

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

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

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rybrewant 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

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

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Rybrewant 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 administreringsätt

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

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

Innan behandling med Rybrewant inleds, måste EGFR-mutationsstatus i tumörvävnad eller plasmaprover fastställas med hjälp av en validerad testmetod. Om ingen mutation detekteras i ett plasmaprover 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**

<b>Kroppsvikt (vid behandlingsstart<sup>a</sup>)</b>	<b>Dos av Rybrevant</b>	<b>Schema</b>	<b>Antal injektionsflaskor</b>
Mindre än 80 kg	1 400 mg	Varje vecka (totalt 4 doser) från vecka 1 till 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vecka 1 – delad infusion på dag 1 och dag 2</li> <li>• Vecka 2 till 4 – infusion på dag 1</li> </ul>	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 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vecka 1 – delad infusion på dag 1 och dag 2</li> <li>• Vecka 2 till 4 – infusion på dag 1</li> </ul>	5
	2 100 mg	Var tredje vecka med start vecka 7 och framåt	6

<sup>a</sup> 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**

<b>Kroppsvikt (vid behandlingsstart<sup>a</sup>)</b>	<b>Dos av Rybrevant</b>	<b>Schema</b>	<b>Antal 350 mg/7 ml Rybrevant injektionsflaskor</b>
Mindre än 80 kg	1 050 mg	Varje vecka (totalt 4 doser) från vecka 1 till 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vecka 1 – delad infusion dag 1 och dag 2</li> <li>• Vecka 2 till 4 – infusion dag 1</li> </ul>	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	4
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vecka 1 – delad infusion dag 1 och dag 2</li> <li>• Vecka 2 till 4 – infusion dag 1</li> </ul>	
		Varannan vecka med start vecka 5 och framåt	

<sup>a</sup> Dosjustering är ej nödvändig vid efterföljande förändringar i kroppsvikt.

När Rybrevant ges i kombination med lazertinib är rekommendationen att när det ges samma dag så administreras Rybrevant när som helst efter lazertinib. Se avsnitt 4.2 i lazertinibs produktresumé för information om rekommenderad dosering av 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 biverkningen gått tillbaka till  $\leq$  grad 1 eller till utgångsläget. Återuppta behandlingen med aktuell dos om avbrottet varar i 7 dagar eller mindre. Om avbrottet varar i mer än 7 dagar, bör behandlingen återupptas med en reducerad dos enligt tabell 3. För specifika dosjusteringar i samband med specifika biverkningar, se information efter tabell 3.

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 understödande läkemedel (t.ex. ytterligare glukokortikoider, antihistaminer, antipyretika och antiemetika) administreras (se avsnitt 4.4).

- Grad 1–3 (lätt–allvarlig): När symtomen har gått tillbaka ska infusionen återupptas med 50 % av tidigare infusionshastighet. Om inga ytterligare symtom uppkommer kan hastigheten ökas enligt rekommenderad infusionshastighet (se tabell 5 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

Hos patienter som får Rybrevant i kombination med lazertinib ska profylaktiska antikoagulantia administreras vid behandlingsstart. 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 solexponeringen 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  $\leq$  grad 2 ska behandling med Rybrevant återupptas med reducerad dos. Om patienten utvecklar hudreaktioner av grad 4, sätt ut Rybrevant permanent (se avsnitt 4.4).

#### *Interstitiell lungsjukdom*

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

#### *Rekommenderade samtidiga läkemedel*

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

**Tabell 4: Doseringschema för premedicinering**

<b>Premedicinering</b>	<b>Dos</b>	<b>Administreringsväg</b>	<b>Rekommenderad doseringstid före administrering av Rybrevant</b>
<b>Antihistamin*</b>	Difenhydramin (25 till 50 mg) eller motsvarande	Intravenös	15 till 30 minuter
		Oral	30 till 60 minuter
<b>Feber-nedsättande*</b>	Paracetamol/acetaminofen (650 till 1 000 mg)	Intravenös	15 till 30 minuter
		Oral	30 till 60 minuter
<b>Glukokortikoid‡</b>	Dexametason (20 mg) eller motsvarande	Intravenös	60 till 120 minuter
<b>Glukokortikoid<sup>+</sup></b>	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.

<sup>+</sup> Krävs vid andra dosen (vecka 1, dag 2), valfritt vid efterföljande doser.

#### Särskilda populationer

##### *Pediatrik population*

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

##### *Äldre*

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

##### *Nedsatt njurfunktion*

Inga formella studier av amivantamab har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Baserat på farmakokinetiska populationsanalyser behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt eller måttligt

nedsett njurfunktion. Försiktighet ska iaktas hos patienter med kraftigt nedsett 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 nedsett leverfunktion. Baserat på farmakokinetiska populationsanalyser behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt nedsett leverfunktion. Försiktighet ska iaktas hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsett 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**

<b>Kroppsvikt på mindre än 80 kg</b>			
<b>Vecka</b>	<b>Dos (per 250 ml påse)</b>	<b>Initial infusionshastighet</b>	<b>Efterföljande infusionshastighet<sup>†</sup></b>
<b>Vecka 1 (infusion av delad dos)</b>			
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
<b>Vecka 2</b>	1 400 mg	65 ml/timme	
<b>Vecka 3</b>	1 400 mg	85 ml/timme	
<b>Vecka 4</b>	1 400 mg	125 ml/timme	
<b>Efterföljande veckor*</b>	1 750 mg	125 ml/timme	
<b>Kroppsvikt på 80 kg eller mer</b>			
<b>Vecka</b>	<b>Dos (per 250 ml påse)</b>	<b>Initial infusionshastighet</b>	<b>Efterföljande infusionshastighet<sup>†</sup></b>
<b>Vecka 1 (infusion av delad dos)</b>			
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
<b>Vecka 2</b>	1 750 mg	65 ml/timme	
<b>Vecka 3</b>	1 750 mg	85 ml/timme	
<b>Vecka 4</b>	1 750 mg	125 ml/timme	
<b>Efterföljande veckor*</b>	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**

<b>Kroppsvikt på mindre än 80 kg</b>			
<b>Vecka</b>	<b>Dos (per 250 ml påse)</b>	<b>Initial infusionshastighet</b>	<b>Efterföljande infusionshastighet<sup>‡</sup></b>
<b>Vecka 1 (delad infusion)</b>			
Vecka 1 dag 1	350 mg	50 ml/timme	75 ml/timme
Vecka 1 dag 2	700 mg	50 ml/timme	75 ml/timme
<b>Vecka 2</b>	1 050 mg	85 ml/timme	
<b>Efterföljande veckor*</b>	1 050 mg	125 ml/timme	
<b>Kroppsvikt på 80 kg eller mer</b>			
<b>Vecka</b>	<b>Dos (per 250 ml påse)</b>	<b>Initial infusionshastighet</b>	<b>Efterföljande infusionshastighet<sup>‡</sup></b>
<b>Vecka 1 (delad infusion)</b>			
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
<b>Vecka 2</b>	1 400 mg	65 ml/timme	
<b>Vecka 3</b>	1 400 mg	85 ml/timme	
<b>Efterföljande veckor*</b>	1 400 mg	125 ml/timme	

\* Efter vecka 5 doseras patienter varannan vecka.

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

### 4.3 Kontraindikationer

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Spårbarhet

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

#### Infusionsrelaterade reaktioner

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

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

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

#### Interstitiell lungsjukdom

Interstitiell lungsjukdom (ILD) eller ILD-liknande biverkningar (t.ex. pneumonit) har rapporterats hos patienter behandlade med amivantamab, inklusive händelser med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende symptom som tyder på ILD/pneumonit (t.ex. andnöd, hosta, feber). Om symptom uppträder ska behandlingen med Rybrevant avbrytas i väntan på utredning av dessa symptom. Misstänkt ILD eller ILD-liknande biverkningar ska utvärderas och lämplig behandling ska påbörjas efter behov. Rybrevant ska sättas ut permanent hos patienter med bekräftad ILD eller ILD-liknande biverkningar (se avsnitt 4.2).

### 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 om att begränsa sin exponering för sol under behandling och i 2 månader efter behandling med Rybrevant. Skyddande kläder och användning av solskyddsmedel som skyddar mot både UVA och UVB rekommenderas. Alkoholfri mjukgörande kräm rekommenderas för torra hudområden. 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 på 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).

Fall av 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).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga studier avseende läkemedelsinteraktioner har utförts. Som monoklonal IgG1-antikropp är det osannolikt att renal utsöndring och hepatisk enzymmedierad metabolism av intakt amivantamab är



stora elimineringsvägar. Därför förväntas inte variationer i läkemedelsmetaboliserande enzymer påverka elimineringen av amivantamab. På grund av den höga affiniteten till en unik epitop på EGFR respektive MET, förutses inte amivantamab förändra läkemedelsmetaboliserande enzymer.

#### Vacciner

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertila kvinnor/Preventivmetod

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

#### Graviditet

Eventuella risker med amivantamab under graviditet kan inte bedömas, eftersom data från människa saknas och inga reproduktionsstudier på djur har utförts. Administrering av EGFR- och MET-hämmande molekyler till dräktiga djur resulterade i en ökad incidens av försämrade embryofetal utveckling, embryodödighet 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 bröstmjölks. Det är känt att humana IgG-antikroppar utsöndras i bröstmjölks 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, synrubbingar). Om patienter upplever behandlingsrelaterade symtom som påverkar koncentrations- och reaktionsförmågan, inklusive synrelaterade biverkningar, bör de inte framföra fordon eller använda maskiner förrän symtomen försvunnit.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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, < 1/100); 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**

Organsystem Biverkning	Frekvenskategori	Alla grader (%)	Grad 3-4 (%)
<b>Metabolism och nutrition</b>			
Hypoalbuminemi* (se avsnitt 5.1)	Mycket vanliga	31	2 <sup>†</sup>
Minskad aptit		16	0,5 <sup>†</sup>
Hypokalcemi		10	0,3 <sup>†</sup>
Hypokalemi	Vanliga	9	2
Hypomagnesemi		8	0
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			
Yrsel*	Mycket vanliga	13	0,3 <sup>†</sup>
<b>Ögon</b>			
Synrubbingar*	Vanliga	3	0
Tillväxt av ögonfransar*		1	0
Andra ögonsjukdomar*		6	0
Keratit	Mindre vanliga	0,5	0
Uveit		0,3	0
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			
Interstitiell lungsjukdom*	Vanliga	3	0,5 <sup>†</sup>
<b>Magtarmkanalen</b>			
Diarré	Mycket vanliga	11	2 <sup>†</sup>
Stomatit*		24	0,5 <sup>†</sup>
Illamående		23	0,5 <sup>†</sup>
Förstoppning		23	0
Kräkningar		12	0,5 <sup>†</sup>
Buksmärta*	Vanliga	9	0,8 <sup>†</sup>
Hemorroider		3,7	0
<b>Lever och gallvägar</b>			
Ökat alaninaminotransferas	Mycket vanliga	15	2
Ökat aspartataminotransferas		13	1
Ökat alkaliskt fosfat i blodet		12	0,5 <sup>†</sup>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			
Utslag*	Mycket vanliga	76	3 <sup>†</sup>
Nageltoxicitet*		47	2 <sup>†</sup>
Torr hud*		19	0
Klåda		18	0
Toxisk epidermal nekrolis	Mindre vanliga	0,3	0,3 <sup>†</sup>
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			
Myalgi	Mycket vanliga	11	0,3 <sup>†</sup>

<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			
Ödem*	Mycket vanliga	26	0,8 <sup>†</sup>
Trötthet*		26	0,8 <sup>†</sup>
Pyrexia		11	0
<b>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>			
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 hudutslag (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 (%)
<b>Blod- och lymfsystemet</b>			
Neutropeni	Mycket vanliga	57	39
Trombocytopeni		40	12
<b>Metabolism och nutrition</b>			
Minskad aptit	Mycket vanliga	33	1,3
Hypoalbuminemi*		32	3,7
Hypokalemi		20	6,6
Hypomagnesemi		13	1,3
Hypokalcemi		12	1,0
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			
Yrsel*	Vanliga	10	0,3
<b>Blodkärl</b>			
Venös tromboembolism*	Mycket vanliga	14	3,0

<b>Ögon</b>			
Andra ögonsjukdomar*	Vanliga	7,3	0
Nedsatt synförmåga*		3,0	0
Växande ögonfransar	Ovanliga	0,3	0
Keratit		0,3	0
Uveit		0,3	0
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			
Interstitiell lungsjukdom*	Vanliga	2,3	1,7
<b>Magtarmkanalen</b>			
Illamående	Mycket vanliga	43	1,0
Förstoppning		40	0,3
Stomatit*		39	3,0
Kräkningar		22	2,0
Diarré		19	2,3
Buksmäta*	Vanliga	11	0,3
Hemorroider		9,3	0,7
<b>Lever och gallvägar</b>			
Ökat alaninaminotransferas	Mycket vanliga	26	4,3
Ökat aspartataminotransferas		23	0,7
Ökat alkaliskt fosfat i blodet	Vanliga	10	0,3
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			
Utslag*	Mycket vanliga	83	14
Nageltoxicitet*		53	4,3
Torr hud*		16	0
Klåda		10	0
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			
Myalgi	Vanliga	5,0	0,7
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			
Trötthet*	Mycket vanliga	43	4,7
Ödem*		40	1,3
Pyrexia		14	0
<b>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>			
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 ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 9: Biverkningar hos patienter som fått amivantamab i kombination med lazertinib**

OrgansystemklassBiverkning	Frekvenskategori	Alla grader (%)	Grad 3–4 (%)
<b>Metabolism och nutrition</b>			
Hypoalbuminemi*	Mycket vanliga	48	5
Minskad aptit		24	1,0
Hypokalcemi		21	2,1
Hypokalemi		14	3,1
Hypomagnesemi	Vanliga	5,0	0
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			
Parestesi*‡	Mycket vanliga	34	1,7
Yrsel*		13	0
<b>Blodkärl</b>			
Venös tromboembolism*	Mycket vanliga	37	11
<b>Ögon</b>			
Andra ögonsjukdomar*	Mycket vanliga	21	0,5
Synnedstättning*	Vanliga	4,5	0
Keratit		2,6	0,5
Tillväxt av ögonfransar*		1,9	0
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			
Interstitiell lungsjukdom/Pneumonitit*	Vanliga	3,1	1,2
<b>Magtarmkanalen</b>			
Stomatit*	Mycket vanliga	43	2,4
Diarré		29	2,1
Förstoppning		29	0
Illamående		21	1,2
Kräkningar		12	0,5
Magsmärtor*		11	0
Hemorroider	Vanliga	10	0,2
<b>Lever och gallvägar</b>			
Levertoxicitet†	Mycket vanliga	47	9
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			
Utslag*	Mycket vanliga	89	27
Nageltoxicitet*		71	11
Torr hud*		26	1,0
Klåda		24	0,5
Hand-fotsyndrom (palmoplantar erytrodysestesi)	Vanliga	6	0,2
Urtikaria		1,2	0
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			
Muskelspasmer	Mycket vanliga	17	0,5
Myalgi		13	0,7
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			
Ödem*	Mycket vanliga	47	2,9
Trötthet*		32	3,8
Feber		12	0

<b>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>			
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 fosfat 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  $\geq 65$  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.

## 4.9 Överdoser

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 antikropps-konjugat, 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 vanligaste EGFR-mutationerna (exon 19-deletion eller substitutionsmutation L858R i exon 21), som identifierats med lokala tester. Prover på tumörvävnad (94 %) och/eller plasma (6 %) för alla patienter testades lokalt för att fastställa mutationsstatus i EGFR-genen (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 sjukdomskaraktäristika vid *baseline* var balanserade mellan behandlingsarmarna. Medianåldern var 63 år (intervall: 25–88) med 45 % av patienterna  $\geq 65$  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 rökst; 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 % CI: 0,61, 0,96;  $p=0,0185$ ). Detta var inte statistiskt signifikant jämfört med en 2-sidig signifikansnivå på 0,00001.

**Tabell 10: Effekresultat i MARIPOSA**

	<b>Rybrevant + lazertinib (N=429)</b>	<b>Osimertinib (N=429)</b>
<b>Progressionsfri överlevnad (PFS)<sup>a</sup></b>		
Antal händelser	192 (45 %)	252 (59 %)
Median, månader (95 % CI)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
HR (95 % CI); p-värde	0,70 (0,58; 0,85); $p=0,0002$	
<b>Total överlevnad (OS)</b>		
Antal händelser	142 (33 %)	177 (41 %)
Median, månader (95 % CI)	NE (NE; NE)	37,3 (32,5; NE)
HR (95 % CI); p-värde <sup>b</sup>	0,77 (0,61; 0,96); $p=0,0185$	
<b>Objektiv svarsfrekvens (ORR)<sup>a,c</sup></b>		
ORR % (95 % CI)	80 % (76 %; 84 %)	77 % (72 %; 81 %)
<b>Svarets varaktighet (DOR)<sup>a,c</sup></b>		
Median, månader (95 % CI)	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

BICR = blindad oberoende central granskning; CI = konfidensintervall; NE = kan inte uppskattas.

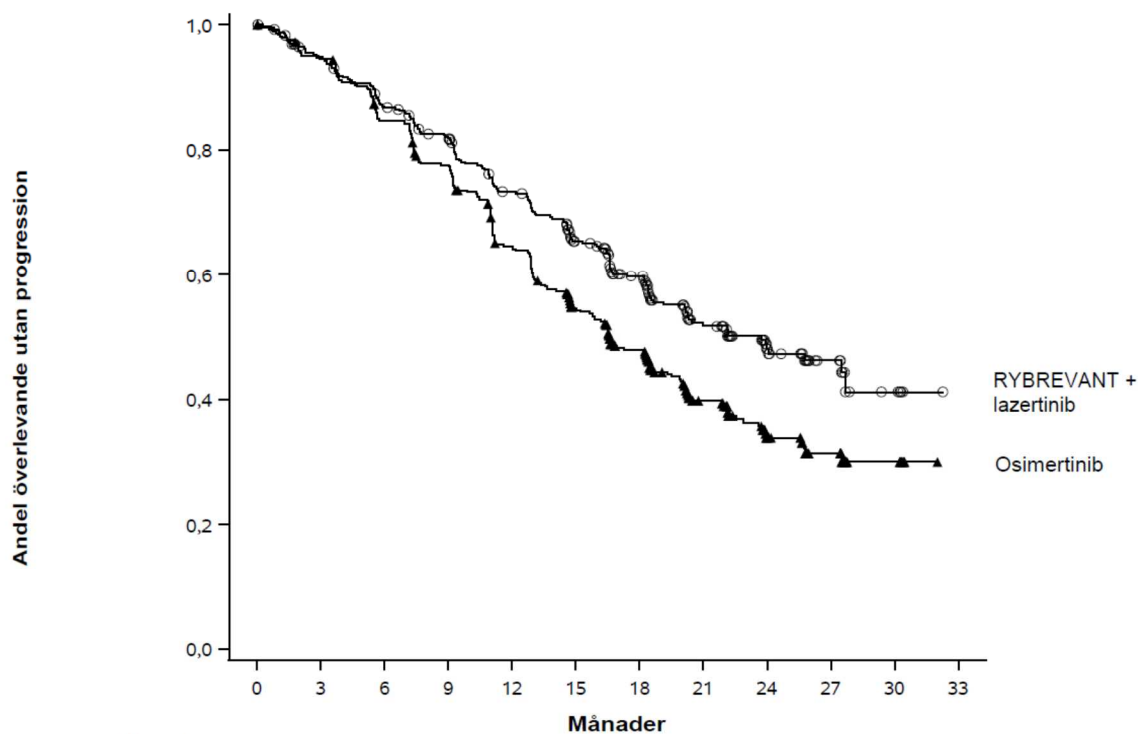
PFS-resultaten är från datainsamling 11 augusti 2023 med mediantid för uppföljning 22,0 månader. OS-, DOR- och ORR-resultat är från datainsamling 13 maj 2024 med mediantid för uppföljning 31,3 månader.

<sup>a</sup> BICR enligt RECIST v1.1.

<sup>b</sup> P-värdet jämförs med en tvåsidig signifikansnivå på 0,00001. OS-resultaten är således inte statistiskt signifikanta enligt den senaste interimanalysen.

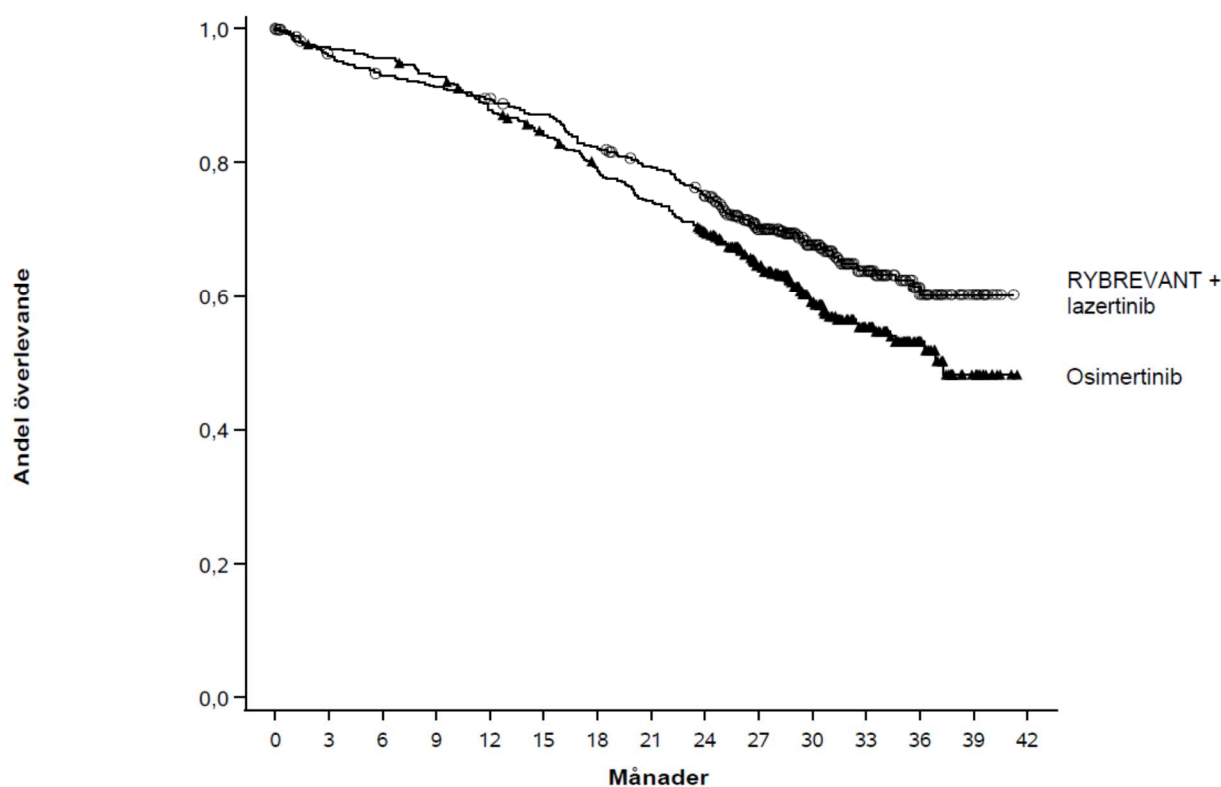
<sup>c</sup> Baserat på bekräftad responderer.

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



Antal med risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
RYBREVANT + lazertinib		429	391	357	332	291	244	194	106	60	33	8	0
Osimertinib		429	404	358	325	266	205	160	90	48	28	10	0

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



Antal med risk	
RYBREVANT + lazertinib	429 404 390 383 375 363 343 327 307 245 173 112 51 15 0
Osimertinib	429 416 409 396 373 353 331 310 285 224 145 91 45 13 0

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. I enlighet med protokollet 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)
<b>Intrakraniell tumörresponsbedömning</b>		
Intrakraniell ORR (CR+PR), % (95 % CI)	77 % (70 %; 83 %)	77 % (70 %; 82 %)
Komplett svar	63 %	59 %
<b>Intrakraniell DOR</b>		
Antal respondenter	139	144
Median, månader (95 % CI)	NE (21,4; NE)	24,4 (22,1; 31,2)

CI = konfidensintervall

NE = kan inte uppskattas

Intrakraniella ORR- och DOR-resultat är från datagränsvärde 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 substitutionsmutation 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 administrerades intravenöst med 500 mg/m<sup>2</sup> en gång var tredje vecka tills sjukdomsprogression 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 rök; 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 pemetrexed, med en HR på 0,48 (95 % CI: 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 % CI: 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**

	<b>Rybrevant+ karboplatin+ pemetrexed (N = 131)</b>	<b>karboplatin+ pemetrexed (N = 263)</b>
<b>Progressionsfri överlevnad (PFS)<sup>a</sup></b>		
Antal händelser (%)	74 (57)	171 (65)
Median, månader (95 % CI)	6,3 (5,6; 8,4)	4,2 (4,0; 4,4)
HR (95 % CI); p-värde	0,48 (0,36; 0,64); p < 0,0001	
<b>Total överlevnad (OS)</b>		
Antal händelser (%)	65 (50)	143 (54)
Median, månader (95 % CI)	17,7 (16,0; 22,4)	15,3 (13,7; 16,8)
HR (95 % CI); p-värde <sup>b</sup>	0,73 (0,54; 0,99); p = 0,0386	
<b>Objektiv svarsfrekvens<sup>a</sup></b>		
ORR, % (95 % CI)	64 % (55 %; 72 %)	36 % (30 %; 42 %)
Odds-kvot (95% CI); p-värde	3,10 (2,00; 4,80); p < 0,0001	
<b>Svarets varaktighet (DOR)<sup>a</sup></b>		
Median (95 % CI), månader	6,90 (5,52; NE)	5,55 (4,17; 9,56)
Patienter med DOR ≥ 6 månader	31,9 %	20,0 %

CI = konfidensintervall

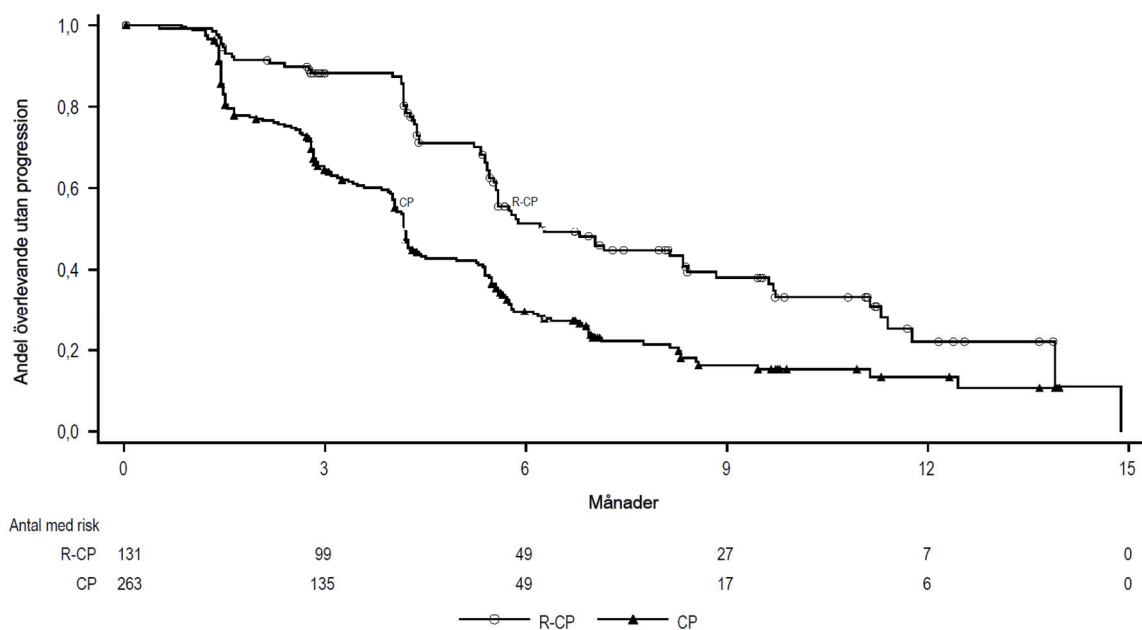
NE = kan inte uppskattas

PFS- 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.

<sup>a</sup> Hämtad från BICR

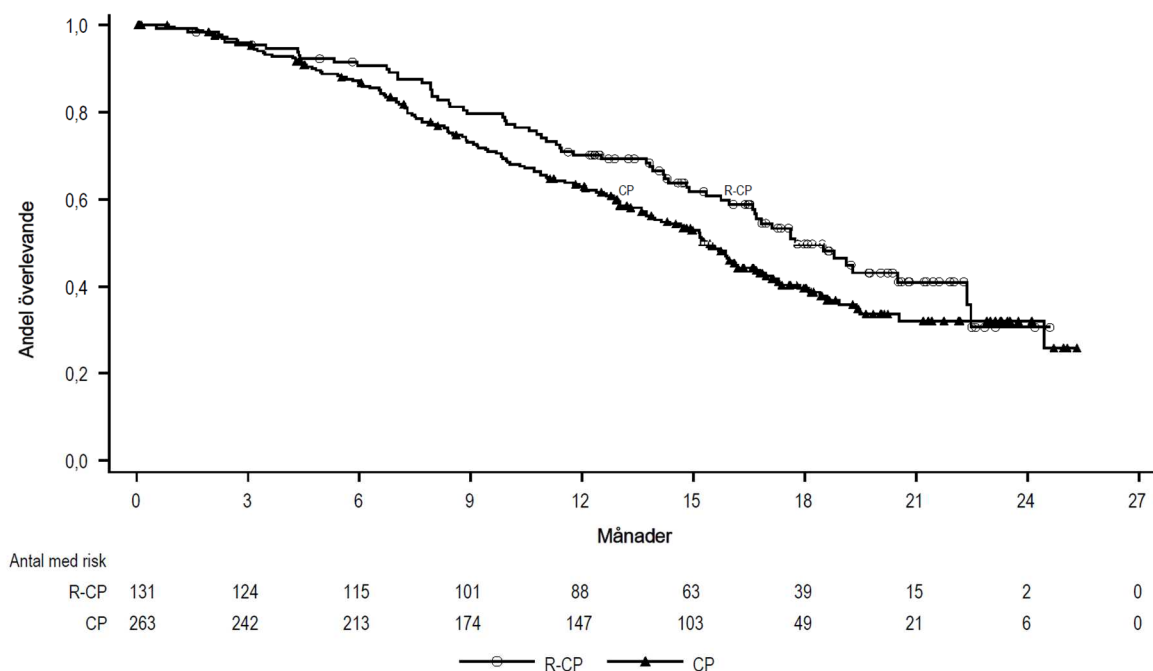
<sup>b</sup> P-värdet jämförs med en 2-sidig signifikansnivå på 0,0142. OS-resultaten är således inte signifikanta från och med den andra interimanalysen.

**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 % CI (0,51; 4,50), och intrakraniell DOR (13,3 månader; 95% CI (1,4; NE) i armen med Rybrevant-CP jämfört med 2,2 månader; 95% CI (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/m<sup>2</sup> 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  $\geq$  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 effektsresultatet för PAPILLON var progressionsfri överlevnad (PFS), utvärderat enligt BICR. Medianuppföljningen var 14,9 månader (intervall: 0,3 till 27,0).

Effektsresultaten är sammanfattade i tabell 13.

**Tabell 13: Effektsresultat i PAPILLON**

	<b>Rybrevant+ karboplatin+ pemetrexed (N = 153)</b>	<b>Karboplatin+ pemetrexed (N = 155)</b>
<b>Progressionsfri överlevnad (PFS)<sup>a</sup></b>		
Antal händelser	84 (55 %)	132 (85 %)
Median, månader (95 % CI)	11,4 (9,8; 13,7)	6,7 (5,6; 7,3)
HR (95 % CI); p-värde	0,395 (0,29; 0,52); p < 0,0001	
<b>Objektiv svarsfrekvens<sup>a, b</sup></b>		
ORR, % (95 % CI)	73 % (65 %; 80 %)	47 % (39 %; 56 %)
Oddsquot (95 % CI); p-värde	3,0 (1,8; 4,8); p < 0,0001	
Komplett svar	3,9 %	0,7 %
Partiellt svar	69 %	47 %
<b>Total överlevnad (OS)<sup>c</sup></b>		
Antal händelser	40	52
Median OS, månader (95 % CI)	NE (28,3; NE)	28,6 (24,4; NE)
HR (95 % CI); p-värde	0,756 (0,50; 1,14); p = 0,1825	

CI = konfidensintervall

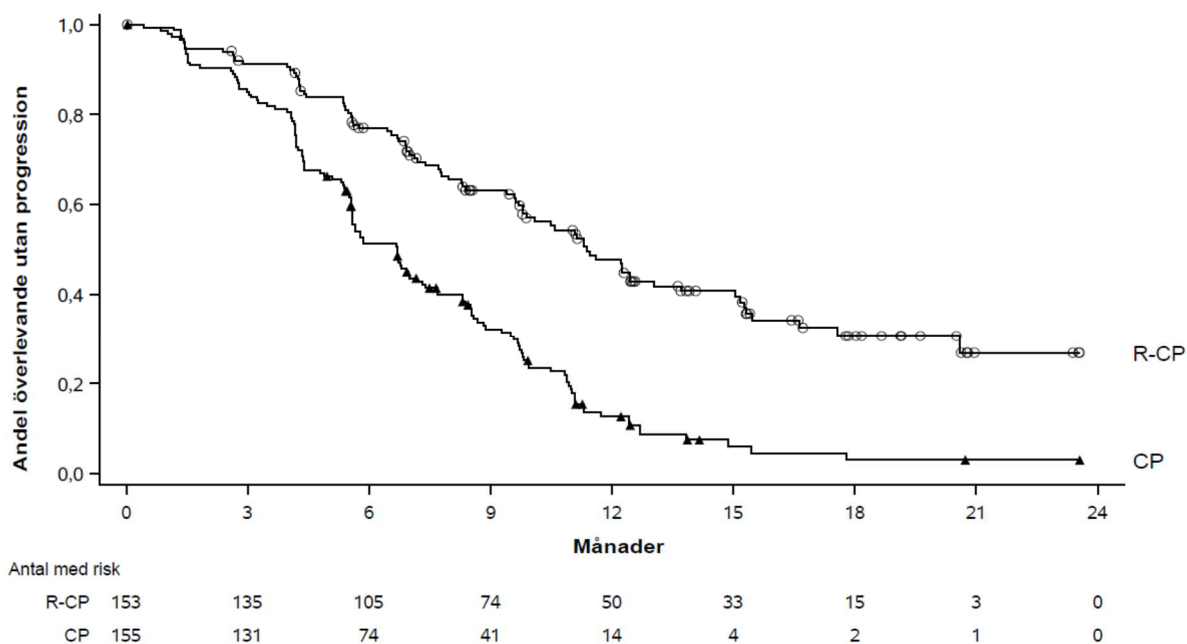
NE = kan inte uppskattas

<sup>a</sup> Blindad oberoende central granskning enligt RECIST v1.1

<sup>b</sup> Baserat på Kaplan Meier-skattning.

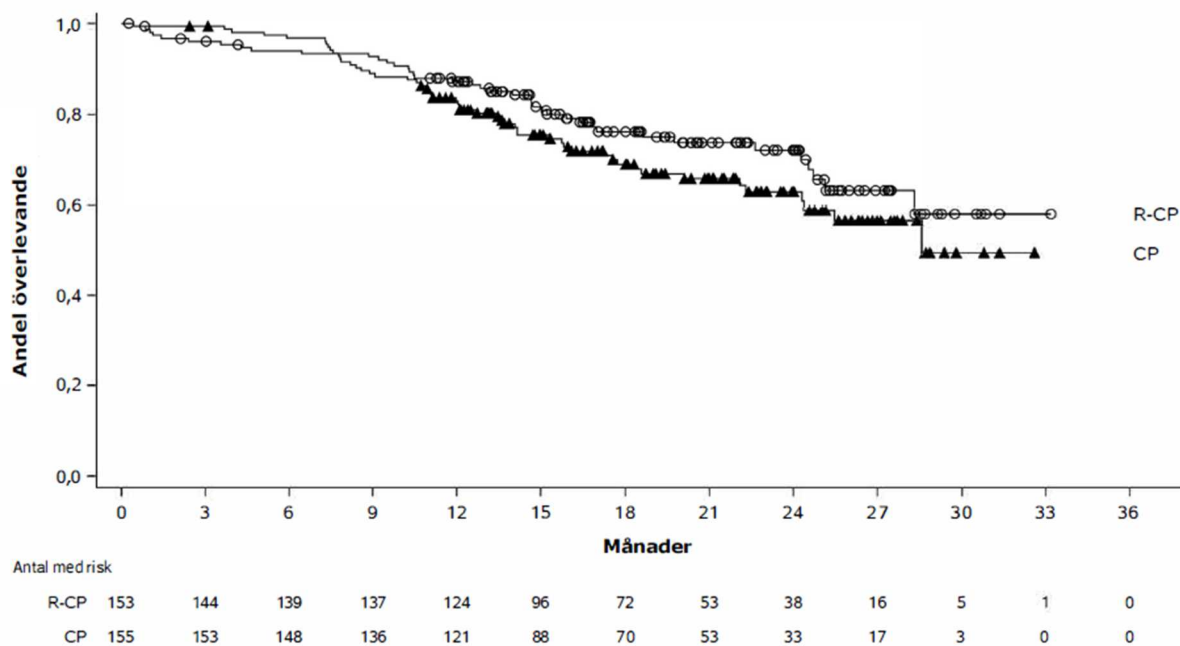
<sup>c</sup> Baserat på resultaten av ett uppdaterad OS med en medianuppföljning på 20,9 månader. OS-analysen justerades inte för de potentiellt störande effekterna av behandlingsbyte (78 [50,3 %] patienter i karboplatin + pemetrexed-armen som fick efterföljande monoterapibehandling med Rybrevant).

**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 NGS (*next generation sequencing*) hos 46 % av patienterna och/eller polymeraskedjereaktion (PCR) hos 41 % av patienterna; för 4 % av patienterna var testmetoderna inte specificerade. Patienter med obehandlade hjärnmetastaser eller en anamnes påILD 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: Effekresultat i CHRYSALIS**

	<b>Prövarens bedömning (N = 114)</b>
<b>Total svarsfrekvens<sup>a, b</sup> (95 % CI)</b>	37 % (28 % 46 %)
Komplett svar	0 %
Partiellt svar	37 %
<b>Svarets varaktighet</b>	
Median <sup>c</sup> (95 % CI), månader	12,5 (6,5; 16,1)
Patienter med DOR ≥ 6 månader	64 %

CI = Konfidensintervall

<sup>a</sup> Bekräftat svar

<sup>b</sup> 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 %.

<sup>c</sup> 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.

### Pediatrik population

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Baserat på data för monoterapi med Rybrevant, ökar arean under plasmakoncentrationskurvan ( $AUC_{1 \text{ vecka}}$ ) för amivantamab proportionellt över ett dosintervall från 350 mg till 1 750 mg.

Baserat på simuleringar från den populationsfarmakokinetiska modellen var  $AUC_{1 \text{ vecka}}$  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 ( $60 \leq$  kreatininclearance [CrCl] < 90 ml/min), måttligt ( $29 \leq$  CrCl < 60 ml/min) eller kraftigt ( $15 \leq$  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  $\leq$  ULN och AST > ULN) eller (ULN < totalt bilirubin  $\leq$  1,5 x ULN)] eller måttlig ( $1,5 \times$  ULN < totalt bilirubin  $\leq$  3 x ULN och något AST) leverfunktionsnedsättning. 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.

#### Pediatrik population

Farmakokinetiken för Rybrevant hos barn har inte undersökts.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse 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 – hepatocytillväxtfaktor (HGF), embryonalt dödlig på grund av allvarliga defekter i placentans utveckling, och foster uppvisade defekter i muskelutvecklingen i flera organ. Humant IgG1 är känt för att passera placentan, och därför har amivantamab potential att överföras från modern till fostret under dess utveckling.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

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

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

#### Oöppnad injektionsflaska

3 år

#### Efter spädning

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

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

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

För förvaringsanvisningar efter spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Förbered lösningen för intravenös infusion med aseptisk teknik enligt följande:

### Beredning

- Bestäm dosen som krävs 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 spädningvätska från infusionspåsen för varje injektionsflaska). Infusionspåsar måste vara tillverkade av polyvinylklorid (PVC), polypropylen (PP), polyeten (PE) eller polyolefinblandning (PP+PE).
- Dra upp 7 ml Rybrevant från varje injektionsflaska och tillsätt i infusionspåsen. Varje injektionsflaska innehåller en 0,5 ml överfyllning för att säkerställa tillräcklig extraherbar volym. Den slutliga volymen i infusionspåsen ska vara 250 ml. Kassera all oanvänd substans som finns kvar i injektionsflaskan.
- Vänd försiktigt infusionspåsen för att blanda lösningen. Skaka inte.
- Inspektera visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Använd inte om missfärgning eller synliga partiklar observeras.

### Administrering

- Administrera den utspädda lösningen genom intravenös infusion med hjälp av ett infusionsset utrustat med en flödesregulator och ett in-line, sterilt, icke-pyrogent, lågproteinbindande polyetersulfonfilter (PES) (porstorlek 0,22 eller 0,2 mikrometer). Administreringssetet måste vara tillverkade av antingen polyuretan (PU), polybutadien (PBD), PVC, PP eller PE.
- Administreringssetet 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. 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>.

## **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 tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

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

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i 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. LÄKEMEDELETS NAMN**

Rybrewant 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning  
amivantamab

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

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

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

koncentrat till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För intravenös användning efter spädning.  
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Får ej skakas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/21/1594/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Rybrevant 350 mg sterilt koncentrat  
amivantamab  
i.v.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

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

7 ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### Rybrevant 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning amivantamab

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

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

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

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

#### 1. Vad Rybrevant är och vad det används för

##### Vad Rybrevant är

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

##### Vad Rybrevant används för

Rybrevant används hos vuxna med en typ av lungcancer som kallas icke-småcellig lungcancer. Det används när canceren har spridit sig till andra delar i din kropp och har genomgått vissa förändringar 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 kemoterapin 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 bröstmjolk. Rådfråga din läkare innan du får detta läkemedel. Du och läkaren kommer att besluta om fördelen med amning är större än risken för ditt barn.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

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

### **Rybrevant innehåller natrium**

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

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

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

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

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

### Andra 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
- muskelsmärter
- kräkningar
- feber
- magsmärter

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

- hemorrojder
- rodnad, svullnad, fjällande hud eller ömhet, främst på händer eller fötter (palmar-plantar erytrodysese)
- 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
- stor trötthetskänsla
- sår i munnen
- förstoppning eller diarré
- minskad aptit
- ökade nivåer av leverenzymet ”alaninaminotransferas” (ALAT) i blodet, ett eventuellt tecken på leversjukdom
- ökade nivåer av enzymet ”aspartataminotransferas” (ASAT) i blodet, ett eventuellt tecken på leversjukdom
- yrsel
- ökade nivåer av enzymet alkaliskt fosfat 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 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](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Rybrevant ska förvaras**

Rybrevant kommer att förvaras på sjukhuset eller kliniken.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

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

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

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

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

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

#### Norge

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

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Denna bipacksedel ändrades senast.**

**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:**

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). Infusionspåsar måste vara tillverkade av polyvinylklorid (PVC), polypropylen (PP), polyeten (PE) eller polyolefinblandning (PP+PE).
- Dra upp 7 ml Rybrevant från varje injektionsflaska och tillsätt i infusionspåsen. Varje injektionsflaska innehåller en 0,5 ml överfyllning för att säkerställa tillräcklig extraherbar volym. Den slutliga volymen i infusionspåsen ska vara 250 ml. Kassera all oanvänd substans som finns kvar i injektionsflaskan.
- Vänd försiktigt infusionspåsen för att blanda lösningen. Skaka inte.
- Inspektera visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Använd inte om missfärgning eller synliga partiklar observeras.

#### Administrering

- Administrera den utspädda lösningen genom intravenös infusion med hjälp av ett infusionsset utrustat med en flödesregulator och ett in-line, sterilt, icke-pyrogent, lågproteinbindande polyetersulfonfilter (PES) (porstorlek 0,22 eller 0,2 mikrometer). Administreringssetet måste vara tillverkade av antingen polyuretan (PU), polybutadien (PBD), PVC, PP eller PE.
- Administreringssetet 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.