Detta dokument är den godkända produktinformationen för Rybrevant. De ändringar som har gjorts sedan tidigare procedur och som rör produktinformationen (EMA/H/C/5454/X/014) har markerats.

Mer information finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>

**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**

Rybrevant 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.

Hjälpämne med känd effekt:

En ml lösning innehåller 0,6 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

**3. LÄKEMEDELSFORM**

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**

Rybrevant är avsett:

* i kombination med lazertinib för första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad icke‑småcellig lungcancer (NSCLC) med EGFR exon 19‑deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21.
* i kombination med karboplatin och pemetrexed för behandling av vuxna patienter med avancerad NSCLC med EGFR exon 19-deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21 efter svikt på tidigare behandling, inkluderande en EGFR-tyrosinkinashämmare (TKI).
* i kombination med karboplatin och pemetrexed för första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad NSCLC med aktiverande insertionsmutationer i EGFR exon 20.
* som monoterapi för behandling av vuxna patienter med avancerad NSCLC med aktiverande insertionsmutationer i EGFR exon 20, efter svikt på platinumbaserad kemoterapi.

**4.2 Dosering och administreringssätt**

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

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

Innan behandling med Rybrevant inleds, måste EGFR-mutationsstatus i tumörvävnad eller plasmaprover fastställas med hjälp av en validerad testmetod. Om ingen mutation detekteras i ett plasmaprov ska tumörvävnad testas, om sådan finns tillgänglig i tillräcklig mängd och kvalitet, på grund av risken för falskt negativa resultat med ett plasmatest. Tester kan utföras när som helst från initial diagnos till inledande av behandling; test behöver inte upprepas när EFGR-mutationsstatus har fastställts (se avsnitt 5.1).

Dosering

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

*Var tredje vecka*

Rekommenderade doser av Rybrevant, när det används i kombination med karboplatin och pemetrexed, anges i tabell 1 (se nedan ”Infusionshastigheter” och tabell 5).

|  |
| --- |
| **Tabell 1: Rekommenderad dosering av Rybrevant var tredje vecka** |
| **Kroppsvikt****(vid behandlingsstarta)** | **Dos av Rybrevant**  | **Schema** | **Antal injektionsflaskor** |
| Mindre än 80 kg | 1 400 mg | Varje vecka (totalt 4 doser) från vecka 1 till 4* Vecka 1 – delad infusion på dag 1 och dag 2
* Vecka 2 till 4 – infusion på dag 1
 | 4 |
| 1 750 mg | Var tredje vecka med start vecka 7 och framåt | 5 |
| 80 kg eller mer | 1 750 mg | Varje vecka (totalt 4 doser) från vecka 1 till 4* Vecka 1 – delad infusion på dag 1 och dag 2
* Vecka 2 till 4 – infusion på dag 1
 | 5 |
| 2 100 mg | Var tredje vecka med start vecka 7 och framåt | 6 |
| a Dosjustering är ej nödvändig vid efterföljande förändringar i kroppsvikt. |

Vid användning i kombination med karboplatin och pemetrexed ska Rybrevant administreras efter karboplatin och pemetrexed i följande ordning: pemetrexed, karboplatin och därefter Rybrevant. Se avsnitt 5.1 och tillverkarens förskrivningsinformation för doseringsanvisningar för karboplatin och pemetrexed.

*Varannan vecka*

Rekommenderade doser av Rybrevant som monoterapi eller i kombination med lazertinib anges i tabell 2 (se nedan ”Infusionshastigheter” och tabell 6).

|  |
| --- |
| **Tabell 2: Rekommenderad dosering av Rybrevant varannan vecka** |
| **Kroppsvikt****(vid behandlingsstarta)** | **Dos av Rybrevant** | **Schema** | **Antal 350 mg/7 ml Rybrevant injektionsflaskor** |
| Mindre än 80 kg | 1 050 mg | Varje vecka (totalt 4 doser) från vecka 1 till 4* Vecka 1 – delad infusion dag 1 och dag 2
* Vecka 2 till 4 – infusion dag 1
 | 3 |
| Varannan vecka med start vecka 5 och framåt |
| 80 kg eller mer | 1 400 mg | Varje vecka (totalt 4 doser) från vecka 1 till 4* Vecka 1 – delad infusion dag 1 och dag 2
* Vecka 2 till 4 – infusion dag 1
 | 4 |
| Varannan vecka med start vecka 5 och framåt |
| a Dosjustering är ej nödvändig vid efterföljande förändringar i kroppsvikt. |

Vid användning i kombination med lazertinib rekommenderas att Rybrevant administreras när som helst efter lazertinib när det ges samma dag. Se avsnitt 4.2 i produktresumén för lazertinib för rekommenderade doseringsanvisningar för lazertinib.

*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 biverkningengått tillbaka till ≤ 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.

Om det används i kombination med lazertinib, se avsnitt 4.2 i lazertinibs produktresumé för information om dosändringar.

|  |
| --- |
| **Tabell 3: Rekommenderade dosändringar vid biverkningar** |
| **Dos vid vilken biverkningen uppstod** | **Dos efter 1:a avbrottet vid biverkning** | **Dos efter 2:a avbrottet vid biverkning** | **Dos efter 3:e avbrottet vid biverkning** |
| 1 050 mg | 700 mg | 350 mg | Sätt ut 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 |

*Infusionsrelaterade reaktioner*

Infusionen ska avbrytas vid första tecknet på infusionsrelaterade reaktioner. Om det är kliniskt indicerat ska understödjande läkemedel (t.ex. ytterligare glukokortikoider, antihistaminer, febernedsättande medel 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 och 6). Samtidig medicinering ska administreras vid nästa dostillfälle (inklusive dexametason (20 mg) eller motsvarande) (se tabell 4).
* Återkommande grad 3 eller grad 4 (livshotande): Sätt ut Rybrevant permanent.

*Venösa tromboemboliska (VTE) händelser vid samtidig användning med lazertinib*

När behandlingen inleds ska profylaktiska antikoagulantia administreras för att förebygga VTE-händelser hos patienter som får Rybrevant i kombination med lazertinib. I enlighet med kliniska riktlinjer ska patienterna få profylaktisk dosering av antingen en direktverkande oral antikoagulant (DOAC) eller ett lågmolekylärt heparin (LMWH). Användning av vitamin K-antagonister rekommenderas inte.

Vid VTE‑händelser i samband med klinisk instabilitet (t.ex. andningssvikt eller hjärtdysfunktion) ska båda läkemedlen sättas ut tills patienten är kliniskt stabil. Därefter kan båda läkemedlen återinsättas med samma dos. Vid återfall trots lämplig antikoagulation ska Rybrevant sättas ut. Behandlingen kan fortsätta med lazertinib i samma dos.

*Hud- och nagelreaktioner*

Patienter ska instrueras att begränsa solexponering under och i 2 månader efter Rybrevant‑behandlingen. Alkoholfri mjukgörande kräm rekommenderas för torra områden. För ytterligare information om profylax för hud- och nagelreaktioner, se avsnitt 4.4. Om patienten utvecklar en hud- eller nagelreaktion av grad 1–2 ska stödjande behandling inledas. Om det inte sker någon förbättring inom 2 veckor ska dosreduktion övervägas för svåra utslag av grad 2 (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 ≤ 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. Glukokortikoider ska också återinsättas efter långvariga dosavbrott. 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 (20 mg) eller motsvarande | Intravenös | 60 till 120 minuter |
| **Glukokortikoid**+ | Dexametason (10 mg) eller motsvarande | Intravenös | 45 till 60 minuter |
| \* Krävs vid alla doser.‡ Krävs vid startdos (vecka 1, dag 1), eller vid nästa efterföljande dos i händelse av en infusionsrelaterad reaktion.+ Krävs vid andra dosen (vecka 1, dag 2), valfritt vid efterföljande doser. |

Särskilda populationer

*Pediatrisk population*

Det finns ingen relevant användning av amivantamab för en pediatrisk 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 iakttas 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 iakttas 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.

Administreringssätt

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 eller 6 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 för Rybrevant var tredje vecka** |
| **Kroppsvikt på mindre än 80 kg** |
| **Vecka** | **Dos****(per 250 ml påse)** | **Initial infusionshastighet** | **Efterföljande infusionshastighet†** |
| **Vecka 1 (infusion av delad dos)** |  |
| Vecka 1 *dag 1* | 350 mg | 50 ml/timme | 75 ml/timme |
| Vecka 1 *dag 2* | 1 050 mg | 33 ml/timme | 50 ml/timme |
| **Vecka 2** | 1 400 mg | 65 ml/timme |
| **Vecka 3** | 1 400 mg | 85 ml/timme |
| **Vecka 4** | 1 400 mg | 125 ml/timme |
| **Efterföljande veckor**\* | 1 750 mg | 125 ml/timme |
| **Kroppsvikt på 80 kg eller mer** |
| **Vecka** | **Dos****(per 250 ml påse)** | **Initial infusionshastighet** | **Efterföljande infusionshastighet†** |
| **Vecka 1 (infusion av delad dos)** |  |
| Vecka 1 *dag 1* | 350 mg | 50 ml/timme | 75 ml/timme |
| Vecka 1 *dag 2* | 1 400 mg | 25 ml/timme | 50 ml/timme |
| **Vecka 2** | 1 750 mg | 65 ml/timme |
| **Vecka 3** | 1 750 mg | 85 ml/timme |
| **Vecka 4** | 1 750 mg | 125 ml/timme |
| **Efterföljande veckor**\* | 2 100 mg | 125 ml/timme |
| \* Från och med vecka 7 doseras patienter var tredje vecka.† Öka den initiala infusionshastigheten till efterföljande infusionshastighet efter 2 timmar, om inte någon infusionsrelaterad händelse uppkommer. |

|  |
| --- |
| **Tabell 6: Infusionshastigheter för Rybrevant varannan vecka** |
| **Kroppsvikt på mindre än 80 kg** |
| **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 |
| **Kroppsvikt på 80 kg eller mer** |
| **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 tillverkningssatsnummer 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, inklusive händelser med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende symtom som tyder på ILD/pneumonit (t.ex. andnöd, hosta, feber). Om symtom uppträder ska behandlingen med Rybrevant avbrytas i väntan på utredning av dessa symtom. 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).

Venösa tromboemboliska (VTE) händelser vid samtidig användning med lazertinib

Hos patienter som fick Rybrevant i kombination med lazertinib rapporterades VTE‑händelser, inklusive djup ventrombos (DVT) och lungemboli (PE), också dödsfall (se avsnitt 4.8). I enlighet med kliniska föreskrifter ska patienterna få profylaktisk dos av antingen ett direktverkande oralt antikoagulantium (DOAC) eller lågmolekylärt heparin (LMWH). Användning av K‑vitaminantagonister rekommenderas inte.

Tecken och symtom på VTE-händelser ska övervakas. Patienter med VTE-händelser ska behandlas med antikoagulantium enligt klinisk indikation. Vid VTE-händelser i samband med klinisk instabilitet ska behandlingen sättas ut tillfälligt tills patienten är kliniskt stabil. Därefter kan båda läkemedlen återinsättas med samma dos.

Vid återfall trots lämplig antikoagulation ska Rybrevant sättas ut. Behandlingen kan fortsätta med lazertinib i samma dos (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 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. Ett profylaktiskt tillvägagångssätt för att förhindra utslag ska övervägas. Detta inkluderar profylaktisk behandling med ett oralt antibiotikum (t.ex. doxycyklin eller minocyklin, 100 mg två gånger dagligen) med början dag 1 under de första 12 behandlingsveckorna och efter avslutad oral antibiotikabehandling, en lokalverkande antibiotika i form av lotion i hårbotten (t.ex. klindamycin 1 %) under de följande 9 behandlingsmånaderna. En fuktkräm som inte täpper porerna (icke-komedogen) för ansiktet och hela kroppen (utom hårbotten) och klorhexidinlösning till att tvätta händer och fötter med bör övervägas, med början dag 1 och fortsatt under de första 12 månaderna av behandlingen.

Det rekommenderas att recept på ytterligare topikala och/eller orala antibiotika och topikala kortikosteroider finns tillhands vid tidpunkten för den första dosen. Detta för att minimera eventuella fördröjningar i den profylaktiska behandlingen om utslag förekommer trots förebyggande åtgärder. 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)*.*

Toxisk epidermal nekrolys (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).

Polysorbatinnehåll

Detta läkemedel innehåller 0,6 mg polysorbat 80 per ml, vilket motsvarar 4,2 mg per 7 ml injektionsflaska. Polysorbater kan orsaka överkänslighetsreaktioner.

**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 för att undersöka en läkemedelsrelaterad risk. 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**

Rybrevant kan ha måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Se avsnitt 4.8 (t.ex. yrsel, trötthet, synrubbningar). 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

I datasetet för amivantamab som monoterapi (N = 380) var 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 Rybrevant 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 7 sammanfattar de biverkningar som uppträdde hos patienter som fick amivantamab som monoterapi.

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 7: Biverkningar hos patienter som fått amivantamab som monoterapi** |
| **Organsystemklass**Biverkning | **Frekvenskategori** | **Alla grader (%)** | **Grad 3-4 (%)** |
| **Metabolism och nutrition** |
| Hypoalbuminemi\* (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\* | Mycket vanliga | 13 | 0,3† |
| **Ögon** |
| Synrubbningar\* | Vanliga | 3 | 0 |
| Tillväxt av ögonfransar\* | 1 | 0 |
| Andra ögonsjukdomar\* | 6 | 0 |
| Keratit | Mindre vanliga | 0,5 | 0 |
| Uveit | 0,3 | 0 |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum** |
| Interstitiell lungsjukdom\* | Vanliga | 3 | 0,5† |
| **Magtarmkanalen** |
| Diarré | Mycket vanliga | 11 | 2† |
| Stomatit\* | 24 | 0,5† |
| Illamående | 23 | 0,5† |
| Förstoppning | 23 | 0 |
| Kräkningar | 12 | 0,5† |
| Buksmärta\* | Vanliga | 9 | 0,8† |
| Hemorrojder | 3,7 | 0 |
| **Lever och gallvägar** |
| Ökat alaninaminotransferas | Mycket vanliga | 15 | 2 |
| Ökat aspartataminotransferas | 13 | 1 |
| Ökat alkaliskt fosfatas i blodet | 12 | 0,5† |
| **Hud och subkutan vävnad** |
| Utslag\* | Mycket vanliga | 76 | 3† |
| Nageltoxicitet\* | 47 | 2† |
| Torr hud\* | 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\* | Mycket vanliga | 26 | 0,8† |
| Trötthet\* | 26 | 0,8† |
| Pyrexi | 11 | 0 |
| **Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer** |
| Infusionsrelaterad reaktion | Mycket vanliga | 67 | 2 |
| \* Grupperade termer† Endast händelser av grad 3 |

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I datasetet för amivantamab i kombination med karboplatin och pemetrexed (N = 301) var de mest förekommande biverkningarna i alla grader utslag (83 %), neutropeni (57 %), nageltoxicitet (53 %), infusionsrelaterade reaktioner (51 %), trötthet (43 %), stomatit (39 %), illamående (43 %), trombocytopeni (40 %), förstoppning (40 %), ödem (40 %), minskad aptit (33 %), hypoalbuminemi (32 %), ökat alaninaminotransferas (26 %), ökat aspartataminotransferas (23 %), kräkningar (22 %) och hypokalemi (20 %). Allvarliga biverkningar inkluderade utslag (2,7 %), venös tromboembolism (2,3 %), trombocytopeni (2,3 %) och ILD (2,0 %). Åtta procent av patienterna avbröt behandlingen med Rybrevant på grund av biverkningar. De mest förekommande biverkningarna som ledde till avbrytande av behandlingen var infusionsrelaterade reaktioner (2,7 %), utslag (2,3 %), ILD (2,3 %) och nageltoxicitet (1,0 %).

Tabell 8 sammanfattar de biverkningar som inträffade hos patienter som fick amivantamab i kombination med kemoterapi.

Dessa data återspeglar exponering för amivantamab i kombination med karboplatin och pemetrexed hos 301 patienter med lokalt avancerad eller metastatisk icke-småcellig lungcancer. Patienter fick amivantamab vid en dos på 1 400 mg (till patienter < 80 kg) eller 1 750 mg (till patienter ≥ 80 kg) en gång i veckan under 4 veckor. Med start vecka 7 fick patienter amivantamab vid en dos på 1 750 mg (till patienter < 80 kg) eller 2 100 mg (till patienter ≥ 80 kg) en gång var tredje vecka. Medianexponeringen för amivantamab i kombination med karboplatin och pemetrexed var 7,7 månader (intervall: 0,0 till 28,1 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 8: Biverkningar hos patienter som fått amivantamab i kombination med karboplatin och pemetrexed** |
| **Organsystemklass**Biverkning | **Frekvenskategori** | **Alla grader (%)** | **Grad 3-4 (%)** |
| **Blod- och lymfsystemet** |
| Neutropeni | Mycket vanliga | 57 | 39 |
| Trombocytopeni | 40 | 12 |
| **Metabolism och nutrition** |
| Minskad aptit | Mycket vanliga | 33 | 1,3 |
| Hypoalbuminemi\* | 32 | 3,7 |
| Hypokalemi | 20 | 6,6 |
| Hypomagnesemi | 13 | 1,3 |
| Hypokalcemi | 12 | 1,0 |
| **Centrala och perifera nervsystemet** |
| Yrsel\* | Vanliga | 10 | 0,3 |
| **Blodkärl** |
| Venös tromboembolism\* | Mycket vanliga | 14 | 3,0 |
| **Ögon** |
| Andra ögonsjukdomar\* | Vanliga | 7,3 | 0 |
| Nedsatt synförmåga\* | 3,0 | 0 |
| Tillväxt av ögonfransar | Ovanliga | 0,3 | 0 |
| Keratit | 0,3 | 0 |
| Uveit | 0,3 | 0 |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum** |
| Interstitiell lungsjukdom\* | Vanliga | 2,3 | 1,7 |
| **Magtarmkanalen** |
| Illamående | Mycket vanliga | 43 | 1,0 |
| Förstoppning | 40 | 0,3 |
| Stomatit\* | 39 | 3,0 |
| Kräkningar | 22 | 2,0 |
| Diarré | 19 | 2,3 |
| Buksmärta\* | Vanliga | 11 | 0,3 |
| Hemorrojder | 9,3 | 0,7 |
| **Lever och gallvägar** |
| Ökat alaninaminotransferas | Mycket vanliga | 26 | 4,3 |
| Ökat aspartataminotransferas | 23 | 0,7 |
| Ökat alkaliskt fosfatas i blodet | Vanliga | 10 | 0,3 |
| **Hud och subkutan vävnad** |
| Utslag\* | Mycket vanliga | 83 | 14 |
| Nageltoxicitet\* | 53 | 4,3 |
| Torr hud\* | 16 | 0 |
| Klåda | 10 | 0 |
| **Muskuloskeletala systemet och bindväv** |
| Myalgi | Vanliga | 5,0 | 0,7 |
| **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället** |
| Trötthet\* | Mycket vanliga | 43 | 4,7 |
| Ödem\* | 40 | 1,3 |
| Pyrexi | 14 | 0 |
| **Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer** |
| Infusionsrelaterad reaktion | Mycket vanliga | 51 | 3,0 |
| \* Grupperade termer |

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I datasetet för amivantamab i kombination med lazertinib (N=421) var de vanligaste biverkningarna i alla grader utslag (89 %), nageltoxicitet (71 %), infusionsrelaterade reaktioner (63 %), hypoalbuminemi (48 %), levertoxicitet (47 %), ödem (47 %) stomatit (43 %), venös tromboembolism (37 %), parestesi (lazertinib) (34 %), trötthet (32 %), diarré (29 %), förstoppning (29 %), torr hud (26 %), prurit (24 %), minskad aptit (24 %), hypokalcemi (21 %), illamående (21 %) och andra ögonsjukdomar (21 %). De vanligaste allvarliga biverkningarna var venös tromboembolism (11 %), pneumoni (4,0 %), utslag (3,1 %), ILD/pneumonit (2,9 %), hepatotoxicitet (2,4 %), covid‑19 (2,4 %) samt IRR och pleurautgjutning (2,1 %). Tjugotre procent av patienterna avbröt behandlingen med Rybrevant på grund av biverkningar. De vanligaste biverkningarna som ledde till utsättning av Rybrevant var utslag (5,5 %), infusionsrelaterade reaktioner (4,5 %), nageltoxicitet (3,6 %), ILD (2,9 %) och VTE (2,9 %).

I tabell 9 sammanfattas de biverkningar som inträffade hos patienter som fick amivantamab i kombination med lazertinib.

Uppgifterna speglar exponeringen för amivantamab i kombination med lazertinib hos 421 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke‑småcellig lungcancer. Patienterna fick amivantamab 1 050 mg (för patienter <80 kg) eller 1 400 mg (för patienter ≥80 kg) en gång i veckan i 4 veckor och därefter varannan vecka. Medianexponeringen för studiebehandlingen i gruppen som fick kombinationen amivantamab och lazertinib var 18,5 månader (intervall: 0,2 till 31,4 månader).

Biverkningar observerade under kliniska studier listas nedan efter frekvenskategori. Frekvenskategorierna 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).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad[.](#_msocom_1)

|  |
| --- |
| **Tabell 9:** **Biverkningar hos patienter som fått amivantamab i kombination med lazertinib** |
| **Organsystemklass**Biverkning | **Frekvenskategori** | **Alla grader (%)** | **Grad 3–4 (%)** |
| **Metabolism och nutrition** |
| Hypoalbuminemi\* | Mycket vanliga | 48 | 5 |
| Minskad aptit | 24 | 1,0 |
| Hypokalcemi | 21 | 2,1 |
| Hypokalemi | 14 | 3,1 |
| Hypomagnesemi | Vanliga | 5,0 | 0 |
| **Centrala och perifera nervsystemet** |
| Parestesi\*‡ | Mycket vanliga | 34 | 1,7 |
| Yrsel\* | 13 | 0 |
| **Blodkärl** |
| Venös tromboembolism\* | Mycket vanliga | 37 | 11 |
| **Ögon** |
| Andra ögonsjukdomar\* | Mycket vanliga | 21 | 0,5 |
| Synnedsättning\* | Vanliga | 4,5 | 0 |
| Keratit | 2,6 | 0,5 |
| Tillväxt av ögonfransar\* | 1,9 | 0 |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum** |
| Interstitiell lungsjukdom/Pneumonitit\* | Vanliga | 3,1 | 1,2 |
| **Magtarmkanalen** |
| Stomatit\* | Mycket vanliga | 43 | 2,4 |
| Diarré | 29 | 2,1 |
| Förstoppning | 29 | 0 |
| Illamående | 21 | 1,2 |
| Kräkningar | 12 | 0,5 |
| Magsmärtor\* | 11 | 0 |
| Hemorrojder | Vanliga | 10 | 0,2 |
| **Lever och gallvägar** |
| Levertoxicitet† | Mycket vanliga | 47 | 9 |
| **Hud och subkutan vävnad** |
| Utslag\* | Mycket vanliga | 89 | 27 |
| Nageltoxicitet\* | 71 | 11 |
| Torr hud\* | 26 | 1,0 |
| Klåda | 24 | 0,5 |
| Hand-fotsyndrom (palmar-plantar erytrodysestesi syndrom) | Vanliga | 6 | 0,2 |
| Urtikaria | 1,2 | 0 |
| **Muskuloskeletala systemet och bindväv** |
| Muskelspasmer | Mycket vanliga | 17 | 0,5 |
| Myalgi | 13 | 0,7 |
| **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället** |
| Ödem\* | Mycket vanliga | 47 | 2,9 |
| Trötthet\* | 32 | 3,8 |
| Feber | 12 | 0 |
| **Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer** |
| Infusionsrelaterad reaktion | Mycket vanliga | 63 | 6 |
| \* Grupperade termer‡ Bedömd som ADR endast för lazertinib.† De vanligaste biverkningarna var förhöjt ALAT (36 %), förhöjt ASAT (29 %) och förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet (12 %). |

Beskrivning av utvalda biverkningar

*Infusionsrelaterade reaktioner*

Hos patienter som behandlades med amivantamab som monoterapi förekom infusionsrelaterade reaktioner hos 67 % av patienterna. 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).

Hos patienter som behandlades med amivantamab i kombination med karboplatin och pemetrexed förekom infusionsrelaterade reaktioner hos 50 % av patienterna. Mer än 94 % av de infusionsrelaterade reaktionerna var av grad 1–2. De flesta av de infusionsrelaterade reaktionerna uppträdde vid den första infusionen med en mediantid till uppkomst på 60 minuter (intervall 0‑7 timmar) och de flesta uppträdde inom 2 timmar efter infusionsstart.

I enstaka fall kan en infusionsrelaterad reaktion uppträda vid återinsättning av amivantamab efter längre dosuppehåll på mer än 6 veckor.

Hos patienter som behandlades med amivantamab i kombination med lazertinib inträffade infusionsrelaterade reaktioner hos 63 % av patienterna. Nittiofyra procent av IRR var av grad 1–2. En majoritet av IRR inträffade vid den första infusionen med en mediantid till debut på 1 timme och majoriteten inträffade inom 2 timmar efter infusionsstart. De vanligaste tecknen och symtomen inkluderar frossa, dyspné, illamående, rodnad, obehag i bröstet och kräkningar (se avsnitt 4.4).

Ibland kan en IRR inträffa vid återinsättning av amivantamab efter långvariga dosuppehåll på mer än 6 veckor.

*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 som behandlades med amivantamab som monoterapi, 2,3 % av patienterna som behandlades med amivantamab i kombination med karboplatin och pemetrexed och 3,1 % av patienterna som behandlades med amivantamab i kombination med lazertinib, inklusive 1 (0,2 %) fall med dödlig utgång. Patienter med historik av 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).

*Venösa tromboemboliska (VTE) händelser vid samtidig användning med lazertinib*

När Rybrevant används i kombination med lazertinib rapporterades VTE‑händelser, inklusive djup ventrombos (DVT) och lungemboli (PE), hos 37 % av de 421 patienter som fick Rybrevant i kombination med lazertinib. De flesta fallen var av grad 1 eller 2, medan händelser av grad 3–4 inträffade hos 11 % av patienterna som fick Rybrevant i kombination med lazertinib och dödsfall inträffade hos 0,5 % av patienterna som fick Rybrevant i kombination med lazertinib. För information om profylaktiska antikoagulantia och hantering av VTE‑händelser, se avsnitt 4.2 och 4.4.

Hos patienter som fick Rybrevant i kombination med lazertinib var mediantiden till första VTE‑händelsen 84 dagar. VTE‑händelser ledde till att behandlingen med Rybrevant avbröts hos 2,9 % av patienterna.

*Hud- och nagelreaktioner*

Utslag (inklusive akneliknande dermatit), klåda och torr hud förekom hos 76 % av patienterna som behandlades med amivantamab ensamt. 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.

Utslag (inklusive dermatit akneiform) förekom hos 83 % av patienter som behandlats med amivantamab i kombination med karboplatin och pemetrexed. De flesta fallen var av grad 1 eller 2, med utslag av grad 3 hos 14 % av patienterna. Utslag som ledde till att amivantamab sattes ut förekom hos 2,3 % av patienterna. Utslagen utvecklades vanligtvis inom de första fyra veckorna av behandling med en mediantid till debut på 14 dagar. Nageltoxicitet förekom hos patienter som behandlats med amivantamab i kombination med karboplatin och pemetrexed. De flesta var av grad 1 eller 2 med nageltoxicitet av grad 3 hos 4,3 % av patienterna (se avsnitt 4.4).

Utslag (inklusive akneiform dermatit) förekom hos 89 % av patienterna som behandlades med amivantamab i kombination med lazertinib. De flesta fallen var av grad 1 eller 2, medan utslag av grad 3 förekom hos 27 % av patienterna. Utslag som ledde till utsättning av amivantamab förekom hos 5,5 % av patienterna. Utslagen uppträdde vanligtvis inom behandlingens första 4 veckor, med en mediantid till uppkomst på 14 dagar. Nageltoxicitet förekom hos patienter som behandlades med amivantamab i kombination med lazertinib. De flesta fallen var av grad 1 eller 2; nageltoxicitet av grad 3 förekom hos 11 % av patienterna (se avsnitt 4.4).

*Ögonsjukdomar*

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

Ögonsjukdomar, inklusive keratit (0,3 %), förekom hos 11 % av patienterna som behandlades med amivantamab i kombination med karboplatin och pemetrexed. Andra rapporterade biverkningar inkluderade tillväxt av ögonfransar, nedsatt syn, uveit och andra ögonsjukdomar. Alla händelser var av grad 1–2 (se avsnitt 4.4).

Ögonsjukdomar, inklusive keratit (2,6 %), förekom hos patienter som behandlats med amivantamab i kombination med lazertinib. Andra rapporterade biverkningar var tillväxt av ögonfransar, synnedsättning och andra ögonsjukdomar. De flesta händelser var av grad 1‑2 (se avsnitt 4.4).

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 kliniska studier där patienter med lokalt avancerad eller metastatisk icke-småcellig lungcancer behandlades med amivantamab, testade 4 av de 1 862 (0,2 %) deltagare som behandlades med Rybrevant och kunde utvärderas för förekomst av antikroppar mot läkemedel positivt för behandlingsrelaterade 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Överdosering**

Ingen högsta tolererade dos fastställdes i en klinisk studie, där patienter fick upp till 2 100 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 mutationer i EGFR-genen såsom exon 19-deletion, substitutionsmutation L858R i exon 21 och insertionsmutationer i 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

*Tidigare obehandlad NSCLC med EGFR exon 19‑deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21 (MARIPOSA)*

NSC3003 (MARIPOSA) är en randomiserad, öppen multicenterstudie i fas 3 med aktiv kontroll som utvärderar effekt och säkerhet för Rybrevant i kombination med lazertinib jämfört med osimertinib som monoterapi vid första linjens behandling av patienter med EGFR-muterad lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte är mottaglig för kurativ behandling. Patientproverna måste ha en av de två vanliga EGFR-mutationerna (exon 19-deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21), som identifierats med lokala tester. Prover på tumörvävnad (94 %) och/eller plasma (6 %) från alla patienter testades lokalt för att fastställa EGFR exon 19-deletion och/eller substitutionsmutation L858R i exon 21 med hjälp av *Polymerase Chain Reaction* (PCR) hos 65 % av patienterna och *Next generation Sequencing* (NGS) hos 35 % av patienterna.

Totalt 1 074 patienter randomiserades (2:2:1) till att få Rybrevant i kombination med lazertinib, osimertinib som monoterapi eller lazertinib som monoterapi fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Rybrevant administrerades intravenöst med 1 050 mg (för patienter <80 kg) eller 1 400 mg (för patienter ≥80 kg) en gång i veckan i 4 veckor, därefter varannan vecka med början vecka 5. Lazertinib administrerades med 240 mg oralt en gång dagligen. Osimertinib administrerades oralt i en dos på 80 mg en gång dagligen. Randomiseringen stratifierades efter EGFR-mutationstyp (exon 19-deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21), etnicitet (asiatisk eller icke-asiatisk) och tidigare hjärnmetastaser (ja eller nej).

Demografiska data och sjukdomskarakteristika vid *baseline* var balanserade mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 63 år (intervall: 25–88) med 45 % av patienterna ≥65 år; 62 % var kvinnor; 59 % var asiater och 38 % var vita. Vid *baseline* var funktionsstatus 0 (34 %) eller 1 (66 %) enligt *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG); 69 % hade aldrig rökt; 41 % hade tidigare haft hjärnmetastaser och 90 % hade cancer i stadie IV vid första diagnos. När det gäller EGFR-mutationsstatus var 60 % exon 19-deletion och 40 % substitutionsmutation L858R i exon 21.

Rybrevant i kombination med lazertinib visade en statistiskt signifikant förbättring av progressionsfri överlevnad (PFS) enligt BICR‑bedömning.

Med en mediantid för uppföljning på cirka 31 månader var den uppdaterade OS HR 0,77 (95 % KI: 0,61, 0,96; p=0,0185). Detta var inte statistiskt signifikant jämfört med en 2‑sidig signifikansnivå på 0,00001.

|  |
| --- |
| **Tabell 6: Effektresultat i MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant + lazertinib****(N=429)** | **Osimertinib****(N=429)** |
| **Progressionsfri överlevnad (PFS)a** |
| Antal händelser | 192 (45 %)  | 252 (59 %) |
| Median, månader (95 % KI) | 23,7 (19,1; 27,7) | 16,6 (14,8; 18,5) |
| HR (95 % KI); p‑värde | 0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002 |
| **Total överlevnad (OS)** |
| Antal händelser | 142 (33 %) | 177 (41 %) |
| Median, månader (95 % KI) | NE (NE; NE) | 37,3 (32,5; NE) |
| HR (95 % KI); p‑värdeb  | 0,77 (0,61; 0,96); p=0,0185 |
| **Objektiv svarsfrekvens (ORR)a,c**  |
| ORR % (95 % KI) | 80 % (76 %; 84 %) | 77 % (72 %; 81 %) |
| **Svarets varaktighet (DOR)a,c** |
| Median, månader (95 % KI) | 25,8 (20,3; 33,9) | 18,1 (14,8; 20,1) |
| BICR = blindad oberoende central granskning; KI = konfidensintervall; NE = kan inte uppskattas.PFS-resultaten är från datainsamling 11 augusti 2023 med mediantid för uppföljning 22,0 månader. OS-, DOR- och ORR- resultat är från datainsamling 13 maj 2024 med mediantid för uppföljning 31,3 månader.a BICR enligt RECIST v1.1.b P-värdet jämförs med en tvåsidig signifikansnivå på 0,00001. OS-resultaten är således inte statistiskt signifikanta från och med den senaste interimsanalysen.c Baserat på bekräftade respondenter. |

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurva av PFS hos tidigare obehandlade patienter med NSCLC enligt BICR-bedömning**



**Figur 2: Kaplan-Meier-kurva för OS hos tidigare obehandlade NSCLC-patienter**



Intrakraniell ORR och DOR enligt BICR var förutbestämda effektmått i MARIPOSA. I undergruppen av patienter med intrakraniella lesioner vid *baseline* visade kombinationen av Rybrevant och lazertinib liknande intrakraniell ORR som kontrollgruppen. Enligt protokoll genomgick alla patienter i MARIPOSA på varandra följande magnetkameraundersökningar (MR) av hjärnan för att bedöma intrakraniellt svar och varaktighet. Resultaten sammanfattas i tabell 11.

|  |
| --- |
| **Tabell 11:** **Intrakraniell ORR och DOR enligt BICRbedömning hos försökspersoner med intrakraniella lesioner vid *baseline* – MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant + lazertinib****(N=180)** | **Osimertinib****(N=186)** |
| **Intrakraniell tumörresponsbedömning** |
| Intrakraniell ORR (CR+PR), % (95 % KI) | 77 %(70 %; 83 %) | 77 %(70 %; 82 %) |
| Komplett svar | 63 % | 59 % |
| **Intrakraniell DOR** |
| Antal respondenter | 139 | 144 |
| Median, månader (95 % KI) | NE (21,4; NE) | 24,4 (22,1; 31,2) |
| KI = konfidensintervallNE = kan inte uppskattasIntrakraniella ORR- och DOR‑resultat är från datainsamling 13 maj 2024 med en medianuppföljning på 31,3 månader. |

*Tidigare behandlad NSCLC med EGFR exon 19-deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21 (MARIPOSA‑2)*

MARIPOSA‑2 är en randomiserad (2:2:1), öppen, multicenterstudie i fas 3 som genomförs på patienter med lokalt avancerad eller metastaserande NSCLC med EGFR exon 19-deletion eller substitionsmutation L858R i exon 21 (mutationstestning kan ha utförts vid eller efter tidpunkten för diagnos av lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom. Testningen behövde inte upprepas vid tidpunkten för studiestart när EGFR-mutationsstatus tidigare hade fastställts) efter svikt på tidigare behandling inklusive tredje generationens EGFR-tyrosinkinashämmare (TKI). Totalt 657 patienter randomiserades i studien, där 263 fick karboplatin och pemetrexed (CP); och 131 fick Rybrevant i kombination med karboplatin och pemetrexed (Rybrevant-CP). Dessutom randomiserades 263 patienter till att få Rybrevant i kombination med lazertinib, karboplatin och pemetrexed i en separat arm av studien. Rybrevant administrerades intravenöst med 1 400 mg (hos patienter < 80 kg) eller 1 750 mg (hos patienter≥80 kg) en gång i veckan under 4 veckor, därefter var tredje vecka med en dos på 1 750 mg (hos patienter < 80 kg) eller 2 100 mg (hos patienter ≥ 80 kg), med start i vecka 7 och fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Karboplatin administrerades intravenöst med en area under koncentrationskurvan på 5 mg/ml per minut (AUC 5) en gång var tredje vecka i upp till 12 veckor. Pemetrexed adminstrerades intravenöst med 500 mg/m2 en gång var tredje vecka tills sjudomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstod.

Patienter stratifierades efter behandlingslinje med osimertinib (första linjen eller andra linjen), förekomst av hjärnmetastaser (ja eller nej) och asiatiskt ursprung (ja eller nej).

Av de 394 patienterna som randomiserades till Rybrevant-CP-armen eller CP-armen var medianåldern 62 (intervall 31–85) år, där 38 % av patienterna var ≥ 65 år; 60 % var kvinnor, 48 % var asiater och 46 % var vita. Vid behandlingsstart var *Eastern Cooperative Oncology Groups* (ECOG)-funktionsstatus 0 (40 %) eller 1 (60 %); 66 % hade aldrig rökt; 45 % hade tidigare haft hjärnmetastaser, och 92 % hade stadie IV‑cancer vid första diagnosen.

Rybrevant i kombination med karboplatin och pemetrexed visade en statistiskt signifikant förbättring i progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med karboplatin och pemetexed, med en HR på 0,48 (95 % KI: 0,36; 0,64; p < 0,0001). Vid tiden för den andra interimanalysen för OS, med en medianuppföljning på cirka 18,6 månader för Rybrevant-CP och cirka 17,8 månader för CP, var OS HR 0,73 (95 % KI: 0,54; 0,99; p = 0,0386). Detta var inte statistiskt signifikant (testat med en förspecificerad signifikansnivå på 0,0142).

Effektresultat sammanfattas i tabell 12.

|  |
| --- |
| **Tabell 12: Effektresultat i MARIPOSA-2** |
|  | **Rybrevant+****karboplatin+****pemetrexed****(N = 131)** | **karboplatin+****pemetrexed****(N = 263)** |
| **Progressionfri överlevnad (PFS)a** |
| Antal händelser (%) | 74 (57) | 171 (65) |
| Median, månader (95 % KI) | 6,3 (5,6; 8,4) | 4,2 (4,0; 4,4) |
| HR (95 % KI); p-värde | 0,48 (0,36; 0,64); p < 0,0001 |
| **Total överlevnad (OS)** |
| Antal händelser (%) | 65 (50) | 143 (54) |
| Median, månader (95 % KI) | 17,7 (16,0; 22,4) | 15,3 (13,7; 16,8) |
| HR (95 % KI); p-värdeb | 0,73 (0,54; 0,99); p = 0,0386 |
| **Objektiv svarsfrekvensa** |  |
| ORR, % (95 % KI) | 64 % (55 %; 72 %) | 36 % (30 %; 42 %) |
| Odds-kvot (95% KI); p-värde | 3,10 (2,00; 4,80); p < 0,0001 |
| **Svarets varaktighet (DOR)a** |  |
| Median (95 % KI), månader | 6,90 (5,52; NE) | 5,55 (4,17; 9,56) |
| Patienter med DOR ≥ 6 månader | 31,9 % | 20,0 % |
| KI = konfidensintervallNE = kan inte uppskattasPFS- DOR- och ORR-resultat är från datagränsvärde juli 2023, när hypotestestning och slutlig analys av dessa effektmått utfördes. OS-resultat är från datagränsvärde 26 april 2024 från den andra interim-OS-analysen.a Hämtad från BICRb P-värdet jämförs med en 2-sidig signifikansnivå på 0,0142. OS-resultaten är således inte signifikanta från och med den andra interimsanalysen. |

**Figur 3: Kaplan-Meier-kurva av PFS hos tidigare behandlade patienter med NSCLC via BICR-bedömning**

****

PFS-fördelen med Rybrevant-CP jämfört med CP var konsekvent i alla fördefinierade subgrupper som analyserades, inklusive etnicitet, ålder, kön, historik av rökning och CNS-metastaser vid studiens början.

**Figur 4: Kaplan-Meier-kurva av OS hos tidigare behandlade patienter med NSCLC**



*Effektdata intrakraniella metastaser*

Patienter med asymtomatiska eller tidigare behandlade och stabila intrakraniella metastaser var kvalificerade att bli randomiserade i MARIPOSA-2.

Behandling med Rybrevant-CP förknippades med en numerisk ökning i intrakraniell ORR (23,3 % för Rybrevant-CP jämfört med 16,7 % för CP, oddskvot på 1,52; 95 % KI (0,51; 4,50), och intrakraniell DOR (13,3 månader; 95% KI (1,4; NE) i armen med Rybrevant-CP jämfört med 2,2 månader; 95% KI (1,4; NE) i CP-armen). Medianuppföljningstiden för Rybrevant-CP var cirka 18,6 månader.

*Tidigare obehandlad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med insertionsmutationer i exon 20 (PAPILLON)*

PAPILLON är en randomiserad, öppen, multicenterstudie i fas 3 som jämför behandling med Rybrevant i kombination med karboplatin och pemetrexed med enbart kemoterapi (karboplatin och pemetrexed) hos patienter med behandlingsnaiv, lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC med aktiverande insertionsmutationer i EGFR-genens exon 20. Tumörvävnadsprover (92,2 %) och/eller plasmaprover (7,8 %) från samtliga 308 patienter testades lokalt för att fastställa mutationsstatus för insertion i EGFR-genens exon 20 med hjälp av *Next generation Sequencing* (NGS) hos 55,5 % av patienterna och/eller *Polymerase Chain Reaction* (PCR) hos 44,5 % av patienterna. Central testning utfördes också med hjälp av AmoyDx® LC10-vävnadstest, *Thermo Fisher Oncomine Dx Target Test* och Guardant 360® CDx-plasmatest.

Patienter med hjärnmetastaser vid screening kunde rekryteras till studien när de var definitivt behandlade, kliniskt stabila, symtomfria och utan kortikosteroidbehandling i minst 2 veckor före randomiseringen.

Rybrevant administrerades intravenöst med 1 400 mg (hos patienter < 80 kg) eller 1 750 mg (hos patienter ≥ 80 kg) en gång i veckan under 4 veckor, därefter var tredje vecka med en dos på 1 750 mg (hos patienter < 80 kg) eller 2 100 mg (hos patienter ≥ 80 kg) med start vecka 7 tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Karboplatin administrerades intravenöst med en area under koncentrationskurvan på 5 mg/ml per minut (AUC 5) en gång var tredje vecka i upp till 12 veckor. Pemetrexed administrerades intravenöst med 500 mg/m2 en gång var tredje vecka tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstod. Randomiseringen stratifierades efter ECOG-funktionsstatus (0 eller 1), och tidigare hjärnmetastaser (ja eller nej). Patienter som randomiserats till karboplatin och pemetrexed-armen och som hade bekräftad sjukdomsprogression fick gå över till att få Rybrevant som monoterapi. Totalt 308 försökspersoner randomiserades (1:1) till Rybrevant i kombination med karboplatin och pemetrexed (N = 153) eller karboplatin och pemetrexed (N = 155). Medianåldern var 62 år (intervall: 27 till 92), med 39 % av deltagarna ≥ 65 år; 58 % var kvinnor; 61 % var asiater och 36 % var vita. Vid behandlingsstart var *Eastern Cooperative Oncology Groups* (ECOG)-funktionsstatus 0 (35 %) eller 1 (64 %), 58 % hade aldrig rökt, 23 % hade tidigare haft hjärnmetastaser och 84 % hade stadie IV‑cancer vid första diagnosen.

Det primära effektresultatet för PAPILLON var progressionsfri överlevnad (PFS), utvärderat enligt BICR. Medianuppföljningen var 14,9 månader (intervall: 0,3 till 27,0).

Effektresultaten är sammanfattade i tabell 13.

|  |
| --- |
| **Tabell 13: Effektresultat i PAPILLON** |
|  | **Rybrevant+****karboplatin+****pemetrexed****(N = 153)** | **Karboplatin+****pemetrexed****(N = 155)** |
| **Progressionsfri överlevnad (PFS)a** |
| Antal händelser | 84 (55 %) | 132 (85 %) |
| Median, månader (95 % KI) | 11,4 (9,8; 13,7) | 6,7 (5,6; 7,3) |
| HR (95 % KI); p-värde | 0,395 (0,29; 0,52); p < 0,0001 |
| **Objektiv svarsfrekvensa, b** |
| ORR, % (95 % KI) | 73 % (65 %; 80 %) | 47 % (39 %; 56 %) |
| Oddskvot (95 % KI); p-värde | 3,0 (1,8; 4,8); p < 0,0001 |
| Komplett svar | 3,9 % | 0,7 % |
| Partiellt svar  | 69 % | 47 % |
| **Total överlevnad (OS)c** |
| Antal händelser  | 40 | 52 |
| Median OS, månader (95 % KI) | NE (28,3; NE) | 28,6 (24,4; NE) |
| HR (95 % KI); p-värde | 0,756 (0,50; 1,14); p = 0,1825 |
| KI = konfidensintervallNE = kan inte uppskattasa Blindad oberoende central granskning enligt RECIST v1.1b Baserat på Kaplan Meier-skattning.c Baserat på resultaten av ett uppdaterad OS med en medianuppföljning på 20,9 månader. OS-analysen justerades inte för de potentiellt störande effekterna av behandlingsbyte (78 [50,3 %] patienter i karboplatin + pemetrexed-armen som fick efterföljande monoterapibehandling med Rybrevant). |

**Figur 5: Kaplan-Meier-kurva för PFS hos tidigare obehandlade patienter med NSCLC enligt BICR-bedömning**



PFS-fördelen med Rybrevant i kombination med karboplatin och pemetrexed jämfört med karboplatin och pemetrexed var enhetlig för alla fördefinierade undergrupper med hjärnmetastaser vid studiestart (ja eller nej), ålder (< 65 eller ≥ 65), kön (man eller kvinna), ras (asiatisk eller icke-asiatisk), vikt (< 80 kg eller ≥ 80 kg), ECOG-funktionsstatus (0 eller 1) och rökhistorik (ja eller nej).

**Figur 6: Kaplan-Meier-kurva för OS hos tidigare obehandlade NSCLC-patienter enligt BICR-bedömning**



*Tidigare behandlad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med insertionsmutationer i exon 20 (CHRYSALIS)*

CHRYSALIS är en öppen multicenterstudie med flera kohorter utförd för att utvärdera säkerheten och effekten av Rybrevant 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 *Next Generation Sequencing* (NGS) hos 46 % av patienterna och/eller *Polymerase Chain Reaction* (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. Rybrevant 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 14.

|  |
| --- |
| **Tabell 14: Effektresultat i CHRYSALIS** |
|  | **Prövarens****bedömning****(N = 114)** |
| **Total svarsfrekvensa, b** (95 % KI) | 37 % (28 %, 46 %) |
| Komplett svar | 0 % |
| Partiellt svar  | 37 % |
| **Svarets varaktighet** |
| Medianc (95 % KI), månader | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Patienter med DOR ≥ 6 månader | 64 % |
| KI = Konfidensintervalla Bekräftat svarb 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 ≥ 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 ≥ 65 år och patienter < 65 år.

Pediatrisk population

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

**5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Baserat på data för monoterapi med Rybrevant, ökar arean under plasmakoncentrationskurvan (AUC1 vecka) för amivantamab proportionellt över ett dosintervall från 350 mg till 1 750 mg.

Baserat på simuleringar från den populationsfarmakokinetiska modellen var AUC1 vecka ungefär 2,8 gånger högre efter den femte dosen med doseringar varannan vecka och 2,6 gånger högre efter den fjärde dosen för doseringar var tredje vecka. *Steady state*-koncentrationer av amivantamab uppnåddes vecka 13 både för doseringar var tredje och varannan vecka och den systemiska ackumuleringen var 1,9‑faldig.

Distribution

Baserat på individuella uppskattningar av PK‑parametrar för amivantamab i PK-populationsanalys är den geometriska genomsnittliga (CV%) totala distributionsvolymen 5,12 (27,8 %) liter efter administrering av rekommenderad dos Rybrevant.

Eliminering

Baserat på individuella uppskattningar av PK‑parametrar för amivantamab i PK-populationsanalys är geometriskt genomsnittligt (CV%) linjärt *clearance* (CL) och terminal halveringstid associerad med linjärt *clearance* 0,266 (30,4 %) liter/dag respektive 13,7 (31,9 %) dagar.

Särskilda populationer

*Äldre*

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för amivantamab observerades baserat på ålder (21–88 år).

*Nedsatt njurfunktion*

Ingen kliniskt signifikant effekt på amivantamabs farmakokinetik observerades hos patienter med lätt (60 ≤ kreatininclearance [CrCl] < 90 ml/min), måttligt (29 ≤ CrCl < 60 ml/min) eller kraftigt (15 ≤ CrCl < 29 ml/min) nedsatt njurfunktion. Data för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion är begränsade (n=1), men det finns inga belägg för att dosjustering skulle krävas för dessa patienter.

Effekten av terminal njursjukdom (CrCl < 15 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 [(totalt bilirubin ≤ ULN och AST > ULN) eller (ULN < totalt bilirubin ≤ 1,5 x ULN)] eller måttligt (1,5 × ULN < totalt bilirubin ≤ 3 × ULN och något AST) nedsatt leverfunktion. Data för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är begränsade (n=1), men det finns inget som tyder på att dosjustering krävs för dessa patienter. Effekten av 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-signalering förhindra 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 – hepatocyttillväxtfaktor (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**

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Efter spädning

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har visats upp till 10 timmar vid förvaring i 15 °C - 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 och antal injektionsflaskor av Rybrevant som behövs baserat på patientens vikt vid behandlingsstart (se avsnitt 4.2). Varje injektionsflaska innehåller 350 mg amivantamab.
* För dosering varannan vecka får patienter < 80 kg 1 050 mg och patienter ≥ 80 kg 1 400 mg en gång i veckan i totalt 4 doser, därefter varannan vecka med start vecka 5.
* För dosering var tredje vecka får patienter < 80 kg 1 400 mg en gång i veckan i totalt 4 doser, därefter 1 750 mg var tredje vecka med start vecka 7 och patienter ≥ 80 kg 1 750 mg en gång i veckan i totalt 4 doser, därefter 2 100 mg var tredje vecka med start vecka 7.
* 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 50 mg/ml (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). Infusionspåsarna 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.
* Administreringsset med filter måste fyllas med antingen 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning innan en Rybrevant-infusion påbörjas.
* 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 - 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

Datum för den senaste förnyelsen: 11 september 2023

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

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**

Rybrevant 1 600 mg injektionsvätska, lösning

Rybrevant 2 240 mg injektionsvätska, lösning

**2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Rybrevant 1 600 mg injektionsvätska, lösning

En ml med injektionsvätska, lösning innehåller 160 mg amivantamab.

En 10 ml injektionsflaska med injektionsvätska, lösning innehåller 1 600 mg amivantamab.

Rybrevant 2 240 mg injektionsvätska, lösning

En ml med injektionsvätska, lösning innehåller 160 mg amivantamab.

En 14 ml injektionsflaska med injektionsvätska, lösning innehåller 2 240 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.

Hjälpämne med känd effekt:

En ml lösning innehåller 0,6 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

**3. LÄKEMEDELSFORM**

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är färglös till svagt gul.

**4. KLINISKA UPPGIFTER**

**4.1 Terapeutiska indikationer**

Rybrevant subkutan formulering är avsedd:

* i kombination med lazertinib för första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med EGFR exon 19-deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21.
* som monoterapi för behandling av vuxna patienter med avancerad NSCLC med aktiverande insertionsmutationer i EGFR exon 20, efter svikt på platinumbaserad kemoterapi.

**4.2 Dosering och administreringssätt**

Behandling med Rybrevant subkutan formulering ska sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Innan behandling med Rybrevant subkutan formulering inleds, måste EGFR-mutationsstatus i tumörvävnad eller plasmaprover fastställas med hjälp av en validerad testmetod. Om ingen mutation detekteras i ett plasmaprov ska tumörvävnad testas, om sådan finns tillgänglig i tillräcklig mängd och kvalitet, på grund av risken för falskt negativa resultat med ett plasmatest. Test behöver inte upprepas när EFGR-mutationsstatus har fastställts (se avsnitt 5.1).

Rybrevant subkutan formulering ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med tillgång till lämpligt medicinskt stöd för hantering av administreringsrelaterade reaktioner, om sådana skulle uppträda.

Dosering

Premedicinering ska administreras för att minska risken för administreringsrelaterade reaktioner vid användning av Rybrevant subkutan formulering (se nedan ”Dosändringar” och ”Rekommenderade samtidiga läkemedel”).

Rekommenderade doser av Rybrevant subkutan formulering i kombination med lazertinib eller som monoterapi baserat på kroppsvikt vid behandlingsstart anges i tabell 1.

|  |
| --- |
| **Tabell 1: Rekommenderad dos av Rybrevant subkutan formulering** |
| **Kroppsvikt vid behandlingsstart\*** | **Rekommenderad dos** | **Doseringsschema** |
| Mindre än 80 kg | 1 600 mg | * Varje vecka (totalt 4 doser) från vecka 1 till 4
* Varannan vecka med start vecka 5 och framåt
 |
| 80 kg eller mer | 2 240 mg | * Varje vecka (totalt 4 doser) från vecka 1 till 4
* Varannan vecka med start vecka 5 och framåt
 |
| \* Dosjustering är ej nödvändig vid efterföljande förändringar i kroppsvikt. |

Vid användning i kombination med lazertinib rekommenderas att Rybrevant subkutan formulering administreras när som helst efter lazertinib när det ges samma dag. Se avsnitt 4.2 i produktresumén för lazertinib för rekommenderade doseringsanvisningar för lazertinib.

*Behandlingstid*

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

*Missad dos*

Om en dos av Rybrevant subkutan formulering missas mellan vecka 1 och 4 ska den administreras inom 24 timmar. Om en dos av Rybrevant subkutan formulering missas från vecka 5 och framåt ska den administreras inom 7 dagar. I annat fall ska den missade dosen inte administreras och nästa dos ska administreras enligt det vanliga doseringsschemat.

*Dosändringar*

Vid förekomst av biverkningar av grad 3 eller 4 ska behandlingen avbrytas till dess att biverkningen gått tillbaka till ≤ 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 2. För specifika dosjusteringar i samband med specifika biverkningar, se information efter tabell 2.

Om det används i kombination med lazertinib, se avsnitt 4.2 i lazertinibs produktresumé för information om dosändringar.

|  |
| --- |
| **Tabell 2: Rekommenderade dosändringar vid biverkningar** |
| **Dos\*** | **Dos efter 1:a avbrottet vid biverkning** | **Dos efter 2:a avbrottet vid biverkning** | **Dos efter 3:e avbrottet vid biverkning** |
| 1 600 mg | 1 050 mg | 700 mg | Sätt ut Rybrevant subkutan formulering |
| 2 240 mg | 1 600 mg | 1 050 mg |
| \* Dos vid vilken biverkningen uppstod. |

*Administreringsrelaterade reaktioner*

Premedicinering ska administreras för att minska risken för administreringsrelaterade reaktioner med Rybrevant subkutan formulering (se ”Rekommenderade samtidiga läkemedel”). Injektionerna ska avbrytas vid första tecknet på administreringsrelaterade reaktioner. Om det är kliniskt indicerat ska understödjande läkemedel (t.ex. ytterligare glukokortikoider, antihistamin, febernedsättande medel och antiemetika) administreras (se avsnitt 4.4).

* Grad 1–3 (lätt–allvarlig): När symtomen har gått tillbaka ska injektionerna med Rybrevant subkutan formulering återupptas. Samtidig medicinering ska administreras vid nästa dostillfälle, inklusive dexametason (20 mg) eller motsvarande (se tabell 3).
* Återkommande grad 3 eller grad 4 (livshotande): Sätt ut Rybrevant permanent.

*Venösa tromboemboliska (VTE) händelser vid samtidig användning med lazertinib*

När behandlingen inleds ska profylaktiska antikoagulantia administreras för att förebygga VTE-händelser hos patienter som får Rybrevant subkutan formulering i kombination med lazertinib. I enlighet med kliniska riktlinjer ska patienterna få profylaktisk dosering av antingen en direktverkande oral antikoagulant (DOAC) eller ett lågmolekylärt heparin (LMWH). Användning av vitamin K-antagonister rekommenderas inte.

Vid VTE-händelser i samband med klinisk instabilitet (t.ex. andningssvikt eller hjärtdysfunktion) ska båda läkemedlen sättas ut tills patienten är kliniskt stabil. Därefter kan båda läkemedlen återinsättas med samma dos. Vid återfall trots lämplig antikoagulation ska Rybrevant sättas ut. Behandlingen kan fortsätta med lazertinib i samma dos (se avsnitt 4.4).

*Hud- och nagelreaktioner*

Patienter ska instrueras att begränsa solexponering under och i 2 månader efter Rybrevant-behandlingen. Alkoholfri mjukgörande kräm rekommenderas för torra områden. För ytterligare information om profylax för hud- och nagelreaktioner, se avsnitt 4.4. Om patienten utvecklar en hud- eller nagelreaktion av grad 1–2 ska stödjande behandling inledas. Om det inte sker någon förbättring inom 2 veckor ska dosreduktion övervägas för svåra utslag av grad 2 (se tabell 2). 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 ≤ grad 2 ska behandling med Rybrevant subkutan formulering 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 subkutan formulering sättas ut tillfälligt. Om patienten bekräftas ha ILD eller ILD-liknande biverkningar (t.ex. pneumonit), sätt ut Rybrevant permanent (se avsnitt 4.4).

Rekommenderade samtidiga läkemedel

Före den initiala dosen (vecka 1, dag 1) ska antihistaminer, febernedsättande medel och glukokortikoider administreras för att minska risken för administreringsrelaterade reaktioner (se tabell 3). Inför efterföljande doser krävs administrering av antihistaminer och febernedsättande medel. Glukokortikoider ska också återinsättas efter långvariga dosavbrott. Antiemetika ska administreras efter behov.

|  |
| --- |
| **Tabell 3: Doseringsschema för premedicinering** |
| **Premedicinering** | **Dos** | **Administreringsväg** | **Rekommenderad doseringstid före administrering av Rybrevant subkutan formulering** |
| **Antihistamin\*** | Difenhydramin (25 till 50 mg) eller motsvarande | Intravenös | 15 till 30 minuter |
| Oral | 30 till 60 minuter |
| **Febernedsättande\*** | Paracetamol/acetaminofen (650 till 1 000 mg) eller motsvarande | Intravenös | 15 till 30 minuter |
| Oral | 30 till 60 minuter |
| **Glukokortikoid**† | Dexametason (20 mg) eller motsvarande | Intravenös | 45 till 60 minuter |
| Oral | Minst 60 minuter |
| **Glukokortikoid**‡ | Dexametason (10 mg) eller motsvarande | Intravenös | 45 till 60 minuter |
| Oral | 60 till 90 minuter |
| \* Krävs vid alla doser.† Krävs vid startdos (vecka 1, dag 1), eller vid nästa efterföljande dos i händelse av en administreringsrelaterad reaktion.‡ Valfritt vid efterföljande doser. |

Särskilda populationer

*Pediatrisk population*

Det finns ingen relevant användning av amivantamab för en pediatrisk 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 iakttas 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 iakttas 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.

Administreringssätt

Rybrevant injektionsvätska, lösning är endast avsedd för subkutan användning.

**Rybrevant subkutan formulering är inte avsedd för intravenös administrering** och ska endast ges genom subkutan injektion med de doser som anges. Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

**Injicera den volym som krävs av Rybrevant subkutan formulering i den subkutana vävnaden i buken under cirka 5 minuter**. Administrera inte på andra ställen i kroppen eftersom inga data finns tillgängliga.

Pausa eller sänk administreringshastigheten om patienten upplever smärta. Om smärtan inte lindras genom att pausa eller sänka leveranshastigheten kan ett andra injektionsställe väljas på motsatt sida av buken för att leverera resterande del av dosen.

Vid administrering med ett subkutant infusionsset, säkerställ att hela dosen tillförs genom infusionssetet. Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) kan användas för att spola ut resterande läkemedel genom slangen.

Injicera inte i tatueringar eller ärr eller områden där huden är röd, har blåmärken, är öm, hård, inte intakt eller inom 5 cm runt det periumbilikala området.

Injektionsställena ska växlas för injektioner som följer på varandra.

**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 tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Administreringsrelaterade reaktioner

Administreringsrelaterade reaktioner inträffade hos patienter som behandlades med Rybrevant subkutan formulering (se avsnitt 4.8).

Före den första injektionen (vecka 1, dag 1) ska antihistaminer, febernedsättande medel och glukokortikoider administreras för att minska risken för administreringsrelaterade reaktioner. För efterföljande doser ska antihistaminer och febernedsättande medel administreras.

Behandlingen ska ges på en klinik med tillgång till lämpligt medicinskt stöd för behandling av administreringsrelaterade reaktioner. Pågående injektionen ska avbrytas vid första tecken på administreringsrelaterade reaktioner oavsett och efterföljande läkemedel ska administreras så som kliniskt indicerat. När symtomen har försvunnit ska injektionen återupptas. För administreringsrelaterade reaktioner av grad 4 eller återkommande av grad 3 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, inklusive händelser med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende symtom som tyder på ILD/pneumonit (t.ex. andnöd, hosta, feber). Om symtom uppträder ska behandlingen med Rybrevant avbrytas i väntan på utredning av dessa symtom. 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).

Venösa tromboemboliska (VTE) händelser vid samtidig användning med lazertinib

Hos patienter som fick amivantamab i kombination med lazertinib rapporterades VTE-händelser, inklusive djup ventrombos (DVT) och lungemboli (PE) (se avsnitt 4.8). Dödsfall observerades för amivantamab intravenös formulering.

I enlighet med kliniska riktlinjer ska patienterna få profylaktisk dosering av antingen ett direktverkande oralt antikoagulantium (DOAC) eller ett lågmolekylärt heparin (LMWH). Användning av vitamin K-antagonister rekommenderas inte.

Tecken och symtom på VTE-händelser ska övervakas. Patienter med VTE-händelser ska behandlas med antikoagulation enligt klinisk indikation. Vid VTE-händelser i samband med klinisk instabilitet ska behandlingen sättas ut tillfälligt tills patienten är kliniskt stabil. Därefter kan behandlingen med båda läkemedlen återinsättas med samma dos.

I händelse av återfall trots lämplig antikoagulation ska Rybrevant sättas ut. Behandlingen kan fortsätta med lazertinib i samma dos (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 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. Ett profylaktiskt tillvägagångssätt för att förhindra utslag ska övervägas. Detta inkluderar profylaktisk behandling med ett oralt antibiotikum (t.ex. doxycyklin eller minocyklin, 100 mg två gånger dagligen) med början dag 1 under de första 12 behandlingsveckorna och efter avslutad oral antibiotikabehandling, en lokalverkande antibiotika i form av lotion i hårbotten (t.ex. klindamycin 1 %) under de följande 9 behandlingsmånaderna.

En fuktkräm som inte täpper porerna (icke-komedogen) för ansiktet och hela kroppen (utom hårbotten) och klorhexidinlösning till att tvätta händer och fötter med bör övervägas, med början dag 1 och fortsatt under de första 12 månaderna av behandlingen.

Det rekommenderas att recept på ytterligare topikala och/eller orala antibiotika och topikala kortikosteroider finns tillhands vid tidpunkten för den första dosen. Detta för att minimera eventuella fördröjningar i den profylaktiska behandlingen om utslag förekommer trots förebyggande åtgärder. 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 en hudläkare. Behandling med Rybrevant ska dosreduceras, avbrytas eller sättas ut permanent baserat på svårighetsgrad (se avsnitt 4.2)*.*

Toxisk epidermal nekrolys (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” (se avsnitt 6.6).

Polysorbatinnehåll

Detta läkemedel innehåller 0,6 mg polysorbat 80 per ml motsvarande 6 mg per 10 ml‑injektionsflaska eller 8,4 mg per 14 ml‑injektionsflaska. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

**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 för att undersöka en läkemedelsrelaterad risk. 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**

Rybrevant kan ha måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Se avsnitt 4.8 (t.ex. yrsel, trötthet, synrubbningar). 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

*Rybrevant som monoterapi*

I datasetet för Rybrevant intravenös formulering som monoterapi (N = 380) var de mest förekommande biverkningarna i alla grader 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 Rybrevant 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 4 sammanfattar de biverkningar som uppträdde hos patienter som fick Rybrevant som monoterapi.

Dessa data återspeglar exponering för Rybrevant intravenös formulering 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 4: Biverkningar hos patienter som fått Rybrevant som monoterapi (N = 380)** |
| **Organsystemklass**Biverkning | **Frekvenskategori** | **Alla grader (%)** | **Grad 3**‑**4 (%)** |
| **Metabolism och nutrition** |
| Hypoalbuminemi\*(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\* | Mycket vanliga | 13 | 0,3† |
| **Ögon** |
| Synrubbningar\* | Vanliga | 3 | 0 |
| Tillväxt av ögonfransar\* | 1 | 0 |
| Andra ögonsjukdomar\* | 6 | 0 |
| Keratit | Mindre vanliga | 0,5 | 0 |
| Uveit | 0,3 | 0 |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum** |
| Interstitiell lungsjukdom\* | Vanliga | 3 | 0,5† |
| **Magtarmkanalen** |
| Diarré | Mycket vanliga | 11 | 2† |
| Stomatit\* | 24 | 0,5† |
| Illamående | 23 | 0,5† |
| Förstoppning | 23 | 0 |
| Kräkningar | 12 | 0,5† |
| Buksmärta\* | Vanliga | 9 | 0,8† |
| Hemorrojder | 3,7 | 0 |
| **Lever och gallvägar** |
| Ökat alaninaminotransferas | Mycket vanliga | 15 | 2 |
| Ökat aspartataminotransferas | 13 | 1 |
| Ökat alkaliskt fosfatas i blodet | 12 | 0,5† |
| **Hud och subkutan vävnad** |
| Utslag\* | Mycket vanliga | 76 | 3† |
| Nageltoxicitet\* | 47 | 2† |
| Torr hud\* | 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\* | Mycket vanliga | 26 | 0,8† |
| Trötthet\* | 26 | 0,8† |
| Pyrexi | 11 | 0 |
| **Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer** |
| Infusionsrelaterad reaktion | Mycket vanliga | 67 | 2 |
| \* Grupperade termer† Endast händelser av grad 3 |

*Rybrevant i kombination med lazertinib*

Sammantaget överensstämde säkerhetsprofilen för Rybrevant subkutan formulering med den etablerade säkerhetsprofilen för Rybrevant intravenös formulering, med en lägre incidens av administreringsrelaterade reaktioner och VTE observerade med den subkutana formuleringen jämfört med den intravenösa formuleringen.

I datasetet för Rybrevant (antingen intravenösa eller subkutana formuleringar) i kombination med lazertinib (N=752 ) var de vanligaste biverkningarna av någon grad (≥ 20 % av patienterna) utslag (87 %), nageltoxicitet (67 %) hypoalbuminemi (48 %), hepatotoxicitet (43 %), stomatit (43 %), ödem (42 %), trötthet (35 %), parestesi (29 %), förstoppning (26 %), diarré (26 %), torr hud (25 %), minskad aptit (24 %), illamående (24 %) och klåda (23 %).

Kliniskt relevanta skillnader mellan de intravenösa och subkutana formuleringarna, när de gavs i kombination med lazertinib, observerades för administreringsrelaterade reaktioner (63 % för intravenösa jämfört med 14 % för subkutana) och VTE (37 % för intravenösa jämfört med 11 % för subkutana).

Allvarliga biverkningar rapporterades hos 14 % av de patienter som fick Rybrevant subkutan formulering i kombination med lazertinib, inklusive ILD (4,2 %), VTE (2,7 %), hepatotoxicitet (2,1 %) och trötthet (1,5 %). Sju procent av patienterna avbröt behandlingen med Rybrevant subkutan formulering på grund av biverkningar. Hos patienter som behandlades med Rybrevant subkutan formulering i kombination med lazertinib var de vanligaste biverkningarna av någon grad (≥ 1 % av patienterna) som ledde till utsättning av Rybrevant subkutan formulering ILD (3,6 %) och utslag (1,5 %).

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna för Rybrevant (antingen intravenös eller subkutan formulering) när det ges i kombination med lazertinib sammanfattas i tabell 5.

Säkerhetsdatan nedan återspeglar exponering för Rybrevant (antingen intravenös eller subkutan formulering) i kombination med lazertinib hos 752 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC, inklusive 421 patienter i MARIPOSA, 125 patienter i PALOMA-2 kohort 1 och 6 och 206 patienter i PALOMA-3 subkutan arm. Patienterna fick Rybrevant (antingen intravenös eller subkutan formulering) tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Mediantiden för behandling med amivantamab totalt för både intravenösa och subkutana formuleringar var 9,9 månader (intervall: 0,1 till 31,4 månader). Mediantiden för behandling med den subkutana formuleringen var 5,7 månader (intervall: 0,1 till 13,2 månader) medan mediantiden för behandling med den intravenösa formuleringen var 18,5 månader (intervall: 0,2 till 31,4 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).

|  |
| --- |
| **Tabell 5: Biverkningar hos patienter som fått Rybrevant (antingen intravenös eller subkutan formulering) i kombination med lazertinib (N=752)** |
| **Organsystemklass**Biverkning | **Frekvenskategori** | **Alla grader****(%)** | **Grad 3**‑**4****(%)** |
| **Metabolism och nutrition** |
| Hypoalbuminemi\* | Mycket vanliga | 48 | 4,5 |
| Minskad aptit | 24 | 0,8 |
| Hypokalcemi | 19 | 1,2 |
| Hypokalemi | 13 | 2,7 |
| Hypomagnesemi | Vanliga | 6 | 0 |
| **Centrala och perifera nervsystemet** |
| Parestesi\*, a | Mycket vanliga | 29 | 1,3 |
| Yrsel\* | 12 | 0 |
| **Ögon** |
| Andra ögonsjukdomar\* | Mycket vanliga | 19 | 0,5 |
| Synrubbningar\* | Vanliga | 3,6 | 0 |
| Keratit | 1,7 | 0,3 |
| Tillväxt av ögonfransar\* | 1,7 | 0 |
| **Blodkärl** |
| Venös tromboembolism |
| Amivantamab intravenös\*, b | Mycket vanliga | 37 | 11 |
| Amivantamab subkutan\*, c | Mycket vanliga | 11 | 0,9 |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum** |
| Interstitiell lungsjukdom\* | Vanliga | 3,6 | 1,7 |
| **Magtarmkanalen** |
| Stomatit\* | Mycket vanliga | 43 | 2,0 |
| Förstoppning | 26 | 0 |
| Diarré | 26 | 1,7 |
| Illamående | 24 | 0,8 |
| Kräkningar | 15 | 0,5 |
| Buksmärta\* | 10 | 0,1 |
| Hemorrojder | Vanliga | 8 | 0,1 |
| **Lever och gallvägar** |
| Hepatotoxicitet\* | Mycket vanliga | 43 | 7 |
| **Hud och subkutan vävnad** |
| Utslag\* | Mycket vanliga | 87 | 23 |
| Nageltoxicitet\* | 67 | 8 |
| Torr hud\* | 25 | 0,7 |
| Klåda | 23 | 0,3 |
| Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom | Vanliga | 3,9 | 0,1 |
| Urtikaria | 1,6 | 0 |
| **Muskuloskeletala systemet och bindväv** |
| Myalgi | Mycket vanliga | 15 | 0,5 |
| Muskelspasmer | 13 | 0,4 |
| **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället** |
| Ödem\* | Mycket vanliga | 42 | 2,7 |
| Trötthet\* | 35 | 3,5 |
| Pyrexi | 11 | 0 |
| Reaktioner vid injektionsstället\*, c, d | Vanliga | 8 | 0 |
| **Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer** |
| Infusions‑/Administreringsrelaterade reaktioner |
| Amivantamab intravenöstb, e | Mycket vanliga | 63 | 6 |
| Amivantamab subkutantc, f | Mycket vanliga | 14 | 0,3 |
| \* Grupperade termer.a Gäller endast för lazertinib.b Frekvensen baseras endast på studien med amivantamab intravenöst (MARIPOSA [N=421]).c Frekvensen baseras endast på studier med amivantamab subkutant (PALOMA-2 kohorterna 1 och 6 [N=125] och PALOMA-3 subkutan arm [N=206]).d Reaktioner på injektionsstället är lokala tecken och symtom som förknippas med subkutan administrering.e Infusionsrelaterade reaktioner är systemiska tecken och symtom i samband med infusion av amivantamab intravenöst.f Administreringsrelaterade reaktioner är systemiska tecken och symtom i samband med administrering av amivantamab subkutant. |

Beskrivning av utvalda biverkningar

*Administreringsrelaterade reaktioner*

Totalt sett förekom administrationsrelaterade reaktioner hos 14 % av patienterna som behandlades med Rybrevant subkutan formulering i kombination med lazertinib. I PALOMA-3 rapporterades administrationsrelaterade reaktioner hos 13 % av patienterna som behandlades med Rybrevant subkutan formulering i kombination med lazertinib jämfört med 66 % som behandlades med Rybrevant intravenös formulering i kombination med lazertinib. De vanligaste tecknen och symtomen på administrationsrelaterade reaktioner inkluderar dyspné, rodnad, feber, frossa, illamående och obehag i bröstet. Mediantiden till debut av de första administrationsrelaterade reaktionerna var 2,1 timmar (intervall: 0,0 till 176,5 timmar). De flesta administreringsrelaterade reaktionerna (98 %) var av allvarlighetsgrad 1 eller 2.

*Reaktioner på injektionsstället*

Totalt sett förekom reaktioner på injektionsstället hos 8 % av patienterna som behandlades med Rybrevant subkutan formulering i kombination med lazertinib. Alla reaktioner på injektionsstället var av svårighetsgrad 1 eller 2. Det vanligaste symtomet på reaktioner på injektionsstället var erytem.

*Interstitiell lungsjukdom*

Interstitiell lungsjukdom (ILD) eller ILD-liknande biverkningar har rapporterats vid användning av amivantamab liksom med andra EGFR-hämmare. ILD rapporterades hos 3,6 % av patienterna som behandlades med Rybrevant (antingen intravenös eller subkutan formulering) i kombination med lazertinib, inklusive 2 (0,3 %) patienter med en dödlig reaktion. Patienter med ILD i sjukdomshistorien, inklusive läkemedelsinducerad ILD eller strålningspneumonit, uteslöts från PALOMA-2 och PALOMA-3.

*Venösa tromboemboliska (VTE) händelser vid samtidig användning med lazertinib*

VTE-händelser, inklusive djup ventrombos (DVT) och lungemboli (PE), rapporterades hos 11 % av patienterna som fick Rybrevant subkutan formulering i kombination med lazertinib i PALOMA-2 och PALOMA-3. De flesta fallen var av grad 1 eller 2, medan händelser av grad 3 inträffade hos 3 (0,9 %) patienter. Dessutom tog 269 (81 %) av dessa 331 patienter som fick Rybrevant subkutan formulering profylaktiska antikoagulantia med en direkt oral antikoagulant eller lågmolekylärt heparin under de första fyra månaderna av studiebehandlingen. I PALOMA-3 var förekomsten av VTE-reaktioner 9 % för patienter som behandlades med Rybrevant subkutan formulering i kombination med lazertinib, jämfört med 13 % för patienter som behandlades med Rybrevant intravenös formulering i kombination med lazertinib, med liknande frekvenser av profylaktisk antikoagulantiabehandling i båda behandlingsarmarna (80 % i den subkutana armen jämfört med 81 % i den intravenösa armen). För patienter som inte fick profylaktiska antikoagulantia var den totala incidensen av VTE 17 % för patienter som behandlades med Rybrevant subkutan formulering i kombination med lazertinib, med alla VTE-reaktioner rapporterade som grad 1–2 och allvarliga VTE-reaktioner rapporterade hos 4,8 % av dessa patienter, jämfört med en total incidens på 23 % för patienter som behandlades med Rybrevant intravenös formulering i kombination med lazertinib, med VTE-reaktioner av grad 3 rapporterade hos 10 % och allvarliga VTE-reaktioner rapporterade hos 8 % av dessa patienter.

*Hud- och nagelreaktioner*

Utslag (inklusive akneiform dermatit), klåda och torr hud har förekommit hos patienter som behandlats med Rybrevant (antingen intravenös eller subkutan formulering) i kombination med lazertinib. Utslag förekom hos 87 % av patienterna, vilket ledde till utsättning av Rybrevant hos 0,7 % av patienterna. De flesta fallen var av grad 1 eller 2, medan reaktioner av grad 3 och 4 förekom hos 23 % respektive 0,1 % av patienterna.

*Ögonsjukdomar*

Ögonsjukdomar, inklusive keratit (1,7 %), förekom hos patienter som behandlades med Rybrevant (antingen intravenös eller subkutan formulering). Andra rapporterade biverkningar inkluderade tillväxt av ögonfransar, synrubbningar och andra ögonsjukdomar.

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.

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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Överdosering**

Det finns ingen information om överdosering med Rybrevant subkutan formulering och ingen känd specifik antidot mot överdosering. 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.

Rybrevant subkutan formulering innehåller rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20). rHuPH20 verkar lokalt och övergående för att bryta ned hyaluronan ((HA), en naturligt förekommande glykoaminoglykan som finns i hela kroppen) i det extracellulära matrix i det subkutana utrymmet, genom att klyva kopplingen mellan de två sockerarterna (N-acetylglukosamin och glukuronsyra) som utgör HA.

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 mutationer i EGFR-genen såsom exon 19-deletion, substitutionsmutation L858R i exon 21 och insertionsmutationer i 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

Efter den första fulla dosen av Rybrevant subkutan formulering minskade de genomsnittliga EGFR- och MET-koncentrationerna i serum avsevärt och förblev dämpade under hela behandlingstiden för alla studerade doser.

*Albumin*

Rybrevant subkutan formulering 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 erfarenhet av Rybrevant subkutan formulering

Effekten av Rybrevant subkutan formulering hos patienter med EGFR-muterad lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC baseras på att en PK-exponering uppnåddes som inte var sämre än intravenös amivantamab i *non-inferiority*-studien PALOMA-3 (se avsnitt 5.2). Studien visade att subkutan amivantamab inte var sämre än intravenös amivantamab i kombination med lazertinib hos patienter med EGFR-muterad lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars sjukdom hade progredierat under eller efter behandling med osimertinib och platinabaserad kemoterapi.

Klinisk erfarenhet av Rybrevant intravenös formulering

*Tidigare obehandlad NSCLC med EGFR exon 19-deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21 (MARIPOSA)*

NSC3003 (MARIPOSA) är en randomiserad, öppen, multicenter fas 3-studie med aktiv kontroll som utvärderar effekt och säkerhet för Rybrevant intravenös formulering i kombination med lazertinib jämfört med osimertinib som monoterapi vid första linjens behandling av patienter med EGFR-muterad lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte är mottaglig för kurativ behandling. Patientproverna måste ha en av de två vanliga EGFR-mutationerna (exon 19-deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21) som identifierats med lokala tester. Prover på tumörvävnad (94 %) och/eller plasma (6 %) från alla patienter testades lokalt för att fastställa EGFR exon 19-deletion och/eller substitutionsmutation L858R i exon 21 med hjälp av *Polymerase Chain Reaction* (PCR) hos 65 % av patienterna och *Next generation Sequencing* (NGS) hos 35 % av patienterna.

Totalt 1 074 patienter randomiserades (2:2:1) till att få Rybrevant intravenös formulering i kombination med lazertinib, osimertinib monoterapi eller lazertinib monoterapi fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Rybrevant intravenös formulering administrerades intravenöst med 1 050 mg (för patienter < 80 kg) eller 1 400 mg (för patienter ≥ 80 kg) en gång i veckan i 4 veckor, därefter varannan vecka med början vecka 5. Lazertinib administrerades med 240 mg oralt en gång dagligen. Osimertinib administrerades oralt i en dos på 80 mg en gång dagligen. Randomiseringen stratifierades efter EGFR-mutationstyp (exon 19-deletion eller L858R i exon 21), etnicitet (asiatisk eller icke-asiatisk) och tidigare hjärnmetastaser (ja eller nej).

Demografiska data och sjukdomskarakteristika vid *baseline* var balanserade mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 63 år (intervall: 25 –88) med 45 % av patienterna ≥ 65 år; 62 % var kvinnor; 59 % var asiater och 38 % var vita. Vid *baseline* var funktionsstatus 0 (34 %) eller 1 (66 %) enligt *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG); 69 % hade aldrig rökt; 41 % hade tidigare haft hjärnmetastaser; och 90 % hade cancer i stadium IV vid första diagnos. När det gäller EGFR-mutationsstatus var 60 % exon 19-deletioner och 40 % substitutionsmutation L858R i exon 21.

Rybrevant intravenös formulering i kombination med lazertinib uppvisade en statistiskt signifikant förbättring av progressionsfri överlevnad (PFS) enligt BICR-bedömning.

Med en medianuppföljning på cirka 31 månader var den uppdaterade OS HR 0,77; (95 % KI: 0,61, 0,96; p=0,0185). Detta var inte statistiskt signifikant jämfört med en 2-sidig signifikansnivå på 0,00001.

|  |
| --- |
| **Tabell 6: Effektresultat i MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant intravenös formulering + lazertinib****(N=429)** | **Osimertinib****(N=429)** |
| **Progressionfri överlevnad (PFS)a** |
| Antal händelser | 192 (45 %) | 252 (59 %) |
| Median, månader (95 % KI) | 23,7 (19,1, 27,7) | 16,6 (14,8, 18,5) |
| HR (95 % KI); p‑värde | 0,70 (0,58, 0,85); p=0,0002 |
| **Total överlevnad (OS)** |
| Antal händelser | 142 (33 %) | 177 (41 %) |
| Median, månader (95 % KI) | NE (NE, NE) | 37,3 (32,5, NE) |
| HR (95 % KI); p‑värdeb  | 0,77 (0,61, 0,96); p=0,0185 |
| **Objektiv svarsfrekvens (ORR)a, c** |
| ORR % (95 % KI) | 80 % (76 %, 84 %) | 77 % (72 %, 81 %) |
| **Svarets varaktighet (DOR)a, c** |
| Median (95 % KI), månader | 25,8 (20,3, 33,9) | 18,1 (14,8, 20,1) |
| BICR = blindad oberoende granskning; KI = konfidensintervall; NE = kan inte uppskattas.PFS-resultat är från datainsamling 11 augusti 2023 med en medianuppföljning på 22,0 månader. OS-, DOR- and ORR-resultat är från datainsamling 13 maj 2024 med mediantid för uppföljning på 31,3 månader.a BICR enligt RECIST v1.1.b P-värdet jämförs med en 2-sidig signifikansnivå på 0,00001. OS-resultaten är således inte signifikanta från och med den andra interimsanalysen.c Baserat på bekräftade respondenter. |

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurva av PFS hos tidigare obehandlade patienter med NSCLC via BICR-bedömning**

****

**Figur 2: Kaplan-Meier-kurva av OS hos tidigare obehandlade patienter med NSCLC**



Intrakraniell ORR och DOR enligt BICR var förutbestämda effektmått i MARIPOSA. I undergruppen av patienter med intrakraniella lesioner vid *baseline* visade kombinationen av Rybrevant intravenös formulering och lazertinib liknande intrakraniell ORR som kontrollgruppen. Enligt protokoll genomgick alla patienter i MARIPOSA på varandra följande magnetkameraundersökningar (MR) av hjärnan för att bedöma intrakraniellt svar och varaktighet. Resultaten sammanfattas i tabell 7.

|  |
| --- |
| **Tabell 7: Intrakraniell ORR och DOR enligt BICR-bedömning hos försökspersoner med intrakraneilla lesioner vid *baseline* – MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant intravenös formulering + lazertinib****(N=180)** | **Osimertinib****(N=186)** |
| **Intrakraniell tumörresponsbedömning** |
| Intrakraniell ORR (CR+PR), % (95 % KI) | 77 %(70 %, 83 %) | 77 %(70 %, 82 %) |
| Komplett svar | 63 % | 59 % |
| **Intrakraniell DOR** |
| Antal respondenter | 139 | 144 |
| Median, månader (95 % KI) | NE (21,4, NE) | 24,4 (22,1, 31,2) |
| KI = konfidensintervallNE = kan inte uppskattasIntrakraniella ORR- och DOR-resultat är från datainsamling 13 maj 2024 med en medianuppföljning på 31,3 månader. |

*Tidigare behandlad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med insertionsmutationer i exon 20 (CHRYSALIS)*

CHRYSALIS är en öppen multicenterstudie med flera kohorter utförd för att utvärdera säkerheten och effekten av Rybrevant intravenös formulering 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 EGFRgenens exon 20 med hjälp av *Next Generation Sequencing* (NGS) hos 46 % av patienterna och/eller *Polymerase Chain Reaction* (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. Rybrevant intravenös formulering 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 8.

|  |
| --- |
| **Tabell 8: Effektresultat i CHRYSALIS** |
|  | **Prövarens bedömning****(N = 114)** |
| **Total svarsfrekvensa, b** (95 % KI) | 37 % (28 %, 46 %) |
| Komplett svar | 0 % |
| Partiellt svar | 37 % |
| **Svarets varaktighet** |
| Medianc (95 % KI), månader | 12,5 (6,5,; 16,1) |
| Patienter med DOR ≥ 6 månader | 64 % |
| KI = Konfidensintervalla Bekräftat svarb 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 ≥ 6 månader var enligt BICR-granskningen 55 %.c Baserat på uppskattning enligt Kaplan-Meier. |

Antitumöraktivitet observerades i samtliga studerade subtyper av mutationer.

Immunogenicitet

Antikroppar mot läkemedel upptäcktes i sällsynta fall efter behandling Rybrevant subkutan formulering. Ingen påverkan av antikroppar mot läkemedel observerades på farmakokinetik, effekt eller säkerhet. Bland de 389 deltagare som fick Rybrevant subkutan formulering som monoterapi eller som en del av kombinationsbehandling, var 37 deltagare (10 %) positiva för behandlingsframkallande antikroppar mot rHuPH20. Den immunogenicitet mot rHuPH20 som observerades hos dessa deltagare påverkade inte farmakokinetiken för amivantamab.

Äldre

Inga övergripande skillnader i effekt observerades mellan patienter ≥ 65 år och patienter < 65 år.

Pediatrisk population

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

**5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Absorption

Efter subkutan administrering är det geometriska medelvärdet (%CV) för biotillgängligheten av amivantamab 66,6 % (14,9 %) med en mediantid för att nå maximal koncentration på 3 dagar, baserat på de individuella PK-parameteruppskattningarna för amivantamab för deltagare som fick subkutan administrering i PK-analysen av populationen.

För den subkutana doseringsregimen varannan vecka var det geometriska medelvärdet (%CV) för maximal dalvärdekoncentration av amivantamab efter den 4:e veckodosen 335 µg/ml (32,7 %). Medelvärdet för AUC1 vecka ökade 3,5-faldigt från den första dosen till cykel 2 dag 1. Maximal dalkoncentration av amivantamab efter subkutan administrering som monoterapi och i kombination med lazertinib observeras vanligen i slutet av veckodoseringen (cykel 2 dag 1). Amivantamabs *steady state*-koncentration uppnås ungefär vecka 13. Det geometriska medelvärdet (%CV) för *steady state*-dalkoncentrationen av amivantamab vid cykel 4 dag 1 var 206 µg/ml (39,1 %).

Tabell 9 visar observerade geometriska medelvärden (%CV) för maximal dalkoncentration (cykel 2 dag 1 Cdal) och cykel 2 area under koncentrationstidskurvan (AUCdag 1–15) efter de rekommenderade doserna av amivantamab administrerat subkutant och intravenöst hos patienter med NSCLC. Dessa PK-effektmått låg till grund för påvisandet av *non-inferiority* som stöder övergången från intravenös till subkutan behandling.

|  |
| --- |
| **Tabell 9: Sammanfattning av farmakokinetiska parametrar i serum för amivantamab hos patienter med NSCLC (PALOMA-3-studien)** |
| **Parameter** | **Rybrevant subkutan formulering****1 600 mg****(2 240 mg för kroppsvikt ≥ 80 kg)** | **Rybrevant intravenös formulering****1 050 mg****(1 400 mg för kroppsvikt ≥ 80 kg)** |
| **Geometriskt medelvärde (%CV)** |
| Cykel 2 dag 1 Cdal (µg/ml) | 335 (32,7 %) | 293 (31,7 %) |
| Cykel 2 AUC(dag 1-15) (µg/ml) | 135 861 (30,7 %) | 131 704 (24,0 %) |

Distribution

Baserat på individuella uppskattningar av PK-parametrar för amivantamab för deltagare som fick subkutan administrering i PK-populationsanalysen, är det geometriska medelvärdet (%CV) för den totala distributionsvolymen för amivantamab som administreras subkutant 5,69 l (23,8 %).

Eliminering

Baserat på individuella uppskattningar av PK-parametrar för amivantamab för deltagare som fick subkutan administrering i PK-populationsanalysen, är det uppskattade geometriska medelvärdet (%CV) för linjär CL och tillhörande terminal halveringstid 0,224 l/dag (26,0 %) respektive 18,8 dagar (34,3 %).

Särskilda populationer

*Äldre*

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för amivantamab observerades baserat på ålder (21–88 år).

*Nedsatt njurfunktion*

Ingen kliniskt signifikant effekt på amivantamabs farmakokinetik observerades hos patienter med lätt (60 ≤ kreatininclearance [CrCl] < 90 ml/min), måttligt (29 ≤ CrCl < 60 ml/min) eller kraftigt (15 ≤ CrCl < 29 ml/min) nedsatt njurfunktion. Data för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion är begränsade (n=1), men det finns inga belägg för att dosjustering skulle krävas för dessa patienter. Effekten av terminal njursjukdom (CrCl < 15 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 [(totalt bilirubin ≤ ULN och AST > ULN) eller (ULN < totalt bilirubin ≤ 1,5 x ULN)] eller måttligt (1,5 x ULN < totalt bilirubin ≤ 3 x ULN och något AST) nedsatt leverfunktion. Data för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är begränsade (n=1), men det finns inget som tyder på att dosjustering krävs för dessa patienter. Effekten av 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-signalering förhindra implantation, orsaka embryofetal förlust 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 – hepatocyttillväxtfaktor (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**

Rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20)

Dinatriumedetat (dihydrat)

Ättiksyra, koncentrerad

L-Metionin

Polysorbat 80 (E433)

Natriumacetattrihydrat

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**

Oöppnad injektionsflaska

2 år

Efter spädning

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har visats upp till 24 timmar vid förvaring i 2 °C till 8 °C följt av upp till 24 timmar i 15 °C till 30 °C. 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 beredning av sprutan, se avsnitt 6.3.

**6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10 ml lösning i en injektionsflaska av typ 1-glas med elastomerisk förslutning och en aluminiumförsegling med snäpplock innehållande 1 600 mg amivantamab. Förpackningsstorlek med 1 injektionsflaska.

14 ml lösning i en injektionsflaska av typ 1-glas med elastomerisk förslutning och en aluminiumförsegling med snäpplock innehållande 2 240 mg amivantamab. Förpackningsstorlek med 1 injektionsflaska.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Rybrevant subkutan formulering är endast avsedd för engångsbruk och är färdig att användas.

Förbered injektionslösningen med aseptisk teknik enligt följande:

Beredning

* Bestäm dosen som krävs och lämplig injektionsflaska av Rybrevant subkutan formulering som behövs baserat på patientens vikt vid behandlingsstart (se avsnitt 4.2).
* Patienter < 80 kg får 1 600 mg och patienter ≥ 80 kg får 2 240 mg varje vecka från vecka 1 till 4 och därefter varannan vecka från och med vecka 5 och framåt.
* Ta ut den lämpliga injektionsflaskan med Rybrevant subkutan formulering från kylförvaring (2 °C - 8 °C).
* Kontrollera att Rybrevant-lösningen är färglös till svagt gul. Använd inte om ogenomskinliga partiklar, missfärgningar eller andra främmande partiklar förekommer.
* Se till att Rybrevant subkutan formulering uppnår rumstemperatur (15 °C - 30 °C) i minst 15 minuter. Rybrevant subkutan formulering får inte värmas på något annat sätt. Skaka inte.
* Dra upp den injektionsvolym som krävs av Rybrevant subkutan formulering från injektionsflaskan till en spruta av lämplig storlek med hjälp av en överföringsnål. Mindre sprutor kräver mindre kraft under beredning och administrering.
* Rybrevant subkutan formulering är kompatibel med injektionsnålar av rostfritt stål och sprutor av polypropen och polykarbonat samt subkutana infusionsset av polyeten, polyuretan och polyvinylklorid. En natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) kan också användas för att spola ett infusionsset vid behov.
* Byt ut överföringsnålen mot lämpliga tillbehör för transport eller administrering. Användning av en 21G till 23G nål eller infusionsset rekommenderas för att säkerställa enkel administrering.

Förvaring av förberedd spruta

Den förberedda sprutan ska administreras omedelbart. Om omedelbar administrering inte är möjlig, förvara den förberedda sprutan i kylskåp vid 2 °C - 8 °C i upp till 24 timmar följt av i rumstemperatur vid 15 °C - 30 °C i upp till 24 timmar. Den förberedda sprutan ska kasseras om den förvaras i mer än 24 timmar i kylskåp eller mer än 24 timmar i rumstemperatur. Om lösningen förvaras i kylskåp ska den uppnå rumstemperatur före administrering.

Destruktion

Detta läkemedel är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel 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/1/21/1594/002

EU/1/21/1594/003

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 9 december 2021

Datum för den senaste förnyelsen: 11 september 2023

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://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**

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 tillverkningssats

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 artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

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.

**BILAGA III**

**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rybrevant 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. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För intravenös användning efter spädning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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. LÄKEMEDLETS 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**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rybrevant 1 600 mg injektionsvätska, lösning

amivantamab

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

En 10 ml injektionsflaska innehåller 1 600 mg amivantamab (160 mg/ml).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20), dinatriumedetat (dihydrat), koncentrerad ättiksyra, L-metionin, polysorbat 80, natriumacetattrihydrat, sackaros och vatten för injektionsvätskor.

Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

1 600 mg/10 ml

1 injektionsflaska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Endast för subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYNOCH 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/1/21/1594/002

**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. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Rybrevant 1 600 mg injektionsvätska, lösning

amivantamab

Subkutan användning

s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Endast för subkutan användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 600 mg/10 ml

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTRE KARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rybrevant 2 240 mg injektionsvätska, lösning

amivantamab

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

En injektionsflaska på 14 ml innehåller 2 240 mg amivantamab (160 mg/ml).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20), dinatriumedetat (dihydrat), koncentrerad ättiksyra, L-metionin, polysorbat 80, natriumacetattrihydrat, sackaros och vatten för injektionsvätskor.

Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

2 240 mg/14 ml

1 injektionsflaska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Endast för subkutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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/1/21/1594/003

**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. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Rybrevant 2 240 mg injektionsvätska, lösning

amivantamab

Subkutan användning

s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Endast för subkutan användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

2 240 mg/14 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 cancern har spridit sig till andra delar i din kropp och har genomgått vissa förändringar i en gen som kallas "EGFR".

Rybrevant kan förskrivas till dig:

* som det första läkemedlet du får mot din cancer i kombination med lazertinib.
* i kombination med kemoterapi efter svikt på tidigare behandling, inkluderande en EGFR-tyrosinkinashämmare (TKI).
* som det första läkemedlet du får för din cancer i kombination med kemoterapi, eller
* när kemoterapi inte längre verkar mot din cancer.

**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.

Rybrevant kan ges i kombination med andra läkemedel mot cancer. Det är viktigt att du också läser bipacksedlarna för dessa andra läkemedel. Om du har några frågor om dessa läkemedel ska du kontakta din läkare.

**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. Tillståndet kan vara livshotande och därför kommer hälso- och sjukvårdspersonalen att övervaka dig för eventuella symtom.
* När läkemedlet används tillsammans med ett annat läkemedel som kallas lazertinib kan livshotande biverkningar (på grund av blodproppar i venerna) uppstå. Läkaren kommer att ge dig ytterligare läkemedel för att förebygga blodproppar under behandlingen och kommer att övervaka dig för eventuella symtom.
* 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. Läkaren kan rekommendera att du börjar med ett eller flera läkemedel för att förebygga hudproblem, behandla dig med ett eller flera läkemedel eller remittera dig till en hudspecialist (dermatolog) om du får hudreaktioner under 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 bröstmjölk. 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.

**Rybrevant innehåller polysorbat**

Detta läkemedel innehåller 0,6 mg polysorbat 80 i varje ml, vilket motsvarar 4,2 mg per 7 ml-flaska. Polysorbat kan orsaka allergiska reaktioner. Berätta för läkaren om du har några kända allergier.

**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. Du kommer att behandlas med Rybrevant en gång varannan eller var tredje vecka enligt den behandling som din läkare bestämmer för dig.

Den rekommenderade dosen av Rybrevant varannan vecka är:

* 1 050 mg om du väger mindre än 80 kg.
* 1 400 mg om du väger 80 kg eller mer.

Den rekommenderade dosen av Rybrevant var tredje vecka är:

* 1 400 mg de första 4 doserna och 1 750 mg efterföljande doser om du väger mindre än 80 kg.
* 1 750 mg de första 4 doserna och 2 100 mg efterföljande doser 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 eller var tredje vecka från vecka 7, 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.
* När det ges tillsammans med ett annat läkemedel som kallas lazertinib kan en blodpropp i venerna, särskilt i lungorna eller benen, uppstå. Tecken på detta kan vara kraftig bröstsmärta, andnöd, snabb andning, smärta i benen och svullnad i armar eller ben.
* 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, tillväxt av ögonfransar.
* 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).

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier där Rybrevant har getts i kombination med lazertinib:

**Övriga biverkningar**

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

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

* nagelproblem
* låg nivå av proteinet albumin i blodet
* svullnad orsakad av vätskeansamling i kroppen
* sår i munnen
* ökade nivåer av leverenzym i blodet
* nervskada som kan orsaka stickningar, domningar, smärta eller förlust av smärtupplevelse
* kraftig trötthetskänsla
* förstoppning
* diarré
* minskad aptit
* låg nivå av kalcium i blodet
* illamående
* muskelspasmer
* låg nivå av kalium i blodet
* yrsel
* muskelsmärtor
* kräkningar
* feber
* magsmärtor

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

* hemorrojder
* rodnad, svullnad, fjällande hud eller ömhet, främst på händer eller fötter (palmar-plantar erytrodysestesi syndrom)
* låga nivåer av magnesium i blodet
* kliande utslag (nässelfeber)

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier där enbart Rybrevant har getts:

**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
* kraftig 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
* feber
* 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 magesium i blodet
* hemorrojder

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier med Rybrevant i kombination med kemoterapi:

**Övriga biverkningar**

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

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

* lågt antal av en typ av vita blodkroppar (neutropeni)
* lågt antal blodplättar (celler som hjälper blodet att koagulera)
* blodpropp i venerna
* stor trötthetskänsla
* illamående
* sår i munnen
* förstoppning
* svullnad orsakad av vätskeansamling i kroppen
* minskad aptit
* låga nivåer av proteinet albumin i blodet
* 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
* kräkningar
* låg nivå av kalium i blodet
* diarré
* feber
* låg nivå av magnesium i blodet
* låg nivå av kalcium i blodet

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

* ökad nivå av enzymet ”alkalinfosfatas” i blodet
* magont
* yrsel
* hemorrojder
* muskelvärk

**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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). 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 - 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**

Rybrevant 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 NVTel/Tél: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com | **Lietuva**UAB “JOHNSON & JOHNSON”Tel: +370 5 278 68 88lt@its.jnj.com |
| **България**„Джонсън & Джонсън България” ЕООДТел.: +359 2 489 94 00jjsafety@its.jnj.com | **Luxembourg/Luxemburg**Janssen-Cilag NVTél/Tel: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com |
| **Česká republika**Janssen-Cilag s.r.o.Tel: +420 227 012 227 | **Magyarország**Janssen-Cilag Kft.Tel.: +36 1 884 2858janssenhu@its.jnj.com |
| **Danmark**Janssen-Cilag A/STlf.: +45 4594 8282jacdk@its.jnj.com | **Malta**AM MANGION LTDTel: +356 2397 6000 |
| **Deutschland**Janssen-Cilag GmbHTel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955jancil@its.jnj.com | **Nederland**Janssen-Cilag B.V.Tel: +31 76 711 1111janssen@jacnl.jnj.com |
| **Eesti**UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaalTel: +372 617 7410ee@its.jnj.com | **Norge**Janssen-Cilag ASTlf: +47 24 12 65 00jacno@its.jnj.com |
| **Ελλάδα**Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.Tηλ: +30 210 80 90 000 | **Österreich**Janssen-Cilag Pharma GmbHTel: +43 1 610 300 |
| **España**Janssen-Cilag, S.A.Tel: +34 91 722 81 00contacto@its.jnj.com | **Polska**Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.Tel.: +48 22 237 60 00 |
| **France**Janssen-CilagTél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03medisource@its.jnj.com | **Portugal**Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.Tel: +351 214 368 600 |
| **Hrvatska**Johnson & Johnson S.E. d.o.o.Tel: +385 1 6610 700jjsafety@JNJCR.JNJ.com | **România**Johnson & Johnson România SRLTel: +40 21 207 1800 |
| **Ireland**Janssen Sciences Ireland UCTel: 1 800 709 122medinfo@its.jnj.com | **Slovenija**Johnson & Johnson d.o.o.Tel: +386 1 401 18 00Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com |
| **Ísland**Janssen-Cilag ABc/o Vistor hf.Sími: +354 535 7000janssen@vistor.is | **Slovenská republika**Johnson & Johnson, s.r.o.Tel: +421 232 408 400 |
| **Italia**Janssen-Cilag SpATel: 800.688.777 / +39 02 2510 1janssenita@its.jnj.com | **Suomi/Finland**Janssen-Cilag OyPuh/Tel: +358 207 531 300jacfi@its.jnj.com |
| **Κύπρος**Βαρνάβας Χατζηπαναγής ΛτδΤηλ: +357 22 207 700 | **Sverige**Janssen-Cilag ABTfn: +46 8 626 50 00jacse@its.jnj.com |
| **Latvija**UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle LatvijāTel: +371 678 93561lv@its.jnj.com | **United Kingdom (Northern Ireland)**Janssen Sciences Ireland UCTel: +44 1 494 567 444 |

**Denna bipacksedel ändrades senast**.

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: [https://www.ema.europa.eu](https://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 och antal injektionsflaskor av Rybrevant som behövs, baserat på patientens vikt vid behandlingsstart. Varje injektionsflaska med Rybrevant innehåller 350 mg amivantamab.
* För dosering varannan vecka får patienter < 80 kg 1 050 mg och patienter ≥ 80 kg 1 400 mg en gång i veckan i totalt 4 doser, därefter varannan vecka med start vecka 5.
* För dosering var tredje vecka får patienter < 80 kg 1 400 mg en gång i veckan i totalt 4 doser, därefter 1 750 mg var tredje vecka med start vecka 7 och patienter ≥ 80 kg 1 750 mg en gång i veckan i totalt 4 doser, därefter 2 100 mg var tredje vecka med start vecka 7.
* 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 50 mg/ml (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). Infusionspåsarna 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.
* Administreringsset med filter **måste** fyllas med antingen 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning innan en Rybrevant-infusion påbörjas.
* 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.

**Bipacksedel: Information till patienten**

**Rybrevant 1 600 mg injektionsvätska, lösning**

**Rybrevant 2 240 mg injektionsvätska, 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 cancern har spridit sig till andra delar i din kropp och har genomgått vissa förändringar i en gen som kallas "EGFR".

Rybrevant kan förskrivas till dig:

* som det första läkemedlet du får för din cancer i kombination med lazertinib, eller
* när kemoterapi inte längre verkar mot din cancer.

**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.

Rybrevant kan ges i kombination med andra läkemedel mot cancer. Det är viktigt att du också läser bipacksedlarna för dessa andra läkemedel. Om du har några frågor om dessa läkemedel ska du kontakta din läkare.

**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 injiceras.
* Plötsliga andningssvårigheter, hosta eller feber som kan tyda på lunginflammation. Tillståndet kan vara livshotande och därför kommer hälso- och sjukvårdspersonalen att övervaka dig för eventuella symtom.
* När läkemedlet används tillsammans med ett annat läkemedel som kallas lazertinib kan livshotande biverkningar (på grund av blodproppar i venerna) uppstå. Läkaren kommer att ge dig ytterligare läkemedel för att förebygga blodproppar under behandlingen och kommer att övervaka dig för eventuella symtom.
* 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. Läkare kan rekommendera att du börjar med ett eller flera läkemedel för att förebygga hudproblem, behandla dig med ett eller flera läkemedel eller remittera dig till en hudspecialist (dermatolog) om du får hudreaktioner under 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 bröstmjölk. 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”.

**Rybrevant innehåller polysorbat**

Detta läkemedel innehåller 0,6 mg polysorbat 80 i varje ml, vilket motsvarar 6 mg per 10 ml injektionsflaska eller 8,4 mg per 14 ml injektionsflaska. Polysorbat kan orsaka allergiska reaktioner. Berätta för läkaren om du har några kända allergier.

**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:

* 1 600 mg om du väger mindre än 80 kg.
* 2 240 mg om du väger 80 kg eller mer.

**Hur du får läkemedlet**

Rybrevant ges till dig av en läkare eller sjuksköterska som en injektion under huden (subkutan injektion) under cirka 5 minuter. Det ges i magområdet (buken), inte på andra ställen i kroppen, och inte i områden i buken där huden är röd, har blåmärken, är öm, hård eller där det finns tatueringar eller ärr.

Om du upplever smärta under injektionen kan läkaren eller sjuksköterskan avbryta injektionen och ge dig det som är kvar av injektionen i ett annat område av buken.

Rybrevant ges enligt följande:

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

**Läkemedel som ges under behandlingen med Rybrevant**

Före varje injektion med Rybrevant får du också läkemedel som hjälper till att minska risken för administreringsrelaterade 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 injektionen – såsom frossa, andfåddhet, illamående, rodnad, obehag i bröstet och feber. Detta kan framförallt hända vid den första dosen. Läkaren kan ge dig andra läkemedel, eller så kan injektionen behöva 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.
* När det ges tillsammans med ett annat läkemedel som kallas lazertinib kan en blodpropp i venerna, särskilt i lungorna eller benen, uppstå. Tecken på detta kan vara kraftig bröstsmärta, andnöd, snabb andning, smärta i benen och svullnad i armar eller ben.
* Ögonproblem – såsom torra ögon, svullna ögonlock och kliande ögon.

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

* 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.
* Ögonproblem – såsom problem med synen och tillväxt av ögonfransar.
* Inflammation i hornhinnan (främre delen av ögat).

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier med Rybrevant när det ges ensamt som en infusion i en ven:

**Övriga biverkningar**

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

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

* låg nivå av proteinet albumin i blodet
* svullnad orsakad av vätskeansamling i kroppen
* kraftig trötthetskänsla
* sår i munnen
* illamående
* kräkningar
* förstoppning eller diarré
* minskad aptit
* ökade nivåer av leverenzymet alaninaminotransferas och aspartataminotransferas i blodet
* yrsel
* ökad nivå av enzymet alkaliskt fosfatas i blodet
* muskelvärk
* feber
* 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
* hemorrojder.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier med Rybrevant (antingen som en infusion i en ven eller som en injektion under huden) i kombination med lazertinib:

**Övriga biverkningar**

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

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

* låg nivåeav proteinet albumin i blodet
* sår i munnen
* leverskada
* svullnad orsakad av vätskeansamling i kroppen
* kraftig trötthetskänsla
* ovanlig känsla i huden (t.ex. stickningar eller en krypande känsla)
* förstoppning
* diarré
* minskad aptit
* illamående
* låg nivå av kalcium i blodet
* kräkningar
* muskelsmärtor
* låg nivå av kalium i blodet
* muskelspasmer
* yrsel
* feber
* magsmärtor.

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

* hemorrojder
* irritation eller smärta på injektionsstället
* låg nivå av magnesium i blodet
* rodnad, svullnad, fjällande hud eller ömhet, främst på händer eller fötter (palmar-plantar erytrodysestesi syndrom)
* kliande utslag (nässelutslag).

**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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). 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.

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

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Kemisk och fysisk stabilitet för den förberedda sprutan vid användning har visats i upp till 24 timmar vid förvaring i 2 °C till 8 °C följt av upp till 24 timmar i 15 °C till 30 °C. 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.

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 lösning innehåller 160 mg amivantamab. En injektionsflaska med 10 ml injektionsvätska, lösning innehåller 1 600 mg amivantamab. En injektionsflaska med 14 ml injektionsvätska, lösning innehåller 2 240 mg amivantamab.
* Övriga innehållsämnen är rekombinant humant hyaluronidas (rHuPH20), dinatriumedetat (dihydrat), koncentrerad ättiksyra, L-metionin, polysorbat 80 (E433), natriumacetattrihydrat, sackaros och vatten för injektionsvätskor (se “Rybrevant innehåller natrium” och ”Rybrevant innehåller polysorbat” i avsnitt 2).

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Rybrevant injektionsvätska, lösning är en färglös till svagt gul vätska. Detta läkemedel finns tillgängligt i en kartong med 1 injektionsflaska av glas innehållande 10 ml lösning eller 1 injektionsflaska av glas innehållande 14 ml lösning.

**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 NVTel/Tél: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com | **Lietuva**UAB “JOHNSON & JOHNSON”Tel: +370 5 278 68 88lt@its.jnj.com |
| **България**„Джонсън & Джонсън България” ЕООДТел.: +359 2 489 94 00jjsafety@its.jnj.com | **Luxembourg/Luxemburg**Janssen-Cilag NVTél/Tel: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com |
| **Česká republika**Janssen-Cilag s.r.o.Tel: +420 227 012 227 | **Magyarország**Janssen-Cilag Kft.Tel.: +36 1 884 2858janssenhu@its.jnj.com |
| **Danmark**Janssen-Cilag A/STlf.: +45 4594 8282jacdk@its.jnj.com | **Malta**AM MANGION LTDTel: +356 2397 6000 |
| **Deutschland**Janssen-Cilag GmbHTel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955jancil@its.jnj.com | **Nederland**Janssen-Cilag B.V.Tel: +31 76 711 1111janssen@jacnl.jnj.com |
| **Eesti**UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaalTel: +372 617 7410ee@its.jnj.com | **Norge**Janssen-Cilag ASTlf: +47 24 12 65 00jacno@its.jnj.com |
| **Ελλάδα**Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.Tηλ: +30 210 80 90 000 | **Österreich**Janssen-Cilag Pharma GmbHTel: +43 1 610 300 |
| **España**Janssen-Cilag, S.A.Tel: +34 91 722 81 00contacto@its.jnj.com | **Polska**Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.Tel.: +48 22 237 60 00 |
| **France**Janssen-CilagTél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03medisource@its.jnj.com | **Portugal**Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.Tel: +351 214 368 600 |
| **Hrvatska**Johnson & Johnson S.E. d.o.o.Tel: +385 1 6610 700jjsafety@JNJCR.JNJ.com | **România**Johnson & Johnson Rom**â**nia SRLTel: +40 21 207 1800 |
| **Ireland**Janssen Sciences Ireland UCTel: 1 800 709 122medinfo@its.jnj.com | **Slovenija**Johnson & Johnson d.o.o.Tel: +386 1 401 18 00JNJ-SI-safety@its.jnj.com |
| **Ísland**Janssen-Cilag ABc/o Vistor ehf.Sími: +354 535 7000janssen@vistor.is | **Slovenská republika**Johnson & Johnson, s.r.o.Tel: +421 232 408 400 |
| **Italia**Janssen-Cilag SpATel: 800.688.777 / +39 02 2510 1janssenita@its.jnj.com | **Suomi/Finland**Janssen-Cilag OyPuh/Tel: +358 207 531 300jacfi@its.jnj.com |
| **Κύπρος**Βαρνάβας Χατζηπαναγής ΛτδΤηλ: +357 22 207 700 | **Sverige**Janssen-Cilag ABTfn: +46 8 626 50 00jacse@its.jnj.com |
| **Latvija**UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle LatvijāTel: +371 678 93561lv@its.jnj.com |  |

**Denna bipacksedel ändrades senast.**

**Övriga informationskällor**

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

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

Rybrevant subkutan formulering ska administreras av sjukvårdspersonal.

För att förebygga felmedicinering är det viktigt att kontrollera etiketterna på injektionsflaskorna för att säkerställa att rätt formulering (intravenös eller subkutan formulering) och dos ges till patienten enligt ordination. Rybrevant subkutan formulering ska endast ges genom subkutan injektion med den dos som anges. Rybrevant subkutan formulering är inte avsedd för intravenös administrering.

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

Förbered lösningen för subkutan injektion med aseptisk teknik enligt följande:

Beredning

* Bestäm dosen som krävs och lämplig injektionsflaska av Rybrevant subkutan formulering som behövs, baserat på patientens vikt vid behandlingsstart.
* Patienter < 80 kg får 1 600 mg och patienter ≥ 80 kg får 2 240 mg varje vecka från vecka 1 till 4 och därefter varannan vecka med start vecka 5 och framåt.
* Ta ut den lämpliga injektionsflaskan med Rybrevant subkutan formulering från kylförvaring (2 °C - 8 °C).
* Kontrollera att lösningen är färglös till svagt gul. Använd inte om ogenomskinliga partiklar, missfärgningar eller andra främmande partiklar förekommer.
* Se till att Rybrevant subkutan formulering uppnår rumstemperatur (15 °C - 30 °C) i minst 15 minuter. Rybrevant subkutan formulering får inte värmas på något annat sätt. Skaka inte.
* Dra upp den injektionsvolym som krävs av Rybrevant subkutan formulering från injektionsflaskan till en spruta av lämplig storlek med hjälp av en överföringsnål. Mindre sprutor kräver mindre kraft under beredning och administrering.
* Rybrevants subkutana formulering är kompatibel med injektionsnålar av rostfritt stål och sprutor av polypropen och polykarbonat samt subkutana infusionsset av polyeten, polyuretan och polyvinylklorid. En natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) kan också användas för att spola ett infusionsset vid behov.
* Byt ut överföringsnålen mot lämpliga tillbehör för transport eller administrering. Användning av en 21G till 23G nål eller infusionsset rekommenderas för att säkerställa enkel administrering.

Förvaring av förberedd spruta

Den förberedda sprutan ska administreras omedelbart. Om omedelbar administrering inte är möjlig, förvara den förberedda sprutan i kylskåp vid 2 °C - 8 °C i upp till 24 timmar följt av i rumstemperatur vid 15 °C - 30 °C i upp till 24 timmar. Den förberedda sprutan ska kasseras om den förvaras i mer än 24 timmar i kylskåp eller mer än 24 timmar i rumstemperatur. Om lösningen förvaras i kylskåp ska den uppnå rumstemperatur före administrering.

Spårbarhet

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

Destruktion

Detta läkemedel är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras i enlighet med gällande anvisningar.