsbehandlingen i den gruppe, der fik kombinationsbehandling af amivantamab og lazertinib, var 18,5 måneder (interval: 0,2 til 31,4 måneder).

De bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier, er anført nedenfor efter hyppighedskategori. Hyppighedskategorierne defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 9: Bivirkninger hos patienter, som fik lazertinib i kombination med amivantamab

Systemorganklasse Bivirkning	Hyppigheds- kategori	Alle grader (%)	Grad 3-4 (%)
Metabolisme og ernæring			
Hypoalbuminæmi*	Meget almindelig	48	5
Nedsat appetit		24	1,0
Hypocalcæmi		21	2,1
Hypokaliæmi		14	3,1
Hypomagnesiæmi	Almindelig	5,0	0

Nervesystemet			
Paræstesi*‡	Meget almindelig	34	1,7
Svimmelhed*		13	0
Vaskulære sygdomme			
Venøs tromboemboli*	Meget almindelig	37	11
Øjne			
Andre øjensygdomme*	Meget almindelig	21	0,5
Synsnedsættelse*	Almindelig	4,5	0
Keratitis		2,6	0,5
Vækst af øjenvipper*		1,9	0
Luftveje, thorax og mediastinum			
Interstitiel lungesygdom/pneumonitis*	Almindelig	3,1	1,2
Mave-tarm-kanalen			
Stomatitis*	Meget almindelig	43	2,4
Diarré		29	2,1
Obstipation		29	0
Kvalme		21	1,2
Opkastning		12	0,5
Abdominalmerter*		11	0
Hæmorider		Almindelig	10
Lever og galdeveje			
Hepatotoksicitet†	Meget almindelig	47	9
Hud og subkutane væv			
Udslæt*	Meget almindelig	89	27
Negletoksicitet*		71	11
Tør hud*		26	1,0
Pruritus		24	0,5
Palmoplantar erythrodysestesi	Almindelig	6	0,2
Urticaria		1,2	0
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Muskelspasmer	Meget almindelig	17	0,5
Myalgi		13	0,7
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Ødem*	Meget almindelig	47	2,9
Træthed*		32	3,8
Pyreksi		12	0
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			
Infusionsrelateret reaktion	Meget almindelig	63	6

* Grupperede termer.

‡ Kun vurderet som bivirkning for lazertinib.

† De mest almindelige hændelser omfattede forhøjet ALAT (36 %), forhøjet ASAT (29 %) og forhøjet alkalisk phosphatase i blodet (12 %).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner

Hos patienter, som blev behandlet med amivantamab som monoterapi, forekom der infusionsrelaterede reaktioner hos 67 % af patienterne. Otteoghalvfems procent af de IRR'er var af grad 1-2. Nioghalvfems procent af de IRR'er forekom ved den første infusion, og den mediane tid til debut var 60 minutter, og størstedelen optrådte inden for 2 timer fra infusionsstart. De hyppigste tegn og symptomer omfatter kulderystelser, dyspnø, kvalme, rødmen, ubehag i brystkassen og opkastning (se pkt. 4.4).

Hos patienter, som fik behandling med amivantamab i kombination med carboplatin og pemetrexed, forekom der infusionsrelaterede reaktioner hos 50 % af patienterne. Over 94 % af IRR'erne var grad 1-2. Hovedparten af IRR'er forekom ved den første infusion, og den mediane tid til debut var

60 minutter (interval 0-7 timer), og størstedelen optrådte inden for 2 timer fra infusionsstart. En IRR kan undertiden forekomme ved genoptagelse af behandling med amivantamab efter længerevarende afbrydelser af behandlingen på mere end 6 uger.

Hos patienter, som fik behandling med amivantamab i kombination med lazertinib, forekom der infusionsrelaterede reaktioner hos 63 % af patienterne. Fireoghalvfems af IRR'erne var grad 1-2. Hovedparten af IRR'er forekom ved den første infusion med en mediantid til debut på 1 time, og størstedelen optrådte inden for 2 timer fra infusionsstart. De hyppigste tegn og symptomer omfatter kulderystelser, dyspnø, kvalme, rødmen, ubehag i brystkassen og opkastning (se pkt. 4.4). En IRR kan undertiden forekomme ved genoptagelse af behandling med amivantamab efter længerevarende afbrydelser af behandlingen på mere end 6 uger.

Interstitiel lungesygdom

Interstitiel lungesygdom eller ILS-lignende bivirkninger er blevet rapporteret ved anvendelse af amivantamab og ved anvendelse af andre EGFR-hæmmere. Interstitiel lungesygdom eller pneumonitis blev rapporteret hos 2,6 % af de patienter, der fik behandling med amivantamab som monoterapi, 2,3 % af de patienter, der blev behandlet med amivantamab i kombination med carboplatin og pemetrexed og 3,1 % af de patienter, der fik amivantamab i kombination med lazertinib, herunder 1 (0,2 %) dødstilfælde. Patienter med en sygehistorie med ILS, lægemiddelinduceret ILS, strålepneumonitis, som krævede behandling med steroider, eller et hvilket som helst tegn på klinisk aktiv ILS var ekskluderet fra det kliniske studie (se pkt. 4.4).

Hændelser med VTE (venøs tromboemboli) ved samtidig brug af lazertinib

Der er indberettet hændelser med VTE (venøs tromboemboli), herunder dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), hos 37 % af de 421 patienter, der fik Rybrevant i kombination med lazertinib. De fleste tilfælde var af grad 1 eller 2. Hændelser af grad 3-4 forekom hos 11 % af de patienter, der fik Rybrevant i kombination med lazertinib, og dødsfald forekom hos 0,5 % af de patienter, der fik Rybrevant i kombination med lazertinib. For oplysninger om profylaktiske antikoagulantia og behandling af VTE-hændelser, se pkt. 4.2 og 4.4. Hos patienter, der fik Rybrevant i kombination med lazertinib, var mediantiden til første forekomst af en VTE-hændelse 84 dage. VTE-hændelser medførte ophør af behandling med Rybrevant hos 2,9 % af patienterne.

Hud- og neglereaktioner

Udslæt (herunder akneiform dermatitis), kløe og tør hud forekom hos 76 % af de patienter, der fik behandling med amivantamab. De fleste tilfælde var grad 1 eller 2. Hændelser med udslæt af grad 3 forekom hos 3 % af patienterne. Udslæt, der førte til seponering af amivantamab, forekom hos 0,3 % af patienterne. Udslæt udvikledes sædvanligvis inden for de første 4 uger af behandlingen, og den mediane tid til debut var 14 dage. Negletoksicitet forekom hos patienter, der fik behandling med amivantamab. De fleste hændelser var grad 1 eller 2. Hændelser med negletoksicitet af grad 3 forekom hos 1,8 % af patienterne.

Udslæt (herunder akneiform dermatitis) forekom hos 83 % af de patienter, der fik behandling med amivantamab i kombination med carboplatin og pemetrexed. De fleste tilfælde var grad 1 eller 2. Hændelser med udslæt af grad 3 forekom hos 14 % af patienterne. Udslæt, der førte til seponering af amivantamab, forekom hos 2,3 % af patienterne. Udslæt udvikledes sædvanligvis inden for de første 4 uger af behandlingen, og den mediane tid til debut var 14 dage. Negletoksicitet forekom hos patienter, der fik behandling med amivantamab i kombination med carboplatin og pemetrexed. De fleste hændelser var grad 1 eller 2. Hændelser med negletoksicitet af grad 3 forekom hos 4,3 % af patienterne (se pkt. 4.4).

Udslæt (herunder akneiform dermatitis) forekom hos 89 % af de patienter, der fik behandling med amivantamab i kombination med lazertinib. De fleste tilfælde var af grad 1 eller 2. Hændelser af grad 3 forekom hos 27 % af patienterne. Udslæt, der førte til seponering af behandling med amivantamab, forekom hos 5,5 % af patienterne. Udslæt udvikledes sædvanligvis inden for de første 4 uger af behandlingen, og mediantiden til debut var 14 dage. Negletoksicitet forekom hos patienter, der fik behandling med amivantamab i kombination med lazertinib. De fleste hændelser var af grad 1 eller 2. Negletoksicitet af grad 3 forekom hos 11 % af patienterne (se pkt. 4.4).

Øjenlidelser

Øjenlidelser, herunder keratitis (0,5 %), forekom hos 9 % af de patienter, der fik behandling med amivantamab alene. Andre rapporterede bivirkninger omfattede øjenvippevækst, nedsat syn og andre øjenlidelser. Alle hændelser var grad 1-2.

Øjenlidelser, herunder keratitis (0,3 %), forekom hos 11 % af de patienter, der fik behandling med amivantamab i kombination med carboplatin og pemetrexed. Andre rapporterede bivirkninger omfattede øjenvippevækst, nedsat syn og andre øjenlidelser. Alle hændelser var grad 1-2 (se pkt. 4.4).

Øjensygdomme, herunder keratitis (2,6 %), forekom hos patienter, der fik behandling med amivantamab i kombination med lazertinib. Andre indberettede bivirkninger omfattede vækst af øjenvipper, synsnedsættelse og andre øjensygdomme. De fleste hændelser var af grad 1-2 (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Eldre

Der foreligger begrænsede kliniske data for amivantamab hos patienter i alderen 75 år og ældre (se pkt. 5.1). Der blev ikke observeret nogen generelle forskelle mellem patienter i alderen ≥ 65 år og patienter i alderen < 65 år.

Immunogenicitet

Som med alle terapeutiske proteiner er der potentiale for immunogenicitet. I kliniske studier med patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC, som fik behandling med amivantamab, testede 4 af de 1.862 (0,2 %) deltagere, som fik behandling med Rybrevant og var evaluerbare for tilstedeværelse af anti-lægemiddel-antistoffer, (anti-drug-antibodies, ADA) positive for anti-amivantamab-antistoffer opstået efter behandlingsstart. Der var ingen evidens for ændret farmakokinetik, virkning eller sikkerhedsprofil som følge af anti-amivantamab-antistoffer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ikke blevet fastsat en maksimal tolereret dosis i et klinisk studie, hvor patienterne fik op til 2.100 mg administreret intravenøst. Der er intet kendt specifikt antidot mod overdosering af amivantamab. I tilfælde af en overdosering bør behandlingen med Rybrevant stoppes, patienten bør overvåges for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende generelle understøttende foranstaltninger bør straks iværksættes, indtil den kliniske toksicitet er mindsket eller forsvundet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddelkonjugat, ATC-kode: L01FX18.

Virkningsmekanisme

Amivantamab er et lav-fukose, fuldt humant IgG1-baseret bispecifikt EGFR-MET-antistof med immuncelleaktiverende effekt målrettet mod tumorer med aktiverende EGFR-mutationer som for eksempel Exon 19-deletioner, Exon 21-L858R-substitution og Exon 20-insertionsmutationer. Amivantamab binder sig til EGFR's og MET's ekstracellulære domæner.

Amivantamab afbryder EGFR- og MET-signaleringsfunktioner gennem blokering af ligandbinding og forøget nedbrydning af EGFR og MET, hvorved tumor-vækst og -progression forhindres. Tilstedeværelsen af EGFR og MET på overfladen af tumorceller muliggør desuden at disse celler kan gøres til mål for destruktion af immuneffektorceller, som for eksempel natural killer cells (NK celler) og makrofager, gennem henholdsvis antistofafhængig cellulær cytotoxicitet (ADCC) og trogocytosemekanismer.

Farmakodynamisk virkning

Albumin

Amivantamab sænkede serumalbuminkoncentrationen, en farmakodynamisk effekt af MET-hæmning, typisk i løbet af de første 8 uger (se pkt. 4.8). Derefter stabiliserede albuminkoncentrationen sig i resten af behandlingsforløbet med amivantamab.

Klinisk virkning og sikkerhed

Tidligere ubehandlet NSCLC med EGFR Exon 19-deletioner eller Exon 21 L858R-substitutionsmutationer (MARIPOSA)

NSC3003 (MARIPOSA) er et randomiseret, ublindet, aktivt kontrolleret fase 3-multicenterstudie til vurdering af virkningen og sikkerheden af Rybrevant i kombination med lazertinib sammenlignet med osimertinib som monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med EGFR-muteret lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC, der ikke kan behandles kurativt. Patientprøver skulle indeholde en af de to almindelige EGFR-mutationer (Exon 19-deletion eller Exon 21-L858R-substitutionsmutation), som identificeret ved lokal test. Prøver af tumorvæv (94 %) og/eller plasma (6 %) blev testet lokalt hos alle patienter for at bestemme status for EGFR Exon 19-deletion og/eller Exon 21 L858R-substitutionsmutation ved hjælp af PCR (polymerasekædereaktion) hos 65 % og NGS (næstegenerations sekvensering) hos 35 % af patienterne.

I alt blev 1.074 patienter randomiseret (2:2:1) til at få Rybrevant i kombination med lazertinib, osimertinib som monoterapi eller lazertinib som monoterapi indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Rybrevant blev administreret intravenøst i en dosis på 1.050 mg (til patienter < 80 kg) eller 1.400 mg (til patienter ≥ 80 kg) én gang om ugen i 4 uger og derefter hver 2. uge fra og med uge 5. Lazertinib blev administreret oralt i en dosis på 240 mg én gang dagligt. Osimertinib blev administreret oralt i en dosis på 80 mg én gang dagligt. Randomiseringen blev stratificeret efter EGFR-mutationstype (Exon 19-deletion eller Exon 21-L858R), race (asiat eller ikke-asiat) og hjernemetastaser i anamnesen (ja eller nej).

Demografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* var afbalanceret mellem behandlingsgrupperne. Medianalderen var 63 (interval: 25-88) år med 45 % af patienterne ≥ 65 år, 62 % var kvinder, 59 % var asiater, og 38 % var kaukasere. Performancestatus ved *baseline* i henhold til Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-performancestatus) var 0 (34 %) eller 1 (66 %); 69 % havde aldrig røget; 41 % havde tidligere hjernemetastaser; og 90 % havde cancer på stadie IV ved initialdiagnosen. Med hensyn til EGFR-mutationsstatus var 60 % Exon 19-deletioner, og 40 % var Exon 21-L858R-substitutionsmutationer.

Der blev påvist en statistisk signifikant forbedring i progressionsfri overlevelse (PFS) med Rybrevant i kombination med lazertinib ved BICR-vurdering.

Med en median opfølgning på ca. 31 måneder, var den opdaterede OS HR 0,77; (95 % CI: 0,61, 0,96; p = 0,0185). Dette var ikke statistisk signifikant i sammenligning med et tosidet signifikansniveau på 0,00001.

Tabel 10: Effektsresultater i MARIPOSA

	Rybrevant + lazertinib (N = 429)	Osimertinib (N = 429)
Progressionsfri overlevelse (PFS)^a		
Antal hændelser	192 (45 %)	252 (59 %)
Median, måneder (95 % CI)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
HR (95 % CI); p-værdi	0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002	
Samlet overlevelse (OS)		
Antal hændelser	142 (33 %)	177 (41 %)
Median, måneder (95 % CI)	NE (NE; NE)	37,3 (32,5; NE)
HR (95 % CI); p-værdi ^b	0,77 (0,61; 0,96); p = 0,0185 ^c	
Objektiv responsrate (ORR)^{a, c}		
ORR % (95 % CI)	80 % (76 %; 84 %)	77 % (72 %; 81 %)
Varighed af respons (DOR)^{a, c}		
Median, måneder (95 % CI)	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

BICR = blindet, uafhængigt, centralt review; CI = konfidensinterval; NE = kan ikke estimeres.

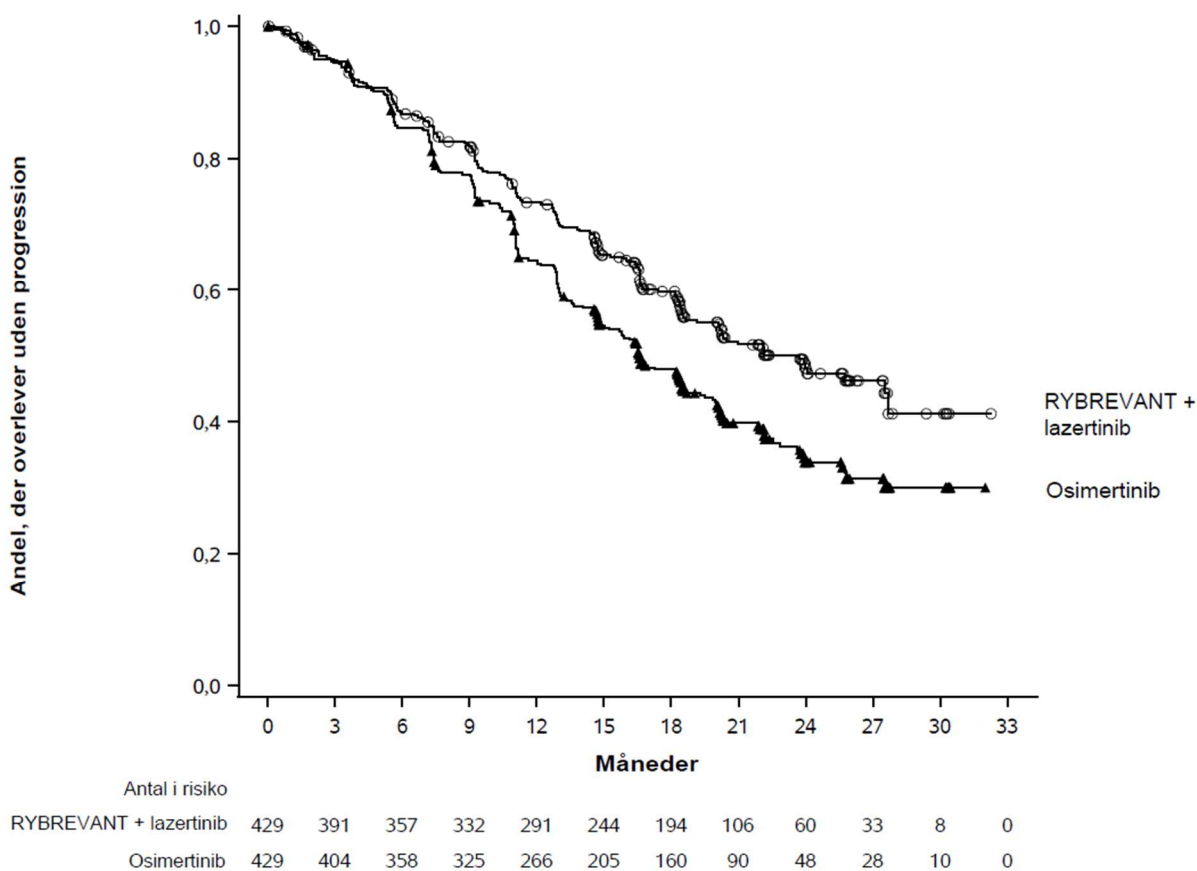
PFS-resultater er fra skæringsdato for data 11. august 2023 med en median opfølgningstid på 22,0 måneder. Data for OS, DOR og ORR er fra skæringsdato for data 13. maj 2024 med en median opfølgningstid på 31,3 måneder.

^a BICR i henhold til RECIST v1.1.

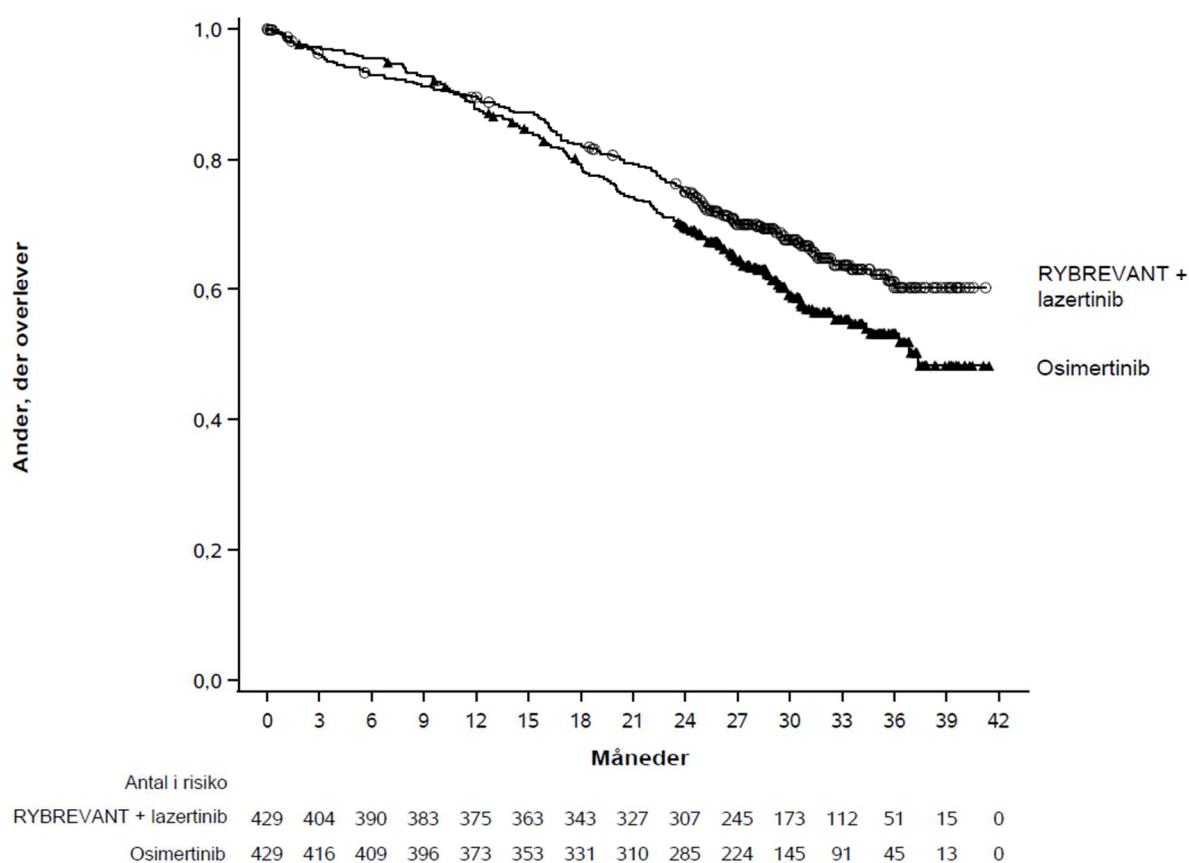
^b p-værdien er sammenlignet med et tosidet signifikansniveau på 0,00001. OS-resultaterne er således ikke statistisk signifikante i henhold til den seneste interim analyse.

^c Baseret på bekræftede respondere.

Figur 1: Kaplan-Meier-kerne for PFS hos tidligere ubehandlede NSCLC-patienter i henhold til BICR-vurdering



Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for OS hos tidligere ubehandlede NSCLC-patienter



Intrakraniel ORR og DOR i henhold til BICR var forud specificerede primære effektmål i MARIPOSA. I undergruppen af patienter med intrakranielle læsioner ved *baseline* viste kombinationen af Rybrevant og lazertinib samme intrakranielle ORR som kontrolgruppen. I henhold til protokollen fik alle patienter i MARIPOSA serielle MR-scanninger af hjernen for at vurdere intrakranielt respons og varighed. Resultaterne er opsummeret i tabel 11.

Tabel 11 Intrakranielt ORR og DOR i henhold til BICR-vurdering hos forsøgsdeltagere med intrakranielle læsioner ved *baseline*

	Rybrevant + lazertinib (N = 180)	Osimertinib (N = 186)
Vurdering af intrakranielt tumorrespons		
Intrakranielt ORR (CR+PR), % (95 % CI)	77 % (70 %, 83 %)	77 % (70 %, 82 %)
Komplet respons	63 %	59 %
Intrakranielt DOR		
Antal patienter, der responderer	139	144
Median, måneder (95 % CI)	NE (21,4, NE)	24,4 (22,1, 31,2)

CI = konfidensinterval

NE = kan ikke estimeres

Resultaterne for intrakranielt ORR og DOR er fra skæringsdato for data 13. maj 2024 med en median opfølgningstid på 31,3 måneder.

Tidligere behandlet NSCLC med EGFR Exon 19-deletioner eller Exon 21-L858R-substitutionsmutationer (MARIPOSA-2)

MARIPOSA-2 er et randomiseret (2:2:1) åbent fase 3-multicenterstudie hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC med EGFR Exon 19-deletioner eller Exon 21 L858R-substitutionsmutationer (mutationstestning kunne være udført på eller efter tidspunktet for diagnosticering af lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom. Testning behøvede ikke at blive

gentaget på tidspunktet for optagelse i studiet, hvis EGFR-mutationsstatus var blevet etableret tidligere) efter svigt af tidligere behandling, herunder en tredje generations EGFR-tyrosinkinasehæmmer (TKI). I alt 657 patienter blev randomiseret i studiet, hvoraf 263 fik carboplatin og pemetrexed (CP), og 131 fik Rybrevant i kombination med carboplatin og pemetrexed (Rybrevant-CP). Derudover blev 263 patienter randomiseret til at få Rybrevant i kombination med lazertinib, carboplatin og pemetrexed i en separat gruppe i studiet. Rybrevant blev administreret intravenøst ved en dosis på 1.400 mg (for patienter < 80 kg) eller 1.750 mg (for patienter ≥ 80 kg) én gang om ugen i 4 uger og derefter én gang hver 3. uge ved en dosis på 1.750 mg (for patienter < 80 kg) eller 2.100 mg (for patienter ≥ 80 kg) fra og med uge 7 indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Carboplatin blev administreret intravenøst ved et areal under kurven for koncentration/tid på 5 mg/ml pr. minut (AUC 5) én gang hver 3. uge i op til 12 uger. Pemetrexed blev administreret intravenøst ved 500 mg/m² én gang hver 3. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Patienterne blev stratificeret efter osimertinib-behandlingslinje (førstelinde eller andenlinje), tidligere hjernemetastaser (ja eller nej) og asiatisk race (ja eller nej).

Af de 394 patienter, der blev randomiseret til Rybrevant-CP-gruppen eller CP-gruppen, var medianalderen 62 år (interval: 31-85), og 38 % af patienterne var ≥ 65 år. 60 % var kvinder, 48 % var asiater, og 46 % var hvide. ECOG-performancestatus (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ved *baseline* var 0 (40 %) eller 1 (60 %), 66 % havde aldrig røget, 45 % havde hjernemetastaser i anamnesen, og 92 % havde stadie IV-cancer ved første diagnose.

Rybrevant i kombination med carboplatin og pemetrexed viste en statistisk signifikant forbedring af progressionsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med carboplatin og pemetrexed, med en HR på 0,48 (95 % CI: 0,36; 0,64; $p < 0,0001$). På tidspunktet for den anden interimanalyse for OS, med en median opfølgning på ca. 18,6 måneder for Rybrevant-CP og ca. 17,8 måneder for CP, var OS HR = 0,73 (95 % CI: 0,54; 0,99; $p = 0,0386$). Dette var ikke statistisk signifikant (testet på et forudspecificeret signifikansniveau på 0,0142).

Virkningsresultaterne er opsummeret i tabel 12.

Tabel 12: Virkningsresultater i MARIPOSA-2

	Rybrevant+ carboplatin+ pemetrexed (N = 131)	carboplatin+ pemetrexed (N = 263)
Progressionsfri overlevelse (PFS)^a		
Antal hændelser (%)	74 (57)	171 (65)
Median, måneder (95 % CI)	6,3 (5,6; 8,4)	4,2 (4,0; 4,4)
HR (95 % CI); p-værdi	0,48 (0,36; 0,64); $p < 0,0001$	
Samlet overlevelse (OS)		
Antal hændelser (%)	65 (50)	143 (54)
Median, måneder (95 % CI)	17,7 (16,0; 22,4)	15,3 (13,7; 16,8)
HR (95 % CI); p-værdi ^b	0,73 (0,54; 0,99); $p = 0,0386$	
Objektiv responsrate^a		
ORR, % (95 % CI)	64 % (55 %; 72 %)	36 % (30 %; 42 %)
Odds ratio (95 % CI); p-værdi	3,10 (2,00, 4,80); $p < 0,0001$	
Varighed af respons (DOR)^a		
Median, måneder (95 % CI)	6,90 (5,52, NE)	5,55 (4,17, 9,56)
Patienter med DOR ≥ 6 måneder	31,9 %	20,0 %

CI = konfidensinterval

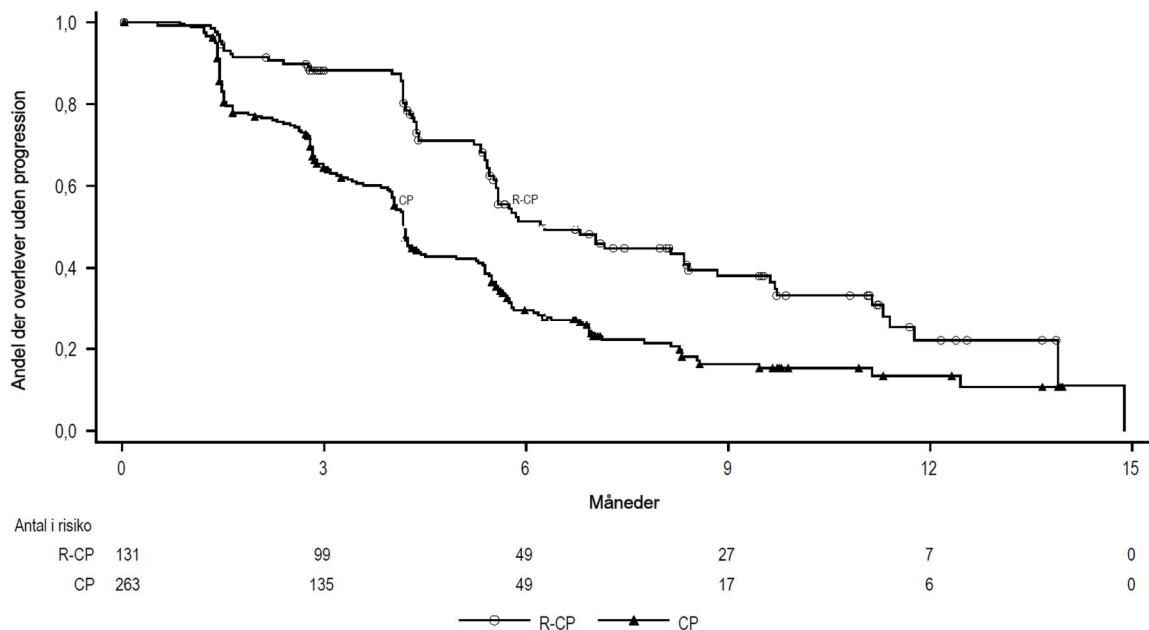
NE = kan ikke estimeres.

Resultater for PFS, DOR og ORR er fra skæringsdato for data 10. juli 2023, når hypotesetestning og endelig analyse for disse endepunkter blev udført. Data for OS er fra skæringsdato for data 26. april 2024 fra den anden interim analyse af OS.

a Vurderet ved hjælp af BICR.

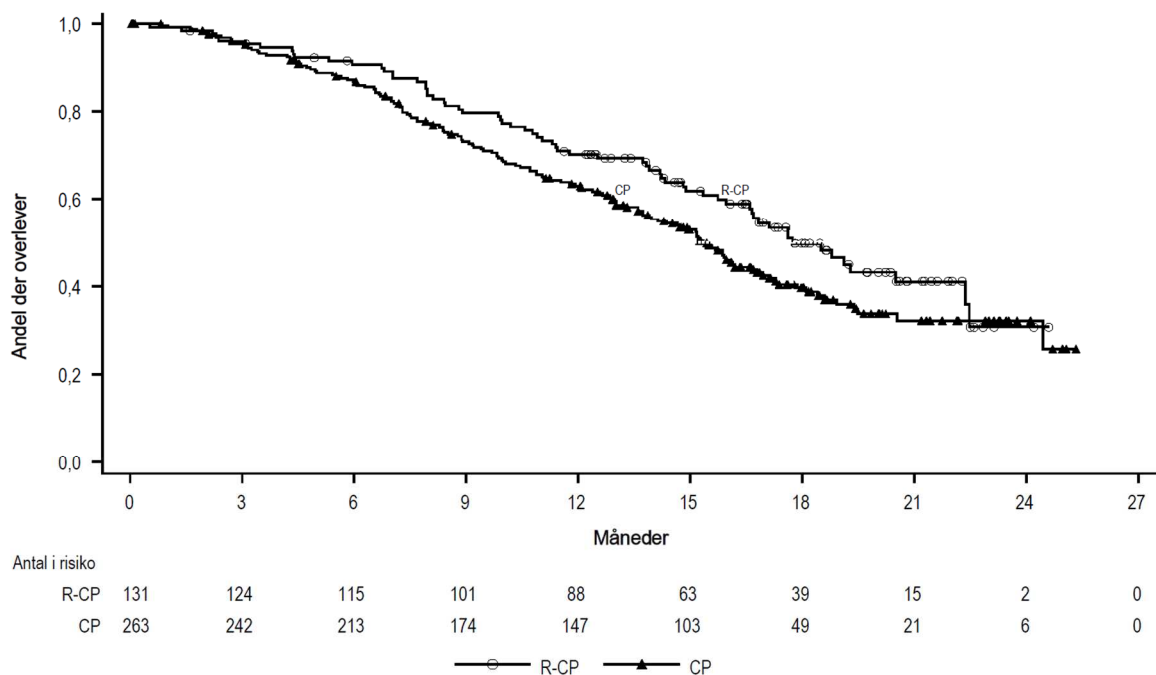
b P-værdien er sammenlignet med et tosidet signifikansniveau på 0,0142. OS-resultaterne er således ikke statistisk signifikante i henhold til den anden interim analyse.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for PFS hos tidligere behandlede NSCLC-patienter i henhold til BICR-vurdering



PFS-fordelen ved Rybrevant-CP sammenlignet med CP var konsistent på tværs af alle de foruddefinerede undergrupper, der blev analyseret, herunder etnicitet, alder, køn, rygeanamnese og status for CNS-metastaser ved inklusion i studiet.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for OS hos tidligere behandlede NSCLC-patienter



Virkningsdata for intrakranielle metastaser

Patienter med asymptomatiske eller tidligere behandlede og stabile intrakranielle metastaser kunne randomiseres i MARIPOSA-2. Behandling med Rybrevant-CP var forbundet med en numerisk stigning i intrakraniell ORR (23,3 % for Rybrevant-CP vs. 16,7 % for CP, odds ratio på 1,52; 95 % CI

(0,51; 4,50)) og intrakraniel DOR (13,3 måneder; 95 % CI (1,4, NE)) i Rybrevant-CP-gruppen sammenlignet med 2,2 måneder; 95 % (1,4 % NE i CP-gruppen). Median opfølgning for Rybrevant-CP var cirka 18,6 måneder.

Tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med Exon 20-insertionsmutationer (PAPILLON)

PAPILLON er et randomiseret, åbent fase 3-multicenterstudie, der sammenligner behandling med Rybrevant i kombination med carboplatin og pemetrexed med kemoterapi alene (carboplatin og pemetrexed) hos behandlingsnaive patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC med aktiverende EGFR Exon 20-insertionsmutationer. Prøver af tumorvæv (92,2 %) og/eller plasma (7,8 %) blev testet lokalt hos alle 308 patienter for at bestemme EGFR Exon 20-insertionsmutationsstatus ved hjælp af næste generations sekventering (NGS) hos 55,5 % af patienterne og/eller polymerasekædereaktion (PCR) hos 44,5 % af patienterne. Der blev også udført central testning ved hjælp af AmoyDx® LC10-vævstest, Thermo Fisher Oncomine Dx Target Test og Guardant 360® CDx-plasmatest.

Patienter med hjernemetastaser ved screening var egnede til deltagelse, når de var færdigbehandlede, klinisk stabile, asymptomatiske og ikke have fået kortikosteroidbehandling i mindst 2 uger forud for randomisering.

Rybrevant blev administreret intravenøst ved en dosis på 1.400 mg (for patienter < 80 kg) eller 1.750 mg (for patienter ≥ 80 kg) én gang om ugen i 4 uger og derefter hver 3. uge ved en dosis på 1.750 mg (for patienter < 80 kg) eller 2.100 mg (for patienter ≥ 80 kg) fra og med uge 7 indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Carboplatin blev administreret intravenøst ved et areal under kurven for koncentration/tid på 5 mg/ml pr. minut (AUC 5) hver 3. uge i op til 12 uger. Pemetrexed blev administreret intravenøst ved 500 mg/m² hver 3. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Randomisering var stratificeret i henhold til ECOG-performancestatus (0 eller 1) og tidligere hjernemetastaser (ja eller nej). Patienter, der var randomiseret til gruppen med carboplatin og pemetrexed, og som havde bekræftet sygdomsprogression, fik lov til at skifte til at få Rybrevant som monoterapi. I alt 308 forsøgspersoner blev randomiseret (1:1) til Rybrevant i kombination med carboplatin og pemetrexed (N = 153) eller carboplatin og pemetrexed (N = 155). Medianalderen var 62 år (interval: 27-92) med 39 % af forsøgspersonerne ≥ 65 år. 58 % var kvinder. 61 % var asiater og 36 % var hvide. ECOG-performancestatus (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ved *baseline* var 0 (35 %) eller 1 (64 %). 58 % havde aldrig røget, 23 % havde hjernemetastaser i anamnesen, og 84 % havde stadie IV-cancer ved første diagnose.

Det primære endepunkt i PAPILLON var PFS, som blev vurderet ved hjælp af BICR. Medianopfølgningen var 14,9 måneder (interval: 0,3 til 27,0).

Virkningsresultaterne er opsummeret i tabel 13.

Tabel 13: Virkningsresultater i PAPILLON

	Rybrevant+ carboplatin+ pemetrexed (N = 153)	Carboplatin+ pemetrexed (N = 155)
Progressionsfri overlevelse (PFS)^a		
Antal hændelser	84 (55 %)	132 (85 %)
Median, måneder (95 % CI)	11,4 (9,8; 13,7)	6,7 (5,6; 7,3)
HR (95 % CI); p-værdi	0,395 (0,29; 0,52); p < 0,0001	
Objektiv responsrate^{a, b}		
ORR, % (95 % CI)	73 % (65 %, 80 %)	47 % (39 %, 56 %)
Odds ratio (95 % CI); p-værdi	3,0 (1,8; 4,8); p < 0,0001	
Komplet respons	3,9 %	0,7 %
Delvist respons	69 %	47 %

Samlet overlevelse (OS) ^c		
Antal hændelser	40	52
Median OS, måneder (95 % CI)	NE (28,3; NE)	28,6 (24,4; NE)
HR (95 % CI); p-værdi	0,756 (0,50; 1,14); p = 0,1825	

CI = konfidensinterval

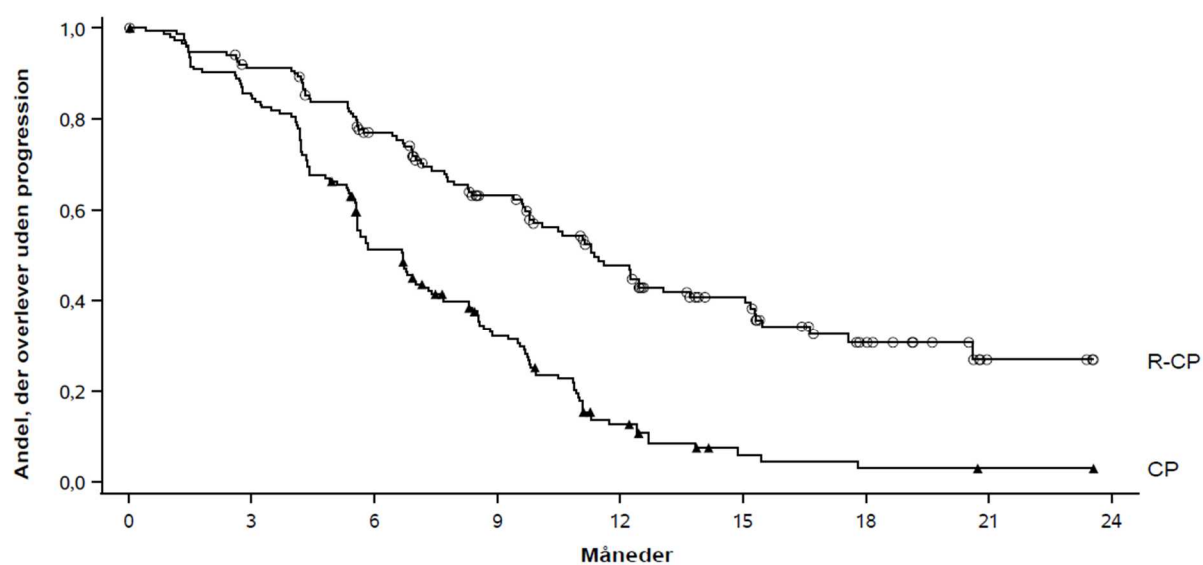
NE = kan ikke estimeres

^a Blindet uafhængigt centralt review i henhold til RECIST v1.1

^b Baseret på Kaplan-Meier-estimat.

^c Baseret på resultaterne af en opdateret OS med median opfølgning på 20,9 måneder. OS-analysen var ikke justeret for de potentielt forstyrrende virkninger af behandlingsskift (78 [50,3 %] patienter i carboplatin + pemetrexed-gruppen, som fik efterfølgende behandling med Rybrevant som monoterapi).

Figur 5: Kaplan-Meier-kurve for PFS hos tidligere ubehandlede NSCLC-patienter i henhold til BICR-vurdering

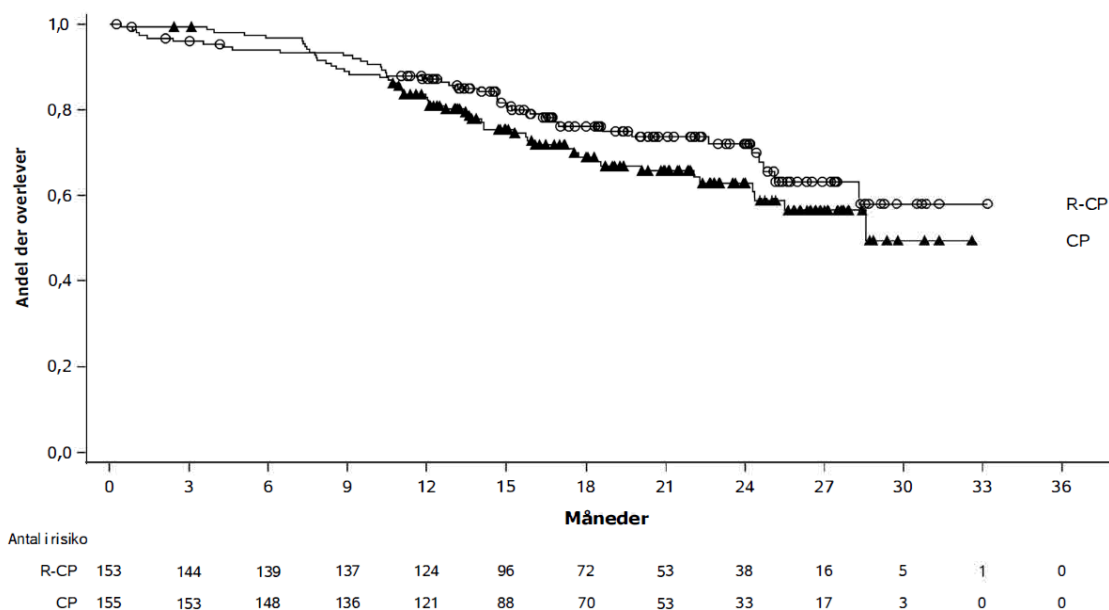


Antal i risiko

R-CP	153	135	105	74	50	33	15	3	0
CP	155	131	74	41	14	4	2	1	0

PFS-fordelen ved Rybrevant i kombination med carboplatin og pemetrexed sammenlignet med carboplatin og pemetrexed var konsistent på tværs af alle de foruddefinerede undergrupper af hjernemetastaser ved inklusion i forsøget (ja eller nej), alder (< 65 eller ≥ 65), køn (mand eller kvinde), race (asiat eller ikke-asiat), vægt (< 80 kg eller ≥ 80 kg), ECOG-performancestatus (0 eller 1) og rygeanamnese (ja eller nej).

Figur 6: Kaplan-Meier-kerne for OS hos tidligere ubehandlede NSCLC-patienter i henhold til BICR-vurdering



Tidligere behandlet ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med Exon 20-insertionsmutationer (CHRYSALIS)

CHRYSALIS er et åbent multicenterstudie med flere kohorter, som blev gennemført for at vurdere Rydbrevants sikkerhed og virkning hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC. Virkningen blev evalueret hos 114 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC, som havde EGFR Exon 20-insertionsmutationer, hvis sygdom var progredieret under eller efter platinbaseret kemoterapi, og som havde en median opfølgning på 12,5 måneder. Prøver af tumorvæv (93 %) og/eller plasma (10 %) blev testet lokalt hos alle patienter for at bestemme EGFR Exon 20-insertionsmutationsstatus vha. næstegenerations sekventering (NGS) hos 46 % af patienterne og/eller polymerasekædereaktion (PCR) hos 41 % af patienterne. Hos 4 % af patienterne blev testmetoden ikke specificeret. Patienter med ubehandlede hjernemetastaser eller en anamnese med ILS, der krævede behandling med længerevarende steroider eller andre immunsuppressiva, inden for de sidste 2 år kunne ikke deltage i studiet. Rydbevant blev administreret intravenøst ved en dosis på 1.050 mg til patienter < 80 kg eller 1.400 mg til patienter ≥ 80 kg én gang om ugen i 4 uger og derefter hver 2. uge fra og med uge 5 indtil tab af klinisk fordel eller uacceptabel toksicitet. Det primære effektendepunkt var investigatorvurderet samlet responsrate (ORR), defineret som bekræftet komplet respons (CR) eller delvist respons (PR) baseret på RECIST v1.1. Desuden blev det primære endepunkt vurderet af et blindet, uafhængigt, centralt review (BICR). Sekundære effektendepunkter omfattede varighed af respons (DOR).

Medianalderen var 62 (interval: 36-84) år, med 41 % af patienterne ≥ 65 år. 61 % var kvinder. 52 % var asiater og 37 % var hvide. Medianværdien for tidligere behandlinger var 2 (interval: 1 til 7 behandlinger). Ved *baseline* havde 29 % ECOG-performancestatus (*Eastern Cooperative Oncology Group*) på 0, og 70 % havde ECOG-performancestatus på 1; 57 % havde aldrig røget, 100 % havde stadie IV-cancer og 25 % havde fået tidligere behandling mod metastaser i hjernen. Insertioner i Exon 20 blev observeret ved 8 forskellige steder. De mest almindelige steder var A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) og N771 (11 %).

Virkningsresultaterne er opsummeret i tabel 14.

Tabel 14: Virkningsresultater i CHRYSALIS

	Investigatorvurdering (N = 114)
Samlet responsrate^{a, b} (95 % CI)	37 % (28 %, 46 %)
Komplet respons	0 %
Delvist respons	37 %
Varighed af respons	
Median ^c (95 % CI), måneder	12,5 (6,5; 16,1)
Patienter med DOR ≥ 6 måneder	64 %

CI = Konfidensinterval

^a Bekræftet respons

^b ORR- og DOR-resultater i henhold til investigatorvurdering var overensstemmende med dem, der blev rapporteret fra BICR-vurderingen. ORR fra BICR-vurderingen var 43 % (34 %, 53 %) med en CR-rate på 3 % og en PR-rate på 40 %, median DOR fra BICR-vurderingen var 10,8 måneder (95 % CI: 6,9, 15,0), og patienter med DOR ≥ 6 måneder efter BICR-vurderingen var 55 %.

^c Baseret på Kaplan-Meier-estimat.

Antitumoraktivitet blev observeret på tværs af undersøgte mutationssubtyper.

Ældre

Der blev ikke observeret nogen generelle forskelle i virkning mellem patienter i alderen ≥ 65 år og patienter i alderen < 65 år.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Rybrevant i alle undergrupper af den pædiatriske population ved NSCLC (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Baseret på data om Rybrevant som monoterapi stiger amivantamabs areal under kurven for koncentration/tid ($AUC_{1 \text{ uge}}$) proportionalt over et dosisinterval fra 350 til 1.750 mg.

Baseret på simulationer fra den farmakokinetiske populationsmodel var $AUC_{1 \text{ uge}}$ ca. 2,8 gange højere efter den femte dosis for doseringsregimet hver 2. uge og 2,6 gange højere efter den fjerde dosis for doseringsregimet hver 3. uge. *Steady state*-koncentrationer af amivantamab blev nået i uge 13 for både doseringsregimet hver 3. uge og hver 2. uge, og den systemiske akkumulering var 1,9 gange.

Fordeling

Baseret på de individuelle estimater af farmakokinetiske parametre for amivantamab i den farmakokinetiske populationsanalyse er den geometriske middelværdi (CV%) for totalt fordelingsvolumen 5,12 liter (27,8 %) efter administration af den anbefalede dosis af Rybrevant.

Elimination

Baseret på de individuelle estimater af farmakokinetiske parametre for amivantamab i den farmakokinetiske populationsanalyse er den geometriske middelværdi (CV%) for lineær clearance (CL) og den terminale halveringstid forbundet med lineær clearance henholdsvis 0,266 (30,4 %) liter/dag og 13,7 (31,9 %) dage.

Særlige populationer

Ældre

Der blev ikke observeret nogen klinisk betydningsfulde forskelle i amivantamabs farmakokinetik baseret på alder (21-88 år).

Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke observeret nogen klinisk betydningsfuld effekt på amivantamabs farmakokinetik hos patienter med let ($60 \leq$ kreatininclearance [CrCl] < 90 ml/min), moderat ($29 \leq$ CrCl < 60 ml/min) eller svært ($15 \leq$ CrCl < 29 ml/min) nedsat nyrefunktion. Der er begrænsede data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion ($n = 1$), men der er ingen evidens, der tyder på, at dosisjustering er nødvendig hos disse patienter. Virkningen af nyresygdomme i slutstadiet (CrCl < 15 ml/min) på amivantamabs farmakokinetik er ukendt.

Nedsat leverfunktion

Ændringer i leverfunktion har sandsynligvis ingen virkning på elimination af amivantamab, da IgG1-baserede molekyler, såsom amivantamab, ikke metaboliseres gennem leveren.

Der blev ikke observeret nogen klinisk betydningsfuld virkning på amivantamabs farmakokinetik baseret på let [(total bilirubin \leq ULN og ASAT $>$ ULN) eller (ULN $<$ total bilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN)] eller moderat ($1,5 \times$ ULN $<$ total bilirubin $\leq 3 \times$ ULN og enhver ASAT) nedsat leverfunktion. Der er begrænsede data fra patienter med svært nedsat leverfunktion ($n = 1$), men der er ingen evidens, der tyder på, at dosisjustering er nødvendig hos disse patienter. Virkningen af svært (total bilirubin > 3 gange ULN) nedsat leverfunktion på amivantamabs farmakokinetik er ukendt.

Pædiatrisk population

Rybrevants farmakokinetik hos pædiatriske patienter er ikke blevet undersøgt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser.

Karcinogenicitet og mutagenicitet

Der er ikke udført dyreforsøg for at fastlægge amivantamabs karcinogene potentiale. Rutinemæssige studier af genotoksicitet og karcinogenicitet anvendes generelt ikke til biologiske lægemidler, da store proteiner ikke kan diffundere ind i celler og ikke kan interagere med dna eller kromosomalt materiale.

Reproduktionstoksikologi

Der er ikke udført dyreforsøg for at evaluere virkningerne på reproduktion og føtal udvikling, men på baggrund af virkningsmekanismen kan amivantamab skade fosteret eller medføre unormal udvikling. Som rapporteret i litteraturen kan reduktion, elimination eller forstyrrelse af embryoføtal eller maternel EGFR-signalering forhindre implantation, medføre embryoføtal tab på forskellige stadier i drægtighedsperioden (gennem virkninger på den placentale udvikling), medføre unormal udvikling af flere organer eller tidlig død for overlevende fostre. På samme måde var knockout af MET eller dets ligand, hepatocytvækstfaktor (HGF), embryoføtal på grund af svære defekter i den placentale udvikling, og fostre udviste defekter i muskeludvikling i flere organer. Humant IgG1 kan krydse placenta, og derfor kan amivantamab potentielt overføres fra moderen til fosteret under dettes udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Ethylendiamintetraeddikesyre (EDTA) dinatriumsalt-dihydrat
L-Histidin

L-Histidin-hydrochloridmonohydrat
L-Methionin
Polysorbat 80 (E433)
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år

Efter fortynding

Kemisk og fysisk holdbarhed ved brug er blevet påvist i 10 timer ved 15 °C til 25 °C ved rumbelysning. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke bruges med det samme, er opbevaringstid og betingelser under brug brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

7 ml koncentrat i et type 1-hætteglas af glas med elastomerlukke og aluminiumsforsegling med flip-af-låg, som indeholder 350 mg amivantamab. Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargør opløsningen til intravenøs infusion med aseptisk teknik som følger:

Klargøring

- Bestem den nødvendige dosis og det nødvendige antal Rybrevant-hætteglas ud fra patientens vægt ved *baseline* (se pkt. 4.2). Hvert hætteglas indeholder 350 mg amivantamab.
- For hver dosering hver 2. uge gives patienter < 80 kg 1.050 mg og patienter ≥ 80 kg gives 1.400 mg én gang ugentligt med i alt 4 doser, derefter hver 2. uge fra og med uge 5.
- For hver dosering hver 3. uge gives patienter < 80 kg 1.400 mg én gang ugentligt med i alt 4 doser og derefter 1.750 mg hver 3. uge fra og med uge 7, og patienter ≥ 80 kg gives 1.750 mg én gang ugentligt med i alt 4 doser og derefter 2.100 mg hver 3. uge fra og med uge 7.
- Kontrollér, at Rybrevant-opløsningen er farveløs til svagt gul. Brug ikke opløsningen, hvis den er misfarvet eller indeholder synlige partikler.
- Træk en mængde, der svarer til mængden af Rybrevant-opløsning, der skal tilsættes, op fra 250-ml infusionsposen med enten 5 % glucoseopløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning, og kassér denne mængde (kassér 7 ml fortyndingsmiddel fra infusionsposen for hvert hætteglas). Infusionsposerne skal være fremstillet af polyvinylchlorid (PVC), polypropylen (PP), polyethylen (PE) eller en polyolefinblanding (PP+PE).
- Træk 7 ml Rybrevant op fra hvert hætteglas, og tilsæt det til infusionsposen. Hvert hætteglas indeholder 0,5 ml ekstra for at sikre et tilstrækkeligt ekstraherbart volumen. Det endelige volumen i infusionsposen skal være 250 ml. Kassér ikke anvendt indhold af hætteglasset.
- Vend forsigtigt posen på hovedet for at blande opløsningen. Må ikke omrystes.

- Kontrollér opløsningen visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Brug ikke opløsningen, hvis der ses misfarvning eller synlige partikler.

Administration

- Administrer den fortyndede opløsning via intravenøs infusion vha. et infusionsæt udstyret med en flowregulator og et sterilt, ikke-pyrogent PES-inline-filter (polyethersulfon) med lav proteinbinding (porestørrelse 0,22 eller 0,2 mikrometer). Administrationssættet skal være fremstillet af enten polyurethan (PU), polybutadien (PBD), PVC, PP eller PE.
- Administrationssættet med filter skal fyldes med enten 5 % glucoseopløsning eller 0,9 % natriumchloridopløsning inden initiering af hver Rybrevant-infusion.
- Rybrevant må ikke infunderes samtidigt med andre stoffer i samme intravenøse slange.
- Den fortyndede opløsning skal administreres inden for 10 timer (inklusive infusionstiden) ved stuetemperatur (15 °C til 25 °C) og ved rumbelysning.
- På grund af hyppigheden af IRR'er ved første dosis skal amivantamab infunderes via en perifer vene i uge 1 og uge 2. Infusion via et centralkateter kan administreres i efterfølgende uger, når risikoen for IRR er lavere. Se infusionshastigheder i pkt. 4.2.

Bortskaffelse

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug, og ikke anvendt lægemiddel, som ikke administreres inden for 10 timer, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1594/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. december 2021
Dato for seneste fornyelse: 11. september 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irland

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rybre vant 350 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
amivantamab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Ét hætteglas med 7 ml indeholder 350 mg amivantamab (50 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: ethylendiamintetraeddikesyre (EDTA), L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, L-methionin, polysorbat 80, saccharose og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke omrystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1594/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

Rybrevant 350 mg sterilt koncentrat
amivantamab
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

7 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Rybrevant 350 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning amivantamab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Rybrevant
3. Sådan skal du få Rybrevant
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Rybrevant

Rybrevant er et lægemiddel mod kræft. Det indeholder det aktive stof "amivantamab", som er et antistof (en type protein), der er udviklet til at genkende og binde sig til specifikke mål i kroppen.

Hvad anvendes Rybrevant mod

Rybrevant anvendes til voksne med en type lungekræft, der kaldes "ikke-småcellet lungekræft". Det anvendes, når kræften har spredt sig til andre dele af kroppen og har gennemgået visse ændringer i et gen, der hedder "EGFR".

Rybrevant kan ordineres til dig:

- som det første lægemiddel, du får for din kræftsygdom i kombination med lazertinib
- i kombination med kemoterapi efter svigt af tidligere behandling, herunder en EGFR-tyrosinkinasehæmmer (TKI)
- som det første lægemiddel, du får for din kræftsygdom i kombination med kemoterapi, eller
- når kemoterapi ikke længere virker mod din kræftsygdom.

Hvordan virker Rybrevant

Det aktive stof i Rybrevant, amivantamab, retter sig mod to proteiner, som findes på kræftceller:

- epidermal vækstfaktor-receptor (EGFR), og
- mesenkymal-epitelial transitionsfaktor (MET).

Dette lægemiddel virker ved at binde sig til disse proteiner. Dette kan hjælpe med at standse lungekræften i at sprede sig eller nedsætte den hastighed, den spreder sig med. Det kan måske også være med til at gøre tumoren mindre.

Rybrevant kan gives i kombination med andre lægemidler mod kræft. Det er vigtigt, at du også læser indlægssedlerne til disse lægemidler. Hvis du har spørgsmål om disse lægemidler, skal du stille dem til lægen.

2. Det skal du vide, før du får Rybrevant

Brug ikke Rybrevant

- hvis du er allergisk over for amivantamab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rybrevant (angivet i afsnit 6).

Du må ikke bruge dette lægemiddel, hvis ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, så tal med lægen eller sygeplejersken, inden du får dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Rybrevant:

- hvis du har haft betændelse i lungerne (en lidelse kaldet "interstitiel lungesygdom" eller "pneumonitis").

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen af følgende bivirkninger, mens du tager dette lægemiddel, (se afsnit 4 for nærmere oplysninger):

- En hvilken som helst bivirkning, mens lægemidlet gives i din blodåre.
- Pludseligt opstået vejrtrækningsbesvær, hoste eller feber, som kan tyde på lungebetændelse. Tilstanden kan være livstruende, og sundhedspersoner vil derfor overvåge dig for potentielle symptomer.
- Ved anvendelse sammen med et andet lægemiddel kaldet lazertinib kan der opstå livstruende bivirkninger (på grund af blodpropper i venerne). Lægen vil give dig yderligere lægemidler, der hjælper med at forebygge blodpropper, under din behandling og vil overvåge dig for mulige symptomer.
- Hudproblemer. For at reducere risikoen for hudproblemer skal du holde dig ude af solen, bære beskyttende tøj, bruge solcreme og regelmæssigt bruge fugtighedscreme på huden og neglene, mens du tager dette lægemiddel. Du skal fortsætte med at gøre dette i 2 måneder, efter at du er stoppet med behandlingen. Lægen kan anbefale, at du starter med lægemidler for at forebygge hudproblemer, behandle dig med lægemidler eller sende dig til en hudlæge, hvis du får hudreaktioner under behandlingen.
- Øjenproblemer. Hvis du får problemer med synet eller øjensmerter, skal du straks kontakte din læge eller sygeplejerske. Hvis du bruger kontaktlinser og får nye symptomer fra øjnene, skal du holde op med at bruge kontaktlinser og straks fortælle det til din læge.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn eller unge under 18 år. Det skyldes, at det ikke vides, om lægemidlet er sikkert og virkningsfuldt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Rybrevant

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Prævention

- Hvis du kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention under Rybrevant-behandlingen og i 3 måneder, efter at du er holdt op med at få behandling.

Graviditet

- Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, inden du får dette lægemiddel, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.
- Dette lægemiddel kan muligvis skade det ufødte barn. Hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med dette lægemiddel, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken med det samme. Du og din læge vil beslutte, om fordelene for dig ved at få lægemidlet er større end risikoen for det ufødte barn.

Amning

Det vides ikke, om Rybrevant udskilles i modermælken. Spørg lægen til råds, inden du får dette lægemiddel. Du og din læge skal beslutte, om fordelene ved amning er større end risikoen for barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du føler dig træt eller svimmel, eller hvis dine øjne er irriterede eller dit syn er påvirket, efter at du har fået Rybrevant, må du ikke køre bil eller motorcykel eller betjene maskiner.

Rybrevant indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. Inden du får Rybrevant, kan det dog blandes med en opløsning, der indeholder natrium. Tal med din læge, hvis du følger en diæt med lavt salt (natrium) -indhold.

Rybrevant indeholder polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 0,6 mg polysorbat 80 i hver ml, hvilket svarer til 4,2 mg pr. 7 ml hætteglas. Polysorbater kan give allergiske reaktioner. Fortæl det til lægen, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du få Rybrevant

Så meget vil du få

Din læge vil udregne den korrekte dosis af Rybrevant til dig. Dosen af dette lægemiddel afhænger af din kropsvægt, når du begynder behandlingen. Du vil blive behandlet med Rybrevant hver 2. eller 3. uge i henhold til den behandling, som din læge har besluttet, at du skal have.

Den anbefalede dosis af Rybrevant hver 2. uge er:

- 1.050 mg hvis du vejer mindre end 80 kg.
- 1.400 mg hvis du vejer 80 kg eller mere.

Den anbefalede dosis af Rybrevant hver 3. uge er:

- 1.400 mg for de første 4 doser og 1.750 mg for de efterfølgende doser, hvis du vejer mindre end 80 kg.
- 1.750 mg for de første 4 doser og 2.100 mg for de efterfølgende doser, hvis du vejer 80 kg eller mere.

Sådan får du lægemidlet

Dette lægemiddel indgives af en læge eller sygeplejerske. Det gives som drop i en blodåre ("intravenøs infusion") i løbet af flere timer.

Rybrevant gives på denne måde:

- én gang om ugen i de første 4 uger
- derefter én gang hver 2. uge fra og med uge 5 eller én gang hver 3. uge fra og med uge 7, så længe du har gavn af behandlingen.

I den første uge vil lægen give dig din dosis af Rybrevant fordelt over to dage.

Lægemidler, du vil få under behandlingen med Rybrevant

Inden hver infusion af Rybrevant vil du få lægemidler, som hjælper med at nedsætte risikoen for infusionsrelaterede reaktioner. Disse kan omfatte:

- lægemidler mod en allergisk reaktion (antihistaminer)
- lægemidler mod betændelse (kortikosteroider)
- lægemidler mod feber (f.eks. paracetamol).

Du vil måske også få andre lægemidler. Det afhænger af de symptomer, du måtte opleve.

Hvis du får for meget Rybrevant

Du får dette lægemiddel af lægen eller sygeplejersken. I det usandsynlige tilfælde, at du får for meget (en overdosering), vil din læge kontrollere, om du får bivirkninger.

Hvis du glemmer en aftale, hvor du skal have Rybrevant

Det er meget vigtigt, at du kommer til alle dine aftaler. Hvis du udebliver fra en aftale, skal du aftale en ny tid hurtigst muligt.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker følgende alvorlige bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Tegn på en reaktion på infusionen – for eksempel kulderystelser, åndenød, kvalme, rødmen, ubehag i brystkassen og opkastning, mens lægemidlet gives. Dette kan især forekomme ved den første dosis. Lægen vil måske give dig andre lægemidler, eller også skal infusionens hastighed sænkes eller infusionen helt stoppes.
- Blodpropper i venerne, især i lungerne eller benene, når det anvendes sammen med en anden medicin kaldet "lazertinib". Symptomer kan omfatte skarp smerte i brystet, åndenød, hurtig vejrtrækning, smerter i benene og hævelse af arme eller ben.
- Problemer med huden – for eksempel udslæt (herunder bumser (akne)), infektion i huden omkring neglene, tør hud, kløe, smerter og rødmen. Fortæl det til lægen, hvis dine problemer med hud eller negle bliver værre.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Problemer med øjnene – for eksempel tørre øjne, hævede øjenlåg, kløende øjne, problemer med synet, øjenvippevækst.
- Tegn på lungebetændelse – for eksempel pludseligt opstået vejrtrækningsbesvær, hoste eller feber. Dette kan medføre permanente skader ("interstitiel lungesygdom"). Din læge vil måske stoppe behandlingen med Rybrevant, hvis du får denne bivirkning.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- betændelse i hornhinden (den forreste del af øjet)
- betændelse inde i øjet, som kan påvirke synet
- livstruende udslæt med blærer og afskalning af huden over en stor del af kroppen (toksisk epidermal nekrolyse).

Følgende bivirkninger er blevet indberettet i kliniske forsøg med Rybrevant, når det gives i kombination med lazertinib:

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- negleproblemer
- lavt niveau af proteinet "albumin" i blodet
- hævelse forårsaget af væskeophobning i kroppen
- sår i munden
- forhøjet indhold af leverenzzymer i blodet

- nerveskader, som kan medføre en snurrende fornemmelse i huden, følelsesløshed, smerter eller tab af smerteopfattelse
- udpræget træthedsfølelse
- forstoppelse
- diarré
- nedsat appetit
- lavt niveau af calcium i blodet
- kvalme
- muskelsammentrækninger (spasmer)
- lavt niveau af kalium i blodet
- svimmelhed
- smerter i muskler
- opkastning
- feber
- mavesmerter.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- hæmorider
 - rødme, hævelse, afskalning eller ømhed, hovedsageligt på hænder eller fødder (palmoplantar erytrodysæstesi)
- lavt magnesiumniveau i blodet
- kløende udslæt (nældefeber)

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret i kliniske studier med Rybrevant, når det gives alene:

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- lavt niveau af proteinet "albumin" i blodet
- hævelser, som skyldes væskeansamlinger i kroppen
- udpræget træthedsfølelse
- sår i munden
- forstoppelse eller diarré
- nedsat appetit
- forhøjet niveau af leverenzymeret "alaninaminotransferase" i blodet, et muligt tegn på leverproblemer
- forhøjet niveau af enzymeret "aspartataminotransferase" i blodet, et muligt tegn på leverproblemer
- svimmelhed
- forhøjet niveau af enzymeret "basisk fosfatase" i blodet
- muskelsmerter
- feber
- lavt niveau af calcium i blodet.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- mavesmerter
- lavt niveau af kalium i blodet
- lavt niveau af magnesium i blodet
- hæmorider

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret i kliniske studier med Rybrevant i kombination med kemoterapi:

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- lavt antal af en vis type hvide blodlegemer (neutropeni)
- lavt antal "blodplader" (celler, der hjælper blodet med at størkne)
- blodpropper i blodårerne
- udpræget træthed
- kvalme
- sår i munden
- forstoppelse
- hævelser, som skyldes væskeansamlinger i kroppen
- nedsat appetit
- lavt niveau af proteinet "albumin" i blodet
- forhøjet niveau af leverenzymeret "alaninaminotransferase" i blodet, et muligt tegn på leverproblemer
- forhøjet niveau af enzymeret "aspartataminotransferase" i blodet, et muligt tegn på leverproblemer
- opkastning
- lavt niveau af kalium i blodet
- diarré
- feber
- lavt niveau af magnesium i blodet
- lavt niveau af calcium i blodet

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- forhøjet niveau af enzymeret "basisk fosfatase" i blodet
- mavesmerter
- svimmelhed
- hæmorider
- muskelsmerter

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Rybvænt opbevares på hospitalet eller klinikken.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglassets etiket efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Kemisk og fysisk holdbarhed ved brug er blevet påvist i 10 timer ved 15 °C til 25 °C ved rumbelysning. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontaminering. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er holdbarhed i brug og opbevaringsforhold brugerens ansvar.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Af hensyn til miljøet må medicinrester ikke smides ud i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Lægen eller sygeplejersken vil smide eventuelle medicinrester ud, der ikke længere skal bruges.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rybrevant indeholder:

- Aktivt stof: amivantamab. Én ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 50 mg amivantamab. Ét hætteglas med 7 ml koncentrat indeholder 350 mg amivantamab.
- Øvrige indholdsstoffer: ethyldiamintetraeddikesyre (EDTA), L-histidin, L-histidinhydrochloridmonohydrat, L-methionin, polysorbat 80, saccharose og vand til injektionsvæsker (se afsnit 2).

Udseende og pakningsstørrelser

Rybrevant er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning og er en farveløs til svagt gul væske. Dette lægemiddel fås i en æske med 1 hætteglas af glas med 7 ml koncentrat.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
A.E.B.E.
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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, bortset fra dem som er anført nedenfor.

Klargør opløsningen til intravenøs infusion med aseptisk teknik som følger:

Klargøring

- Bestem den nødvendige dosis og det nødvendige antal Rybrevant-hætteglas ud fra patientens vægt ved *baseline*. Hvert hætteglas med Rybrevant indeholder 350 mg amivantamab.
- For hver dosering hver 2. uge gives patienter < 80 kg 1.050 mg og patienter ≥ 80 kg gives 1.400 mg én gang ugentligt med i alt 4 doser, derefter hver 2. uge fra og med uge 5.
- For hver dosering hver 3. uge gives patienter < 80 kg 1.400 mg én gang ugentligt med i alt 4 doser og derefter 1.750 mg hver 3. uge fra og med uge 7, og patienter ≥ 80 kg gives 1.750 mg én gang ugentligt med i alt 4 doser og derefter 2.100 mg hver 3. uge fra og med uge 7.
- Kontrollér, at Rybrevant-opløsningen er farveløs til svagt gul. Brug ikke opløsningen, hvis den er misfarvet eller indeholder synlige partikler.
- Træk en mængde, der svarer til mængden af Rybrevant-opløsning, der skal tilsættes, op fra 250-ml infusionsposen med enten 5 % glucoseopløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionssvæske, opløsning, og kassér denne mængde (kassér 7 ml fortyndingsmiddel fra infusionsposen for hvert hætteglas). Infusionsposerne skal være fremstillet af polyvinylchlorid (PVC), polypropylen (PP), polyethylen (PE) eller en polyolefinblanding (PP+PE).
- Træk 7 ml Rybrevant op fra hvert hætteglas, og tilsæt det til infusionsposen. Hvert hætteglas indeholder 0,5 ml ekstra for at sikre et tilstrækkeligt ekstraherbart volumen. Det endelige volumen i infusionsposen skal være 250 ml. Kassér ikke anvendt indhold af hætteglasset.
- Vend forsigtigt posen på hovedet for at blande opløsningen. Må ikke omrystes.
- Kontrollér opløsningen visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Brug ikke opløsningen, hvis der ses misfarvning eller synlige partikler.

Administration

- Administrer den fortyndede opløsning via intravenøs infusion vha. et infusionssæt med påsat flowregulator og sterilt, ikke-pyrogent PES-inlinefilter (polyethersulfon) med lav proteinbinding (porestørrelse 0,22 eller 0,2 mikrometer). Administrationssættet skal være fremstillet af enten polyurethan (PU), polybutadien (PBD), PVC, PP eller PE.
- Administrationssættet med filter **skal** fyldes med enten 5 % glucoseopløsning eller 0,9 % natriumchloridopløsning inden initiering af hver Rybrevant-infusion.
- Rybrevant må ikke infunderes samtidigt med andre stoffer i samme intravenøse slange.
- Den fortyndede opløsning skal administreres inden for 10 timer (inklusive infusionstiden) ved stuetemperatur (15 °C til 25 °C) og ved rumbelysning.
- På grund af hyppigheden af IRR'er ved første dosis skal amivantamab infunderes via en perifer vene i uge 1 og uge 2. Infusion via et centralkateter kan administreres i efterfølgende uger, når risikoen for IRR er lavere.

Bortskaffelse

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug, og ikke anvendt lægemiddel, som ikke administreres inden for 10 timer, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.