

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rybrewant 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg amivantamab.
En 7 ml injektionsflaska innehåller 350 mg amivantamab.

Amivantamab är en helt human immunglobulin-G1 (IgG1)-baserad bispecifik antikropp riktad mot receptorerna för epidermal tillväxtfaktor (EGF) och mesenkymal epitelövergång (MET), tillverkad i en däggdjurscellinje (kinesisk hamsterovarie [CHO]) med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Lösningen är färglös till svagt gul, med ett pH på 5,7 och en osmolalitet på cirka 310 mosmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rybrewant som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande insertionsmutationer i den epidermala tillväxtfaktorreceptorns (EGFR) exon 20, efter svikt på platinumbaserad kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Rybrewant ska sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Rybrewant ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med tillgång till lämpligt medicinskt stöd för hantering av infusionsrelaterade reaktioner, om sådana skulle uppträda.

Innan behandling med Rybrewant inleds, måste positiv EGFR exon 20 insertionsmutationsstatus fastställas med hjälp av en validerad testmetod (se avsnitt 5.1).

Dosering

Premedicinering ska administreras för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner vid användning av Rybrewant (se nedan ”Dosändringar” och ”Rekommenderade samtidiga läkemedel”).

Rekommenderad dos av Rybrewant anges i tabell 1 och doseringsschemat anges i tabell 2 (se nedan ”Infusionshastigheter”).

Tabell 1: Rekommenderad dos av Rybrevant

Patientens kroppsvikt (vid behandlingsstart*)	Rekommenderad dos	Antal injektionsflaskor
Mindre än 80 kg	1 050 mg	3
80 kg eller mer	1 400 mg	4

* Dosjustering är ej nödvändig vid efterföljande förändringar i kroppsvikt.

Tabell 2: Doseringsschema för Rybrevant

Veckor	Schema
Vecka 1 till 4	Varje vecka (totalt 4 doser)
Vecka 5 och framåt	Varannan vecka med start vecka 5

Behandlingstid

Det rekommenderas att patienter behandlas med Rybrevant till sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet uppträder.

Missad dos

Om en planerad dos missas, ska den dosen administreras så snart som möjligt och doseringsschemat justeras därefter, så att behandlingsintervallet bibehålls.

Dosändringar

Vid förekomst av biverkningar av grad 3 eller 4 ska behandlingen avbrytas till dess att biverkningen gått tillbaka till \leq grad 1 eller till utgångsläget. Återuppta behandlingen med aktuell dos om avbrottet varar i 7 dagar eller mindre. Om avbrottet varar i mer än 7 dagar, bör behandlingen återupptas med en reducerad dos enligt tabell 3. För specifika dosjusteringar i samband med specifika biverkningar, se information efter tabell 3.

Tabell 3: Rekommenderade dosminskningar vid biverkningar

Kroppsvikt (vid behandlingsstart)	Startdos	Dos efter 1:a avbrottet vid biverkning	Dos efter 2:a avbrottet vid biverkning	3:e avbrottet vid biverkning
Mindre än 80 kg	1 050 mg	700 mg	350 mg	Sätt ut Rybrevant
80 kg eller mer	1 400 mg	1 050 mg	700 mg	

Infusionsrelaterade reaktioner

Avbryt infusionen vid första tecknet på infusionsrelaterade reaktioner. Om det är kliniskt indicerat ska understödande läkemedel (t.ex. ytterligare glukokortikoider, antihistaminer, antipyretika och antiemetika) administreras (se avsnitt 4.4).

- Grad 1–3 (lätt–allvarlig): När symtomen har gått tillbaka ska infusionen återupptas med 50 % av tidigare infusionshastighet. Om inga ytterligare symtom uppkommer kan hastigheten ökas enligt rekommenderad infusionshastighet (se tabell 5). Samtidig medicinering ska administreras vid nästa dostillfälle (se tabell 4).
- Återkommande grad 3 eller grad 4 (livshotande): Sätt ut Rybrevant permanent.

Hud- och nagelreaktioner

Om patienten utvecklar en hud- eller nagelreaktion av grad 2 ska stödjande behandling inledas. Om det inte sker någon förbättring inom 2 veckor ska dosreduktion övervägas (se tabell 3). Om patienten utvecklar en hud- eller nagelreaktion av grad 3 ska stödjande behandling inledas, och behandlingsavbrott bör övervägas tills biverkningen förbättrats. Efter återhämtning från hud- eller nagelreaktionen till \leq grad 2 ska behandling med Rybrevant återupptas med reducerad dos. Om patienten utvecklar hudreaktioner av grad 4, sätt ut Rybrevant permanent (se avsnitt 4.4).

Interstitiell lungsjukdom

Vid misstanke om interstitiell lungsjukdom (ILD) eller ILD-liknande biverkningar (t.ex. pneumonit) ska behandling med Rybrevant avbrytas. Om patienten bekräftas ha ILD eller ILD-liknande biverkningar (t.ex. pneumonit), sätt ut Rybrevant permanent (se avsnitt 4.4).

Rekommenderade samtidiga läkemedel

Före infusion (vecka 1, dag 1 och 2) ska antihistaminer, febernedsättande medel och glukokortikoider administreras för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner (se tabell 4). Inför efterföljande doser krävs administrering av antihistaminer och febernedsättande medel. Antiemetika ska administreras efter behov.

Tabell 4: Doseringsschema för premedicinering

Premedicinering	Dos	Administreringsväg	Rekommenderad doseringstid före administrering av Rybrevant
Antihistamin*	Difenhydramin (25 till 50 mg) eller motsvarande	Intravenös	15 till 30 minuter
		Oral	30 till 60 minuter
Feber-nedsättande*	Paracetamol/acetaminofen (650 till 1 000 mg)	Intravenös	15 till 30 minuter
		Oral	30 till 60 minuter
Glukokortikoid‡	Dexametason (10 mg) eller metylprednisolon (40 mg) eller motsvarande	Intravenös	45 till 60 minuter

* Krävs vid alla doser.

‡ Krävs vid startdos (vecka 1, dag 1 och 2), valfritt vid efterföljande doser.

Särskilda populationer

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av amivantamab för en pediatrik population vid behandling av icke-småcellig lungcancer.

Äldre

Inga dosjusteringar är nödvändiga (se avsnitt 4.8, avsnitt 5.1 och avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier av amivantamab har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Baserat på farmakokinetiska populationsanalyser behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska iaktas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, eftersom amivantamab inte har studerats i denna patientpopulation (se avsnitt 5.2) Om behandling inleds ska patienterna övervakas avseende biverkningar och dosjusteringar göras enligt rekommendationerna ovan.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier av amivantamab har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Baserat på farmakokinetiska populationsanalyser behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iaktas hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion, eftersom amivantamab inte har studerats i dessa patientpopulationer (se avsnitt 5.2) Om behandling inleds ska patienterna övervakas avseende biverkningar och dosjusteringar göras enligt rekommendationerna ovan.

Administreringsätt

Rybrevant är avsett för intravenös användning. Det administreras som en intravenös infusion efter spädning med steril 5 % glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Rybrevant ska administreras genom ett in-line-filter.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Infusionshastigheter

Efter spädning ska infusionen administreras intravenöst med de infusionshastigheter som presenteras i tabell 5 nedan. På grund av risken för infusionsrelaterade reaktioner vid den första dosen, ska amivantamab infunderas via en perifer ven vecka 1 och vecka 2. Infusionen kan administreras via en

central venkateter efterföljande veckor, när risken för infusionsrelaterade reaktioner är lägre (se avsnitt 6.6). Det rekommenderas att den första dosen bereds så nära administrering som möjligt, för att maximera sannolikheten för att infusionen slutförs i händelse av en infusionsrelaterad reaktion.

Tabell 5: Infusionshastigheter vid administrering av Rybrevant

1 050 mg dos			
Vecka	Dos (per 250 ml påse)	Initial infusionshastighet	Efterföljande infusionshastighet [‡]
Vecka 1 (delad infusion)			
Vecka 1 dag 1	350 mg	50 ml/timme	75 ml/timme
Vecka 1 dag 2	700 mg	50 ml/timme	75 ml/timme
Vecka 2	1 050 mg	85 ml/timme	
Efterföljande veckor*	1 050 mg	125 ml/timme	
1 400 mg dos			
Vecka	Dos (per 250 ml påse)	Initial infusionshastighet	Efterföljande infusionshastighet [‡]
Vecka 1 (delad infusion)			
Vecka 1 dag 1	350 mg	50 ml/timme	75 ml/timme
Vecka 1 dag 2	1 050 mg	35 ml/timme	50 ml/timme
Vecka 2	1 400 mg	65 ml/timme	
Vecka 3	1 400 mg	85 ml/timme	
Efterföljande veckor*	1 400 mg	125 ml/timme	

* Efter vecka 5 doseras patienter varannan vecka.

‡ Öka den initiala infusionshastigheten till efterföljande infusionshastighet efter 2 timmar, om inte någon infusionsrelaterad händelse uppkommer.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner var vanligt förekommande hos patienter som behandlades med amivantamab (se avsnitt 4.8).

Före initial infusion (vecka 1) ska antihistaminer, febernedsättande medel och glukokortikoider administreras för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner. Inför efterföljande doser ska antihistaminer och febernedsättande medel administreras. Den initiala infusionen ska administreras i delade doser i vecka 1, dag 1 och 2.

Behandlingen ska ges på en klinik med tillgång till lämpligt medicinskt stöd för behandling av infusionsrelaterade reaktioner. Infusioner ska avbrytas vid första tecken på infusionsrelaterad reaktion oavsett svårighetsgrad, och efterföljande läkemedel ska administreras så som kliniskt indicerat. När symtomen försvunnit, ska infusionen återupptas med 50 % av tidigare hastighet. Vid återkommande infusionsrelaterade reaktioner av grad 3 eller grad 4 ska Rybrevant sättas ut permanent (se avsnitt 4.2)

Interstitiell lungsjukdom

Interstitiell lungsjukdom (ILD) eller ILD-liknande biverkningar (t.ex. pneumonit) har rapporterats hos patienter behandlade med amivantamab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende symptom som tyder på ILD/pneumonit (t.ex. andnöd, hosta, feber). Om symptom uppträder ska behandlingen med Rybrevant avbrytas i väntan på utredning av dessa symptom. Misstänkt ILD eller ILD-liknande

biverkningar ska utvärderas och lämplig behandling ska påbörjas efter behov. Rybrevant ska sättas ut permanent hos patienter med bekräftad ILD eller ILD-liknande biverkningar (se avsnitt 4.2).

Hud- och nagelreaktioner

Utslag (inklusive akneliknande dermatit), klåda och torr hud har förekommit hos patienter behandlade med amivantamab (se avsnitt 4.8). Patienter ska instrueras om att begränsa sin exponering för sol under behandling och i 2 månader efter behandling med Rybrevant. Skyddande kläder och användning av solskyddsmedel som skyddar mot både UVA och UVB rekommenderas. Alkoholfri mjukgörande kräm rekommenderas för torra hudområden. Om hudreaktioner uppträder ska topikala kortikosteroider och topikala och/eller orala antibiotika administreras. Vid förekomst av hudreaktioner av grad 3 eller dåligt tolererade reaktioner av grad 2 ska även systemiska antibiotika och orala steroider administreras. Patienter med svåra utslag som har ett atypiskt utseende eller atypisk utbredning eller som inte förbättras inom 2 veckor ska omedelbart remitteras till hudläkare. Behandling med Rybrevant ska dosreduceras, avbrytas eller sättas ut permanent baserat på svårighetsgraden (se avsnitt 4.2).

Fall av toxisk epidermal nekrolis (TEN) har rapporterats. Behandling med detta läkemedel ska sättas ut om TEN bekräftas.

Ögonsjukdomar

Ögonsjukdomar, inklusive keratit, förekom hos patienter som behandlades med amivantamab (se avsnitt 4.8). Patienter som uppvisar förvärrade ögonsymtom ska omedelbart remitteras till ögonläkare och sluta använda kontaktlinser tills symtomen har utvärderats. Se avsnitt 4.2 för dosändringar vid ögonsjukdomar av grad 3 eller 4.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Detta läkemedel kan spädas i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Detta ska tas i beaktande för patienter som har ordinerats natriumfattig kost (se avsnitt 6.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga studier avseende läkemedelsinteraktioner har utförts. Som monoklonal IgG1-antikropp är det osannolikt att renal utsöndring och hepatisk enzymmedierad metabolism av intakt amivantamab är stora elimineringsvägar. Därför förväntas inte variationer i läkemedelsmetaboliserande enzymer påverka elimineringen av amivantamab. På grund av den höga affiniteten till en unik epitop på EGFR respektive MET, förutses inte amivantamab förändra läkemedelsmetaboliserande enzymer.

Vacciner

Det finns inga tillgängliga data avseende effekt och säkerhet av vaccinationer hos patienter som tar amivantamab. Undvik att använda levande eller levande försvagade vacciner, när patienter tar amivantamab.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmetod

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 3 månader efter avslutad behandling med amivantamab.

Graviditet

Eventuella risker med amivantamab under graviditet kan inte bedömas, eftersom data från människa saknas och inga reproduktionsstudier på djur har utförts. Administrering av EGFR- och MET-hämmande molekyler till dräktiga djur resulterade i en ökad incidens av försämrad embryofetal utveckling, embryodödlighet och spontanabort. Baserat på verkningsmekanismen och fynd i djurmodeller, kan således amivantamab orsaka fosterskada vid administrering till gravida kvinnor. Amivantamab ska inte ges under graviditet, om inte nyttan med behandlingen av kvinnan anses uppväga potentiella risker för fostret. Om patienten blir gravid under behandlingen, ska hon informeras om den eventuella risken för fostret (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om amivantamab utsöndras i bröstmjölk. Det är känt att humana IgG-antikroppar utsöndras i bröstmjölk under de första dagarna efter förlossningen, för att sedan sjunka till en låg koncentration strax efteråt. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas under denna korta period strax efter födseln, även om IgG-antikropparna sannolikt bryts ner i magtarmkanalen hos det ammade barnet och inte absorberas. Ett beslut måste fattas om amning ska avbrytas eller om behandling med amivantamab ska avbrytas/avstås, efter att hänsyn tagits till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av amivantamab på fertiliteten hos människa. Effekterna på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utvärderats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rybvlevant kan ha måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Se avsnitt 4.8 (t.ex. yrsel, trötthet, synrubbingar). Om patienter upplever behandlingsrelaterade symtom som påverkar koncentrations- och reaktionsförmågan, inklusive synrelaterade biverkningar, bör de inte framföra fordon eller använda maskiner förrän symtomen försvunnit.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest förekommande biverkningarna i alla grader var utslag (76 %), infusionsrelaterade reaktioner (67 %), nageltoxicitet (47 %), hypoalbuminemi (31 %), ödem (26 %), trötthet (26 %), stomatit (24 %), illamående (23 %) och förstoppning (23 %). Allvarliga biverkningar innefattade ILD (1,3 %), infusionsrelaterade reaktioner (1,1 %) och utslag (1,1 %). Tre procent av patienterna avslutade behandlingen med Rybvlevant på grund av biverkningar. De mest förekommande biverkningarna som ledde till avslutande av behandling var infusionsrelaterade reaktioner (1,1 %), ILD (0,5 %) samt nageltoxicitet (0,5 %).

Biverkningar i tabellform

Tabell 6 sammanfattar de biverkningar som uppträdde hos patienter som fick amivantamab.

Dessa data återspeglar exponering för amivantamab hos 380 patienter med lokalt avancerad eller metastatisk icke-småcellig lungcancer efter behandlingssvikt med platinumbaserad kemoterapi. Patienter fick amivantamab 1 050 mg (till patienter < 80 kg) eller 1 400 mg (till patienter ≥ 80 kg). Medianexponeringen för amivantamab var 4,1 månader (intervall: 0,0 till 39,7 månader).

Biverkningar observerade under kliniska studier listas nedan efter frekvenskategori.

Frekvenskategorier definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000); samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 6: Biverkningar hos patienter som fått amivantamab

Organsystem Biverkning	Frekvenskategori	Alla grader (%)	Grad 3-4 (%)
Metabolism och nutrition			
Hypoalbuminemi ^a (se avsnitt 5.1)	Mycket vanliga	31	2*
Minskad aptit		16	0,5*
Hypokalcemi		10	0,3*
Hypokalemi	Vanliga	9	2
Hypomagnesemi		8	0

Centrala och perifera nervsystemet			
Yrsel ^b	Mycket vanliga	13	0,3*
Ögon			
Synrubbingar ^c	Vanliga	3	0
Tillväxt av ögonfransar ^d		1	0
Andra ögonsjukdomar ^e		6	0
Keratit	Mindre vanliga	0,5	0
Uveit		0,3	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Interstitiell lungsjukdom ^f	Vanliga	3	0,5*
Magtarmkanalen			
Diarré	Mycket vanliga	11	2*
Stomatit ^g		24	0,5*
Illamående		23	0,5*
Förstoppning		23	0
Kräkningar		12	0,5*
Buksmärta ^h	Vanliga	9	0,8*
Lever och gallvägar			
Ökat alaninaminotransferas	Mycket vanliga	15	2
Ökat aspartataminotransferas		13	1
Ökat alkaliskt fosfat i blodet		12	0,5*
Hud och subkutan vävnad			
Utslag ⁱ	Mycket vanliga	76	3*
Nageltoxicitet ^j		47	2*
Torr hud ^k		19	0
Klåda		18	0
Toxisk epidermal nekrolys	Mindre vanliga	0,3	0,3*
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Myalgi	Mycket vanliga	11	0,3*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Ödem ^l	Mycket vanliga	26	0,8*
Trötthet ^m		26	0,8*
Skador och förgifningar och behandlingskomplikationer			
Infusionsrelaterad reaktion	Mycket vanliga	67	2

* Endast händelser av grad 3

^a Hypoalbuminemi: minskat blodalbumin, hypoalbuminemi

^b Yrsel: yrsel, ansträngningsutlöst yrsel, vertigo

^c Synrubbingar: dimsyn, nedsatt synskärpa, nedsatt syn

^d Tillväxt av ögonfransar: tillväxt av ögonfransar, trikomemegali

^e Övriga ögonbesvär: blefarit, konjunktival hyperemi, hornhinneirritation, torra ögon, episklerit, ögonsjukdom, klåda i ögonen, icke-smittsam konjunktivit, okulär hyperemi

^f Interstitiell lungsjukdom: interstitiell lungsjukdom, pneumonit

^g Stomatit: aftösa sår, läppinflammation, tunginflammation, läppsår, munsår, slemhinneinflammation, stomatit

^h Buksmärta: obehag i buken, ont i buken, nedre buksmärta, övre buksmärta, epigastriskt obehag, smärta i magtarmkanalen

ⁱ Utslag: akne, dermatit, akneliknande dermatit, erytem, erythema multiforme, follikelinflammation, impetigo, handfotsyndrom, perineala utslag, perioral dermatit, pustel, utslag, erytematösa utslag, makulära utslag, makulopapulära utslag, papulära utslag, kliande utslag, pustulära utslag, vesikulära utslag, hudexfoliering, hudskada

^j Nageltoxicitet: inåtväxande nagel, nagelbäddsinfektion, nagelbandspricka, nagelstörning, räfflade naglar, onykoklas, onykolys, nagelbandsinfektion

^k Torr hud: torr hud, eksem, asteatotiskt eksem, hudsprickor, xeroderma

^l Ödem: ögonödem, ögonlocksödem, ansiktsödem, generellt ödem, lokalt ödem, ödem, perifert ödem, periorbitalt ödem, periorbital svullnad, perifer svullnad, svullnad i ansiktet

^m Trötthet: asteni, trötthet

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner förekom hos 67 % av patienterna som behandlades med amivantamab. Nittioåtta procent av de infusionsrelaterade reaktionerna var av grad 1–2. Nittionio procent av de infusionsrelaterade reaktionerna uppträdde vid den första infusionen med en mediantid till uppkomst på 60 minuter, och de flesta uppkom inom 2 timmar efter infusionsstart. De vanligast förekommande tecknen och symtomen inkluderar frossa, andnöd, illamående, rodnad, obehag i bröstet och kräkningar (se avsnitt 4.4).

Interstitiell lungsjukdom

Interstitiell lungsjukdom eller ILD-liknande biverkningar har rapporterats vid användning av amivantamab, liksom vid andra EGFR-hämmare. Interstitiell lungsjukdom eller pneumonit rapporterades hos 2,6 % av patienterna. Patienter med ILD, läkemedelsinducerad ILD eller steroidbehandlad strålningspneumonit i anamnesen, liksom patienter med belägg för kliniskt aktiv ILD, uteslöts från den kliniska studien (se avsnitt 4.4).

Hud- och nagelreaktioner

Utslag (inklusive akneliknande dermatit), klåda och torr hud förekom hos 76 % av patienterna som behandlades med amivantamab. De flesta fallen var av grad 1 eller 2; utslag av grad 3 förekom hos 3 % av patienterna. Utslag som ledde till utsättning av amivantamab förekom hos 0,3 % av patienterna. Utslagen uppträdde vanligtvis inom behandlingens första 4 veckor, med en mediantid till uppkomst på 14 dagar. Nageltoxicitet förekom hos patienter behandlade med amivantamab. De flesta fallen var av grad 1 eller 2; nageltoxicitet av grad 3 förekom hos 1,8 % av patienterna (se avsnitt 4.4).

Ögonsjukdomar

Ögonsjukdomar, inklusive keratit (0,5 %), förekom hos 9 % av patienterna som behandlades med amivantamab. Andra rapporterade biverkningar inkluderade tillväxt av ögonfransar, nedsatt syn och andra ögonsjukdomar. Alla händelser var av grad 1–2 (se avsnitt 4.4).

Andra särskilda populationer

Äldre

Det finns begränsade kliniska data för amivantamab hos patienter som är 75 år och äldre (se avsnitt 5.1). Det har inte observerats några övergripande skillnader i säkerhet mellan patienter som är ≥ 65 år och patienter som är < 65 år.

Immunogenicitet

I likhet med alla terapeutiska proteiner, finns det en potential för immunogenicitet. I en klinisk studie där patienter med lokalt avancerad eller metastatisk icke-småcellig lungcancer behandlades med amivantamab, testades 3 (0,9 %) av de 347 utvärderbara patienterna positivt för antikroppar mot amivantamab. Inga tecken sågs på förändrad farmakokinetik, effekt eller säkerhetsprofil, på grund av antikroppar mot amivantamab.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Ingen högsta tolererade dos fastställdes i en klinisk studie, där patienter fick upp till 1 750 mg administrerat intravenöst. Det finns ingen känd specifik antidot mot överdosering av amivantamab. Vid överdosering ska behandlingen med Rybrevant stoppas och patienten ska övervakas med avseende på tecken eller symtom på biverkningar. Lämpliga allmänna stödåtgärder ska omedelbart vidtas tills den kliniska toxiciteten har minskat eller försvunnit.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Monoklonala antikroppar och antikroppskonjugat, ATC-kod: L01FX18.

Verkningsmekanism

Amivantamab är en helt human IgG1-baserad bispecifik antikropp mot EGFR-MET med lågt fukosinnehåll och immuncellstyrande aktivitet, som riktar sig mot tumörer med aktiverande insertionsmutationer i EGFR-genens exon 20. Amivantamab binds till de extracellulära domänerna på EGFR och MET.

Amivantamab stör signalfunktioner hos EGFR och MET genom att blockera ligandbindning och öka nedbrytningen av EGFR och MET, och förhindrar på så sätt tumörtillväxt och progression. Närvaron av EGFR och MET på tumörcellernas yta möjliggör även inriktning ("targeting") mot dessa celler för destruktion genom immuneffektorceller, såsom NK-celler (*natural killer cells*) och makrofager, med antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC) respektive trogocytosmekanismer.

Farmakodynamisk effekt

Albumin

Amivantamab minskade koncentrationen av serumalbumin, en farmakodynamisk effekt av MET-hämning, vanligtvis under de första 8 veckorna (se avsnitt 4.8). Därefter stabiliserades albuminkoncentrationen under återstående delen av behandlingen med amivantamab.

Klinisk effekt och säkerhet

CHRYSLIS är en öppen multicenterstudie med flera kohorter utförd för att utvärdera säkerheten och effekten av Rybrentan hos patienter med lokalt avancerad eller metastatisk icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Effekten utvärderades hos 114 patienter med lokalt avancerad eller metastatisk NSCLC med insertionsmutationer i EGFR-genens exon 20, som progredierat under eller efter platinumbaserad kemoterapi. Mediantiden för uppföljning var 12,5 månader. Prover på tumörvävnad (93 %) och/eller plasma (10 %) för alla patienter testades lokalt för att fastställa status för insertionsmutation i EGFR-genens exon 20 med hjälp av NGS (*next generation sequencing*) hos 46 % av patienterna och/eller polymeraskedjereaktion (PCR) hos 41 % av patienterna; för 4 % av patienterna var testmetoderna inte specificerade. Patienter med obehandlade hjärnmetastaser eller en anamnes på ILD som krävt behandling med långverkande steroider eller andra immunhämmande medel under de senaste 2 åren rekryterades inte till studien. Rybrentan administrerades intravenöst med 1 050 mg till patienter som vägde < 80 kg eller 1 400 mg till patienter som vägde ≥ 80 kg, en gång i veckan i 4 veckor och därefter varannan vecka från vecka 5 till förlust av klinisk nytta eller uppkomst av oacceptabel toxicitet. Det primära effektmåttet var baserat på prövarens bedömning av total svarsfrekvens (ORR), definierad som bekräftat komplett svar (CR) eller partiellt svar (PR) baserat på RECIST v1.1. Dessutom bedömdes det primära effektmåttet genom en blindad oberoende central granskning (BICR). Sekundära effektmått inkluderade svarets varaktighet (DOR).

Medianåldern var 62 år (intervall: 36–84 år); 41 % av patienterna var ≥ 65 år; 61 % var kvinnor; 52 % var asiater och 37 % var vita. Medianantalet av tidigare behandlingar var 2 (intervall: 1 till 7 behandlingar). Vid baseline hade 29 % funktionsstatus 0 enligt *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) och 70 % hade ECOG-funktionsstatus 1; 57 % hade aldrig rökt; 100 % hade cancer i stadium IV; och 25 % hade tidigare behandlats för hjärnmetastaser. Insertioner i exon 20 observerades vid 8 olika platser; de vanligaste var A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) och N771 (11 %).

Effektresultaten är sammanfattade i tabell 7.

Tabell 7: Effektresultat i CHRYSALIS

	Prövarens bedömning (N = 114)
Total svarsfrekvens^{a, b} (95 % KI)	37 % (28 %, 46 %)
Komplett svar	0 %
Partiellt svar	37 %
Svarets varaktighet	
Median ^c (95 % KI), månader	12,5 (6,5; 16,1)
Patienter med DOR \geq 6 månader	64 %

KI = Konfidensintervall

^a Bekräftat svar

^b ORR- och DOR-resultat enligt prövarens bedömning var enhetliga med de som rapporterades efter den blindade oberoende granskningen (BICR). ORR var enligt BICR-granskningen 43 % (34 %, 53 %) med en komplett svarsfrekvens på 3 % och en partiell svarsfrekvens på 40 %, medianvärdet på DOR var enligt BICR-granskningen 10,8 månader (95 % KI: 6,9; 15,0), och patienter med DOR \geq 6 månader var enligt BICR-granskningen 55 %.

^c Baserat på uppskattning enligt Kaplan-Meier.

Antitumöraktivitet observerades i samtliga studerade subtyper av mutationer.

Äldre

Inga övergripande skillnader i effekt observerades mellan patienter \geq 65 år och patienter $<$ 65 år.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat av Rybrevant för alla grupper av den pediatrika populationen för icke-småcellig lungcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Area under plasmakoncentrationskurvan ($AUC_{1 \text{ vecka}}$) för amivantamab ökar proportionellt över ett dosintervall från 350 mg till 1 750 mg.

Efter administrering av Rybrevant enligt rekommenderad dos och schema var genomsnittlig area under serumkoncentrationskurvan (serum- $AUC_{1 \text{ vecka}}$) cirka 2,9 gånger högre efter den femte dosen med doseringar varje vecka, jämfört med efter den första dosen.

Steady state för amivantamab uppnåddes cirka 2 månader in i perioden av varannan vecka-dosering (vid den nionde infusionen) vid 1 050 mg, och den genomsnittliga serum- $AUC_{1 \text{ vecka}}$ var cirka 2,4 gånger högre vid steady state jämfört med efter den första dosen.

Distribution

Amivantamabs geometriska genomsnittliga (CV%) totala distributionsvolym, baserad på uppskattningar av populationens PK-parametrar, var 5,37 (21 %) l efter administrering av rekommenderad dos Rybrevant.

Eliminering

Clearance för amivantamab är högre vid låga doser ($<$ 350 mg) men är linjärt inom det kliniska dosintervallet. Geometriskt genomsnittligt (CV%) linjärt clearance uppskattades till 225 (25 %) ml/dag, baserat på populationens PK-modellering. Geometrisk genomsnittlig (CV%)

terminal halveringstid associerad med linjärt clearance, baserad på estimat från populationens PK-parametrar, var 15,7 (26 %) dagar efter administrering av rekommenderad dos Rybrevant som monoterapi.

Särskilda populationer

Äldre

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för amivantamab observerades baserat på ålder (32–87 år).

Nedsatt njurfunktion

Ingen kliniskt signifikant effekt på amivantamabs farmakokinetik observerades hos patienter med lätt ($60 \leq$ kreatininclearance [CrCl] < 90 ml/min) och måttligt ($29 \leq$ CrCl < 60 ml/min) nedsatt njurfunktion. Effekten av kraftigt nedsatt njurfunktion ($15 \leq$ CrCl < 29 ml/min) på amivantamabs farmakokinetik är okänd.

Nedsatt leverfunktion

Det är osannolikt att förändringar i leverfunktionen har någon effekt på elimineringen av amivantamab eftersom IgG1-baserade molekyler som amivantamab inte metaboliseras genom levern.

Ingen kliniskt signifikant effekt på amivantamabs farmakokinetik observerades baserat på lätt nedsatt leverfunktion [(totalt bilirubin \leq ULN och AST $>$ ULN) eller (ULN $<$ totalt bilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN)]. Effekten av måttligt (totalt bilirubin 1,5 till 3 gånger ULN) och kraftigt (totalt bilirubin $>$ 3 gånger ULN) nedsatt leverfunktion på amivantamabs farmakokinetik är okänd.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för Rybrevant hos barn har inte undersökts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Inga djurstudier har utförts för att fastställa den karcinogena potentialen hos amivantamab. Rutinmässiga genotoxicitets- och karcinogenicitetsstudier är i allmänhet inte tillämpliga på biologiska läkemedel, eftersom stora proteiner inte kan diffundera in i celler och inte kan interagera med DNA eller kromosomalt material.

Reproduktionstoxikologi

Inga djurstudier har utförts för att utvärdera effekterna på reproduktion och fosterutveckling, men baserat på dess verkningsmekanism kan amivantamab orsaka fosterskador eller utvecklingsanomalier. Som rapporteras i litteraturen kan reduktion, eliminering eller störning av embryofetal eller maternell EGFR-signaleringsförhindra implantation av embryo och orsaka förlust av embryo under olika stadier av graviditeten (genom effekter på placentans utveckling), orsaka utvecklingsanomalier i flera organ eller tidig död hos överlevande foster. På liknande sätt var utslagning av MET, eller dess ligand – hepatocytillväxtfaktor (HGF), embryonalt dödlig på grund av allvarliga defekter i placentans utveckling, och foster uppvisade defekter i muskelutvecklingen i flera organ. Humant IgG1 är känt för att passera placentan, och därför har amivantamab potential att överföras från modern till fostret under dess utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat (dihydrat)
L-Histidin

L-Histidinhydrokloridmonohydrat
L-Metionin
Polysorbat 80 (E433)
Sackaros
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oppnad injektionsflaska
24 månader

Efter spädning

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har visats upp till 10 timmar vid förvaring i 15 °C till 25 °C i rumsbelysning. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart, såvida inte spädningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsbetingelser användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar efter spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

7 ml koncentrat i en injektionsflaska (glas typ 1) med propp (elastomer), försegling (aluminium) och snäpplock, innehållande 350 mg amivantamab.
Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Förbered lösningen för intravenös infusion med aseptisk teknik enligt följande:

Beredning

- Bestäm dosen som krävs (antingen 1 050 mg för patienter < 80 kg eller 1 400 mg för patienter ≥ 80 kg) och antal injektionsflaskor av Rybrevant som behövs baserat på patientens vikt vid behandlingsstart (se avsnitt 4.2). Varje injektionsflaska innehåller 350 mg amivantamab.
- Kontrollera att Rybrevant-lösningen är färglös till svagt gul. Använd inte lösningen om den är missfärgad eller om den innehåller synliga partiklar.
- Dra upp och kassera en volym av antingen 5 % glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionslösning från en 250 ml infusionspåse, som är lika med den volym av Rybrevant-lösning som krävs och som ska tillsättas (kassera 7 ml spädningsvätska från infusionspåsen för varje injektionsflaska). Infusionspåsar måste vara tillverkade av polyvinylklorid (PVC), polypropylen (PP), polyeten (PE) eller polyolefinblandning (PP+PE).
- Dra upp 7 ml Rybrevant från varje injektionsflaska och tillsätt i infusionspåsen. Varje injektionsflaska innehåller en 0,5 ml överfyllning för att säkerställa tillräcklig extraherbar volym. Den slutliga volymen i infusionspåsen ska vara 250 ml. Kassera all oanvänd substans som finns kvar i injektionsflaskan.
- Vänd försiktigt infusionspåsen för att blanda lösningen. Skaka inte.
- Inspektera visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Använd inte om missfärgning eller synliga partiklar observeras.

Administrering

- Administrera den utspädda lösningen genom intravenös infusion med hjälp av ett infusionsset utrustat med en flödesregulator och ett in-line, sterilt, icke-pyrogent, lågproteinbindande polyetersulfonfilter (PES) (porstorlek 0,22 eller 0,2 mikrometer). Administreringsset måste vara tillverkade av antingen polyuretan (PU), polybutadien (PBD), PVC, PP eller PE.
- Infundera inte Rybrevant samtidigt med andra medel i samma intravenösa infart.
- Den utspädda lösningen ska administreras inom 10 timmar (inklusive infusionstid) vid rumstemperatur (15 °C till 25 °C) och i rumsbelysning.
- På grund av frekvensen av infusionsrelaterade reaktioner vid den första dosen, ska amivantamab infunderas via en perifer ven vecka 1 och vecka 2. Efterföljande veckor, då risken för infusionsrelaterade reaktioner är lägre, kan infusionen administreras via en central kateter. Se infusionshastigheter i avsnitt 4.2.

Destruktion

Detta läkemedel är endast för engångsbruk och ej använt läkemedel, som inte administreras inom 10 timmar, ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1594/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9 december 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE
GODKÄNNANDET**

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att ytterligare bekräfta effekten och säkerheten för amivantamab vid behandling av vuxna patienter med avancerad NSCLC med aktiverande insertionsmutationer i EGFR-genens exon 20, ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in resultaten för studie 61186372NSC3001, en randomiserad, öppen fas 3-studie som jämför amivantamab i kombination med behandling med karboplatin-pemetrexed med karboplatin-pemetrexed hos patienter med avancerad eller metastaserad NSCLC med aktiverande insertionsmutationer i EGFR-genens exon 20 som förstalinjesbehandling.	31/03/23

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Rybrewant 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
amivantamab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En 7 ml injektionsflaska innehåller 350 mg amivantamab (50 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: dinatriumedetat, L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin,
polysorbat 80, sackaros och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1594/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Rybrevant 350 mg sterilt koncentrat
amivantamab
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

7 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Rybrevant 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning amivantamab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rybrevant är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Rybrevant
3. Hur du får Rybrevant
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rybrevant ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rybrevant är och vad det används för

Vad Rybrevant är

Rybrevant är ett cancerläkemedel. Det innehåller den aktiva substansen amivantamab, vilket är en antikropp (ett slags protein) som är utformad för att känna igen och fästa vid specifika mål i kroppen.

Vad Rybrevant används för

Rybrevant används hos vuxna med en typ av lungcancer som kallas icke-småcellig lungcancer. Det används när canceren har spridit sig till andra delar i din kropp och har genomgått vissa förändringar (insertionsmutationer i exon 20) i en gen som kallas EGFR.

Hur Rybrevant fungerar

Den aktiva substansen i Rybrevant, amivantamab, riktar sig mot två proteiner som finns på cancerceller:

- epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och
- mesenkymal epitelövergångsfaktor (MET).

Detta läkemedel fungerar genom att sätta sig fast vid dessa proteiner. Det kan hjälpa till att bromsa eller stoppa din lungcancer från att växa. Det kan också hjälpa till att minska tumörens storlek.

2. Vad du behöver veta innan du får Rybrevant

Använd inte Rybrevant

- om du är allergisk mot amivantamab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Använd inte detta läkemedel om ovanstående stämmer in på dig. Om du är osäker, tala med läkare eller sjuksköterska innan du får detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Rybrevant:

- om du har drabbats av lunginflammation (ett tillstånd som kallas interstitiell lungsjukdom eller pneumonit).

Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du får någon av följande biverkningar under behandlingen (se avsnitt 4 för mer information):

- Eventuella biverkningar medan läkemedlet ges i din ven.
- Plötsliga andningssvårigheter, hosta eller feber som kan tyda på lunginflammation.
- Hudproblem. För att minska risken för hudproblem, utsätt dig inte för direkt sol, använd skyddande klädsel, använd solskyddsmedel och använd mjukgörande kräm regelbundet på huden och naglarna medan du tar detta läkemedel. Du kommer att behöva fortsätta göra det i 2 månader efter att du avslutat behandlingen.
- Ögonproblem. Kontakta omedelbart läkare eller sjuksköterska om du upplever synproblem eller ögonsmärta. Om du använder kontaktlinser och får nya ögonsymtom, sluta använda kontaktlinserna och kontakta omedelbart läkare.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn eller unga under 18 år. Det beror på att det inte är känt om läkemedlet är säkert och effektivt för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Rybrevant

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Preventivmetod

- Om du kan bli gravid, måste du använda en effektiv preventivmetod under behandling med Rybrevant och i 3 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

- Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får detta läkemedel om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.
- Det är möjligt att detta läkemedel kan skada ett ofött barn. Om du blir gravid medan du behandlas med detta läkemedel, tala omedelbart om det för läkare eller sjuksköterska. Du och läkaren kommer att besluta om fördelen med att få läkemedlet är större än risken för ditt ofödda barn.

Amning

Det är inte känt om Rybrevant passerar över i bröstmjolk. Rådfråga din läkare innan du får detta läkemedel. Du och läkaren kommer att besluta om fördelen med amning är större än risken för ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du känner dig trött eller yr, om dina ögon är irriterade eller synen är påverkad efter att du tagit Rybrevant, ska du inte köra bil eller använda maskiner.

Rybrevant innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Innan du får Rybrevant kan det dock blandas med en lösning som innehåller natrium. Tala med din läkare om du står på en natriumfattig kost.

3. Hur du får Rybrevant

Vilken dos du får

Läkaren kommer att räkna ut vilken dos av Rybrevant som är rätt för dig. Dosen av detta läkemedel beror på din kroppsvikt i början av behandlingen.

Den rekommenderade dosen av Rybrevant är:

- 1 050 mg om du väger mindre än 80 kg.

- 1 400 mg om du väger 80 kg eller mer.

Hur du får läkemedlet

Detta läkemedel ges till dig av läkare eller sjuksköterska. Det ges som dropp in i en ven (intravenös infusion) under flera timmar.

Rybrevant ges enligt följande:

- en gång i veckan under de första 4 veckorna
- sedan varannan vecka från vecka 5 och framåt, så länge du fortsätter att ha nytta av behandlingen.

Under den första veckan ger läkaren dig Rybrevant-dosen fördelad på två dagar.

Läkemedel som ges under behandlingen med Rybrevant

Före varje infusion med Rybrevant får du också läkemedel som hjälper till att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner. Dessa kan innefatta:

- läkemedel mot allergisk reaktion (antihistaminer)
- läkemedel mot inflammation (kortikosteroider)
- läkemedel mot feber (t.ex. paracetamol)

Du kan också få ytterligare läkemedel baserat på eventuella symtom du kan uppleva.

Om du har fått för stor mängd Rybrevant

Detta läkemedel ges till dig av läkare eller sjuksköterska. Om du mot förmodan skulle få för stor mängd (en överdos), kommer läkaren att kontrollera ifall biverkningar uppträder.

Om du glömmer att komma till ditt besök för att få Rybrevant

Det är mycket viktigt att du kommer till alla bokade besök. Om du missar ett besök, ska du boka in ett nytt så snart som möjligt.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du upplever följande allvarliga biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- **Tecken på en reaktion mot infusionen** – såsom frossa, andfåddhet, illamående, rodnad, obehag i bröstet och kräkningar medan du får läkemedlet. Detta kan framförallt hända vid den första dosen. Läkaren kan ge dig andra läkemedel, eller så kan infusionen behöva saktas ned eller stoppas.
- **Hudproblem** – såsom utslag (inklusive akne), infekterad hud runt naglarna, torr hud, klåda, smärta och rodnad. Tala om för läkare om dina hud- eller nagelproblem blir värre.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- **Ögonproblem** – såsom torra ögon, svullna ögonlock, kliande ögon, synproblem, ögonfranstillväxt.
- **Tecken på inflammation i lungorna** – såsom plötsliga andningssvårigheter, hosta eller feber. Detta kan leda till permanent skada (interstitiell lungsjukdom). Läkaren kan vilja stoppa behandlingen med Rybrevant om du får denna biverkning.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- inflammation i hornhinnan (främre delen av ögat)
- inflammation inuti ögat som kan påverka synen
- livshotande utslag med blåsor och flagnande hud på stora delar av kroppen (toxisk epidermal nekrolys).

Övriga biverkningar

Tala om för läkare om du upplever någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- låga nivåer av proteinet albumin i blodet
- svullnad orsakad av vätskeansamling i kroppen
- stor trötthetskänsla
- sår i munnen
- förstoppning eller diarré
- minskad aptit
- ökade nivåer av leverenzymet ”alaninaminotransferas” (ALAT) i blodet, ett eventuellt tecken på leversjukdom
- ökade nivåer av enzymet ”aspartataminotransferas” (ASAT) i blodet, ett eventuellt tecken på leversjukdom
- yrsel
- ökade nivåer av enzymet alkaliskt fosfatas i blodet
- muskelvärk
- låg nivå av kalcium i blodet.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- magont
- låg nivå av kalium i blodet
- låg nivå av magnesium i blodet.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rybrevant ska förvaras

Rybrevant kommer att förvaras på sjukhuset eller kliniken.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har visats i upp till 10 timmar vid förvaring i 15 °C till 25 °C i rumsbelysning. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart, såvida inte spädningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsbetingelser användarens ansvar.

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Hälso- och sjukvårdspersonalen kastar alla läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är amivantamab. En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg amivantamab. En injektionsflaska med 7 ml koncentrat innehåller 350 mg amivantamab.
- Övriga innehållsämnen är dinatriumedetat, L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, polysorbat 80, sackaros och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rybbrevant är ett koncentrat till infusionslösning och är en färglös till svagt gul vätska. Detta läkemedel finns tillgängligt i en kartong, innehållande 1 injektionsflaska av glas med 7 ml koncentrat.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

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

Denna bipacksedel ändrades senast.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”.

Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel än de som anges nedan.

Förbered lösningen för intravenös infusion med aseptisk teknik enligt följande:

Beredning

- Bestäm dosen som krävs (antingen 1 050 mg eller 1 400 mg) och antal injektionsflaskor av Rybrevant som behövs, baserat på patientens vikt vid behandlingsstart. Varje injektionsflaska med Rybrevant innehåller 350 mg amivantamab.
- Kontrollera att Rybrevant-lösningen är färglös till svagt gul. Använd inte lösningen om den är missfärgad eller om den innehåller synliga partiklar.
- Dra upp och kassera en volym av antingen 5 % glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionslösning från en 250 ml infusionspåse, som är lika med den volym av Rybrevant-lösning som krävs och som ska tillsättas (kassera 7 ml spädningsvätska från infusionspåsen för varje injektionsflaska). Infusionspåsarerna måste vara tillverkade av polyvinylklorid (PVC), polypropylen (PP), polyeten (PE) eller polyolefinblandning (PP+PE).
- Dra upp 7 ml Rybrevant från varje injektionsflaska och tillsätt i infusionspåsen. Varje injektionsflaska innehåller en 0,5 ml överfyllning för att säkerställa tillräcklig extraherbar volym. Den slutliga volymen i infusionspåsen ska vara 250 ml. Kassera all oanvänd substans som finns kvar i injektionsflaskan.
- Vänd försiktigt infusionspåsen för att blanda lösningen. Skaka inte.
- Inspektera visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Använd inte om missfärgning eller synliga partiklar observeras.

Administrering

- Administrera den utspädda lösningen genom intravenös infusion med hjälp av ett infusionsset utrustat med en flödesregulator och ett in-line, sterilt, icke-pyrogent, lågproteinbindande polyetersulfonfilter (PES) (porstorlek 0,22 eller 0,2 mikrometer). Administreringssetet måste vara tillverkade av antingen polyuretan (PU), polybutadien (PBD), PVC, PP eller PE.
- Infundera inte Rybrevant samtidigt med andra medel i samma intravenösa infart.
- Den utspädda lösningen ska administreras inom 10 timmar (inklusive infusionstid) vid rumstemperatur (15 °C till 25 °C) och i rumsbelysning.
- På grund av frekvensen av infusionsrelaterade reaktioner vid den första dosen, ska amivantamab infunderas via en perifer ven vecka 1 och vecka 2. Efterföljande veckor, då risken för infusionsrelaterade reaktioner är lägre, kan infusionen administreras via en central kateter.

Destruktion

Detta läkemedel är endast för engångsbruk och ej använt läkemedel, som inte administreras inom 10 timmar, ska kasseras enligt gällande anvisningar.