

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rybrevant 350 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rybrevant som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) med aktiverende epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR) Exon 20-insertionsmutationer, efter svigt af platinbaseret behandling.

4.2 Dosering og administration

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

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

Inden indledning af Rybrevant-behandling skal positivitetsstatus for EGFR Exon 20-insertionsmutation fastlægges vha. en valideret testmetode (se pkt. 5.1).

Dosering

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

Den anbefalede dosis af Rybrevant er anført i tabel 1, og doseringsplanen er anført i tabel 2 (se "Infusionshastigheder" nedenfor).

Tabel 1: Anbefalet dosis af Rybrevant

Patientens kropsvægt (ved <i>baseline</i> *)	Anbefalet dosis	Antal hætteglas
Under 80 kg	1 050 mg	3
Over eller lig med 80 kg	1 400 mg	4

* Dosisjustering er ikke nødvendig ved senere ændring i kropsvægt

Tabel 2: Doseringsplan for Rybrevant

Uger	Plan
Uge 1 til 4	Ugentligt (i alt 4 doser)
Uge 5 og derefter	Hver 2. uge fra og med uge 5

Behandlingsvarighed

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

Glemt dosis

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

Dosisjustering

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

Tabel 3: Anbefalede dosisreduktioner ved bivirkninger

Kropsvægt (ved <i>baseline</i>)	Indledende dosis	Dosis efter 1. afbrydelse pga. bivirkning	Dosis efter 2. afbrydelse pga. bivirkning	3. afbrydelse pga. bivirkning
Under 80 kg	1 050 mg	700 mg	350 mg	Seponer Rybrevant
Over eller lig med 80 kg	1 400 mg	1 050 mg	700 mg	

Infusionsrelaterede reaktioner

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

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

Hud- og neglreaktioner

Hvis patienten udvikler en hud- eller neglreaktion af grad 2, bør der iværksættes understøttende behandling. Hvis der ikke er nogen forbedring efter 2 uger, bør det overvejes at reducere dosis (se tabel 3). Hvis patienten udvikler en hud- eller neglreaktion af grad 3, skal der iværksættes understøttende behandling, og afbrydelse af behandlingen med Rybrevant bør overvejes, indtil bivirkningen forbedres. Når hud- eller neglreaktionen er reduceret til \leq grad 2, bør behandling med Rybrevant genoptages ved en reduceret dosis. Hvis patienten udvikler hudreaktioner af grad 4, skal Rybrevant seponeres permanent (se pkt. 4.4).

Interstitiel lungesygdom

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

Anbefalede samtidige lægemidler

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

Tabel 4: Doseringsplan for præmedicinering

Præmedicinering	Dosis	Administrationsvej	Anbefalet doseringsvindue inden administration af Rybrevant
Antihistamin*	Diphenhydramin (25 til 50 mg) eller tilsvarende	Intravenøst	15 til 30 minutter
		Oralt	30 til 60 minutter
Antipyretika*	Paracetamol/acetaminofen (650 til 1 000 mg)	Intravenøst	15 til 30 minutter
		Oralt	30 til 60 minutter
Glukokortikoid‡	Dexamethason (10 mg) eller methylprednisolon (40 mg) eller tilsvarende	Intravenøst	45 til 60 minutter

* Påkrævet uanset dosis.

‡ Påkrævet ved den første dosis (uge 1, dag 1 og 2); valgfrit ved efterfølgende doser.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

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

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Administration

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

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

Infusionshastigheder

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

Tabel 5: Infusionshastigheder ved administration af Rybrevant

1 050 mg-dosis			
Uge	Dosis (pr. 250 ml-pose)	Indledende infusionshastighed	Efterfølgende infusionshastighed [‡]
Uge 1 (opdelt dosis-infusion)			
Uge 1 dag 1	350 mg	50 ml/t	75 ml/t
Uge 1 dag 2	700 mg	50 ml/t	75 ml/t
Uge 2	1 050 mg	85 ml/t	
Efterfølgende uger*	1 050 mg	125 ml/t	
1 400 mg-dosis			
Uge	Dosis (pr. 250 ml-pose)	Indledende infusionshastighed	Efterfølgende infusionshastighed [‡]
Uge 1 (opdelt dosis-infusion)			
Uge 1 dag 1	350 mg	50 ml/t	75 ml/t
Uge 1 dag 2	1 050 mg	35 ml/t	50 ml/t
Uge 2	1 400 mg	65 ml/t	
Uge 3	1 400 mg	85 ml/t	
Efterfølgende uger*	1 400 mg	125 ml/t	

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Infusionsrelaterede reaktioner

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

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

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

Interstitiel lungesygdom

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

Hud- og neglereaktioner

Udslæt (herunder akneiform dermatitis), pruritus og tør hud forekom hos patienter, der fik behandling med amivantamab (se pkt. 4.8). Patienterne skal informeres om at begrænse eksponering for sol under og i 2 måneder efter behandlingen med Rybrevant. Det tilrådes at anvende beskyttende beklædning og bredspektret UVA/UVB-solcreme. Det anbefales at bruge en blødgørende creme uden alkohol på tørre områder af huden. Hvis der udvikles hudreaktioner, skal der administreres topikale kortikosteroider og topikale og/eller orale antibiotika. Ved hændelser af grad 3 eller hændelser af grad 2, som tolereres dårligt, bør der også administreres systemiske antibiotika og orale steroider. Patienter, som får svært udslæt med et atypisk udseende eller en atypisk fordeling, eller som ikke bedres inden for 2 uger, skal straks henvises til en dermatolog. På baggrund af alvorsgraden skal dosis af Rybrevant reduceres, midlertidigt afbrydes eller seponeres permanent (se pkt. 4.2).

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

Øjenlidelser

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

Natriumindhold

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Vacciner

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception

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

Graviditet

Der er ingen data fra mennesker til vurdering af risikoen ved anvendelse af amivantamab under graviditeten. Der er ikke udført dyreforsøg vedrørende reproduktion til belysning af eventuelle lægemiddelrelaterede risici. Administration af EGFR- og MET-hæmmermolekyler til drægtige dyr medførte en øget forekomst af embryoføtal udviklingshæmning, embryoletalitet og abort.

Amivantamab kan således ud fra stoffets virkningsmekanisme og fund i dyremodeller muligvis skade fosteret, hvis det administreres til en gravid kvinde. Amivantamab bør ikke gives under graviditeten, medmindre det anses, at fordelene ved at behandle kvinden opvejer de potentielle risici for fosteret. Hvis patienten bliver gravid, mens hun tager dette lægemiddel, bør hun informeres om den potentielle risiko for fosteret (se pkt. 5.3).

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

Bivirkninger opstillet i tabelform

Tabel 6 opsummerer de bivirkninger, der forekom hos patienter, som fik amivantamab.

Dataene afspejler eksponering for amivantamab hos 380 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC efter svigt af platinbaseret kemoterapi. Patienterne fik enten 1 050 mg (patienter < 80 kg) eller 1 400 mg (patienter ≥ 80 kg) amivantamab. Den mediane eksponering for amivantamab var 4,1 måneder (interval: 0,0 til 39,7 måneder).

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

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 6: Bivirkninger hos patienter, der fik amivantamab

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

-
- * Kun grad 3-hændelser
 - a Hypoalbuminæmi: nedsat albumin i blodet, hypoalbuminæmi
 - b Svimmelhed: svimmelhed, anstrengelsessvimmelhed, vertigo
 - c Nedsat syn: sløret syn, nedsat synsskarphed, nedsat syn
 - d Øjenvippevækst: øjenvippevækst, trichomegali
 - e Andre øjenlidelser: blefaritis, konjunktival hyperæmi, irritation af cornea, tørre øjne, episkleritis, øjensygdom, kløende øjne, noninfektiv konjunktivitis, okulær hyperæmi
 - f Interstitiel lungesygd: interstitiel lungesygd, pneumonitis
 - g Stomatitis: aftøst ulcus, cheilitis, glossitis, læbesår, mundsår, slimhindeinflammation, stomatitis
 - h Abdominalmerter: abdominalt ubehag, abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, epigastrisk ubehag, gastrointestinale smerter
 - i Udslæt: akne, dermatitis, akneiform dermatitis, erytem, erythema multiforme, folliculitis, impetigo, palmoplantar erythrodysestesisyndrom, perinealt udslæt, perioral dermatitis, pustula, udslæt, erytematøst udslæt, makulært udslæt, makulopapulært udslæt, papulært udslæt, kløende udslæt, pustulært udslæt, vesikulært udslæt, huddeksfoliation, hudlæsion
 - j Negletoksicitet: indgroet negl, infektion i negleleje, neglebåndsfissur, neglesygdom, furer i neglene, onychoclasia, onycholyse, paronyki
 - k Tør hud: tør hud, eksem, asteatotisk eksem, hudfissurer, xeroderma
 - l Ødem: øjenødem, øjenlågsødem, ansigtsødem, generaliseret ødem, lokaliseret ødem, ødem, perifert ødem, periorbitalt ødem, periorbital hævelse, perifer hævelse, hævelse i ansigtet
 - m Træthed: asteni, træthed

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner

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

Interstitiel lungesygd

Interstitiel lungesygd eller ILS-lignende bivirkninger er blevet rapporteret ved anvendelse af amivantamab og ved anvendelse af andre EGFR-hæmmere. Interstitiel lungesygd eller pneumonitis blev rapporteret hos 2,6 % af patienterne. Patienter med en sygehistorie med ILS, lægemiddelinduceret ILS, strålepneumonitis, som krævede behandling med steroider, eller et hvilket som helst tegn på klinisk aktiv ILS var ekskluderet fra det kliniske studie (se pkt. 4.4).

Hud- og neglereaktioner

Udslæt (herunder akneiform dermatitis), kløe og tør hud forekom hos 76 % af de patienter, der fik behandling med amivantamab. De fleste tilfælde var grad 1 eller 2. Hændelser med udslæt af grad 3 forekom hos 3 % af patienterne. Udslæt, der førte til seponering af amivantamab, forekom hos 0,3 % af patienterne. Udslæt udvikledes sædvanligvis inden for de første 4 uger af behandlingen, og den mediane tid til debut var 14 dage. Negletoksicitet forekom hos patienter, der fik behandling med amivantamab. De fleste hændelser var grad 1 eller 2. Hændelser med negletoksicitet af grad 3 forekom hos 1,8 % af patienterne (se pkt. 4.4).

Øjenlidelser

Øjenlidelser, herunder keratitis (0,5 %), forekom hos 9 % af de patienter, der fik behandling med amivantamab. Andre rapporterede bivirkninger omfattede øjenvippevækst, nedsat syn og andre øjenlidelser. Alle hændelser var grad 1-2 (se pkt. 4.4).

Andre særlige populationer

Eldre

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

Immunogenicitet

Som med alle terapeutiske proteiner er der potentiale for immunogenicitet. I et klinisk studie med patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC, som fik behandling med amivantamab, testede 3 (0,9 %) af de 347 evaluerbare patienter positiv for anti-amivantamab-antistoffer. Der var ingen evidens for ændret farmakokinetik, virkning eller sikkerhedsprofil som følge af anti-amivantamab-antistoffer.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Der er ikke blevet fastsat en maksimal tolereret dosis i et klinisk studie, hvor patienterne fik op til 1 750 mg administreret intravenøst. Der er intet kendt specifikt antidot mod overdosering af amivantamab. I tilfælde af en overdosering bør behandlingen med Rybrevant stoppes, patienten bør overvåges for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende generelle understøttende foranstaltninger bør straks iværksættes, indtil den kliniske toksicitet er mindsket eller forsvundet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

Amivantamab er et lav-fukose, fuldt humant IgG1-baseret bispecifikt EGFR-MET-antistof med immuncelleaktiverende effekt målrettet mod tumorer med aktiverende EGFR Exon 20-insertionsmutationer. Amivantamab binder sig til EGFR's og MET's ekstracellulære domæner.

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

Farmakodynamisk virkning

Albumin

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

Klinisk virkning og sikkerhed

CHRYSLIS er et åbent multicenterstudie med flere kohorter, som blev gennemført for at vurdere Rybrevants sikkerhed og virkning hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC. Virkningen blev evalueret hos 114 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC, som havde EGFR Exon 20-insertionsmutationer, hvis sygdom var progredieret under eller efter platinbaseret kemoterapi, og som havde en median opfølgning på 12,5 måneder. Prøver af tumorvæv (93 %) og/eller plasma (10 %) blev testet lokalt hos alle patienter for at bestemme EGFR Exon 20-insertionsmutationsstatus vha. næstgenerations sekventering (NGS) hos 46 % af patienterne og/eller polymerasekædereaktion (PCR) hos 41 % af patienterne. Hos 4 % af patienterne blev testmetoden ikke specificeret. Patienter med ubehandlede hjernemetastaser eller en anamnese med ILS, der krævede

behandling med længerevarende steroider eller andre immunsuppressiva, inden for de sidste 2 år kunne ikke deltage i studiet. Rybrevant blev administreret intravenøst ved en dosis på 1 050 mg til patienter < 80 kg eller 1 400 mg til patienter ≥ 80 kg én gang om ugen i 4 uger og derefter hver 2. uge fra og med uge 5 indtil tab af klinisk fordel eller uacceptabel toksicitet. Det primære effektendepunkt var investigatorvurderet samlet responsrate (ORR), defineret som bekræftet komplet respons (CR) eller delvist respons (PR) baseret på RECIST v1.1. Desuden blev det primære endepunkt vurderet af et blindet, uafhængigt, centralt review (BICR). Sekundære effektendepunkter omfattede varighed af respons (DOR).

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

Virkningsresultaterne er opsummeret i tabel 7.

Tabel 7: Virkningsresultater i CHRYSALIS

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

CI = Konfidensinterval

^a Bekræftet respons

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

^c Baseret på Kaplan-Meier-estimat.

Antitumoraktivitet blev observeret på tværs af undersøgte mutationssubtyper.

Ældre

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

Pædiatrisk population

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

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Amivantamabs areal under kurven for koncentration/tid ($AUC_{1 \text{ uge}}$) stiger proportionalt over et dosisinterval fra 350 til 1 750 mg.

Efter administration af Rybrevant ved den anbefalede dosis og efter den anbefalede plan var middeltallet for serum-AUC_{1 uge} ca. 2,9 gange højere efter den femte dosis efter ugentlig dosering sammenlignet med den første dosis.

Steady state blev nået ca. 2 måneder inde i hver 2-ugers doseringsperiode (ved den niende infusion) ved 1 050 mg, og middeltallet for serum-AUC_{1 uge} var cirka 2,4 gange højere ved *steady state* sammenlignet med den første dosis.

Fordeling

Den geometriske middelværdi (CV%) for totalt fordelingsvolumen for amivantamab, baseret på estimater af farmakokinetiske populationsparametre, var 5,37 (21 %) 1 efter administration af den anbefalede dosis af Rybrevant.

Elimination

Amivantamab-clearance er højere ved lave doser (< 350 mg), men lineær inden for det kliniske dosisinterval. Den geometriske middelværdi (CV%) for lineær clearance blev estimeret at være 225 (25 %) ml/dag, baseret på farmakokinetiske populationsmodeller. Den geometriske middelværdi (CV%) for terminal halveringstid forbundet med lineær clearance, udledt på basis af farmakokinetiske populationsparametre, var 15,7 (26 %) dage efter administration af den anbefalede dosis af Rybrevant som monoterapi.

Særlige populationer

Eldre

Der blev ikke observeret nogen klinisk betydningsfulde forskelle i amivantamabs farmakokinetik baseret på alder (32-87 år).

Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke observeret nogen klinisk betydningsfuld effekt på amivantamabs farmakokinetik hos patienter med let ($60 \leq$ kreatininclearance [CrCl] < 90 ml/min) og moderat ($29 \leq$ CrCl < 60 ml/min) nedsat nyrefunktion. Virkningen af svært nedsat nyrefunktion ($15 \leq$ CrCl < 29 ml/min) på amivantamabs farmakokinetik er ukendt.

Nedsat leverfunktion

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

Der blev ikke observeret nogen klinisk betydningsfuld virkning på amivantamabs farmakokinetik baseret på let nedsat leverfunktion [(total bilirubin \leq ULN og ASAT > ULN) eller (ULN < total bilirubin \leq 1,5 x ULN)]. Virkningen af moderat (total bilirubin 1,5 til 3 gange ULN) og svært (total bilirubin > 3 gange ULN) nedsat leverfunktion på amivantamabs farmakokinetik er ukendt.

Pædiatrisk population

Rybrevants farmakokinetik hos pædiatriske patienter er ikke blevet undersøgt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

Karcinogenicitet og mutagenicitet

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

Reproduktionstoksikologi

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Ethylendiamintetraeddikesyre (EDTA) dinatriumsalt-dihydrat
L-Histidin
L-Histidin-hydrochloridmonohydrat
L-Methionin
Polysorbat 80 (E433)
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år

Efter fortynding

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargør opløsningen til intravenøs infusion med aseptisk teknik som følger:

Klargøring

- Bestem den nødvendige dosis (enten 1 050 mg for patienter < 80 kg eller 1 400 mg for patienter ≥ 80 kg) og det nødvendige antal Rybrevant-hætteglas ud fra patientens vægt ved *baseline* (se pkt. 4.2). Hvert hætteglas indeholder 350 mg amivantamab.
- Kontrollér, at Rybrevant-opløsningen er farveløs til svagt gul. Brug ikke opløsningen, hvis den er misfarvet eller indeholder synlige partikler.
- Træk en mængde, der svarer til mængden af Rybrevant-opløsning, der skal tilsættes, op fra 250-ml infusionsposen med enten 5 % glucoseopløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning, og kassér denne mængde (kassér 7 ml fortyndingsmiddel fra infusionsposen for hvert hætteglas). Infusionsposerne skal være fremstillet af polyvinylchlorid (PVC), polypropylen (PP), polyethylen (PE) eller en polyolefinblanding (PP+PE).
- Træk 7 ml Rybrevant op fra hvert hætteglas, og tilsæt det til infusionsposen. Hvert hætteglas indeholder 0,5 ml ekstra for at sikre et tilstrækkeligt ekstraherbart volumen. Det endelige volumen i infusionsposen skal være 250 ml. Kassér ikke anvendt indhold af hætteglasset.
- Vend forsigtigt posen på hovedet for at blande opløsningen. Må ikke omrystes.
- Kontrollér opløsningen visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Brug ikke opløsningen, hvis der ses misfarvning eller synlige partikler.

Administration

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

Bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1594/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. december 2021
Dato for seneste fornyelse: 26. september 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

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

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irland

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

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

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

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

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

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

• **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Med henblik på yderligere bekræftelse af amivantamabs virkning og sikkerhed ved behandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR Exon 20-insertionsmutationer skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af studie 61186372NSC3001, et randomiseret, ublindet fase 3-studie til sammenligning af amivantamab i kombination med carboplatin-pemetrexedbehandling versus carboplatin-pemetrexed hos patienter med fremskreden eller metastatisk NSCLC med aktiverende EGFR Exon 20-insertionsmutationer som førstevalgsbehandling.	31.03.2024

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

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

Rybre vant 350 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
amivantamab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke omrystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1594/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

Rybrevant 350 mg sterilt koncentrat
amivantamab
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

7 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Rybrevant 350 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning amivantamab

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

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Rybrevant

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

Hvad anvendes Rybrevant mod

Rybrevant anvendes til voksne med en type lungekræft, der kaldes "ikke-småcellet lungekræft". Det anvendes, når kræften har spredt sig til andre dele af kroppen og har gennemgået visse ændringer (Exon 20-insertionsmutationer) i et gen, der hedder "EGFR".

Hvordan virker Rybrevant

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

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

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

2. Det skal du vide, før du får Rybrevant

Brug ikke Rybrevant

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

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Rybrevant:

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

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

- En hvilken som helst bivirkning, mens lægemidlet gives i din blodåre.
- Pludseligt opstået vejrtrækningsbesvær, hoste eller feber, som kan tyde på lungebetændelse.
- Hudproblemer. For at reducere risikoen for hudproblemer skal du holde dig ude af solen, bære beskyttende tøj, bruge solcreme og regelmæssigt bruge fugtighedscreme på huden og neglene, mens du tager dette lægemiddel. Du skal fortsætte med at gøre dette i 2 måneder, efter at du er stoppet med behandlingen.
- Øjenproblemer. Hvis du får problemer med synet eller øjensmerter, skal du straks kontakte din læge eller sygeplejerske. Hvis du bruger kontaktlinser og får nye symptomer fra øjnene, skal du holde op med at bruge kontaktlinser og straks fortælle det til din læge.

Børn og unge

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

Brug af andre lægemidler sammen med Rybrevant

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

Prævention

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

Graviditet

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

Amning

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Rybrevant indeholder natrium

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

3. Sådan skal du få Rybrevant

Så meget vil du få

Din læge vil udregne den korrekte dosis af Rybrevant til dig. Dosen af dette lægemiddel afhænger af din kropsvægt, når du begynder behandlingen.

Den anbefalede dosis af Rybrevant er:

- 1 050 mg hvis du vejer mindre end 80 kg.
- 1 400 mg hvis du vejer 80 kg eller mere.

Sådan får du lægemidlet

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

Rybrevant gives på denne måde:

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

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

Lægemidler, du vil få under behandlingen med Rybrevant

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

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

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

Hvis du får for meget Rybrevant

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

Hvis du glemmer en aftale, hvor du skal have Rybrevant

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

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

4. Bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger

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

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

- **Tegn på en reaktion på infusionen** – for eksempel kulderystelser, åndenød, kvalme, rødmen, ubehag i brystkassen og opkastning, mens lægemidlet gives. Dette kan især forekomme ved den første dosis. Lægen vil måske give dig andre lægemidler, eller også skal infusionens hastighed sænkes eller infusionen helt stoppes.
- **Problemer med huden.** – for eksempel udslæt (herunder bumser (akne)), infektion i huden omkring neglene, tør hud, kløe, smerter og rødmen. Fortæl det til lægen, hvis dine problemer med hud eller negle bliver værre.

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

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

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

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

Andre bivirkninger

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

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

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

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

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

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Rybrevant opbevares på hospitalet eller klinikken.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

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

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

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rybrelevant indeholder:

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

Udseende og pakningsstørrelser

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

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder".

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

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

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

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

Klargør opløsningen til intravenøs infusion med aseptisk teknik som følger:

Klargøring

- Bestem den nødvendige dosis (enten 1 050 mg eller 1 400 mg) og det nødvendige antal Rybrevant-hætteglas ud fra patientens vægt ved *baseline*. Hvert hætteglas med Rybrevant indeholder 350 mg amivantamab.
- Kontrollér, at Rybrevant-opløsningen er farveløs til svagt gul. Brug ikke opløsningen, hvis den er misfarvet eller indeholder synlige partikler.
- Træk en mængde, der svarer til mængden af Rybrevant-opløsning, der skal tilsættes, op fra 250-ml infusionsposen med enten 5 % glucoseopløsning eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, og kassér denne mængde (kassér 7 ml fortyndingsmiddel fra infusionsposen for hvert hætteglas). Infusionsposerne skal være fremstillet af polyvinylchlorid (PVC), polypropylen (PP), polyethylen (PE) eller en polyolefinblanding (PP+PE).
- Træk 7 ml Rybrevant op fra hvert hætteglas, og tilsæt det til infusionsposen. Hvert hætteglas indeholder 0,5 ml ekstra for at sikre et tilstrækkeligt ekstraherbart volumen. Det endelige volumen i infusionsposen skal være 250 ml. Kassér ikke anvendt indhold af hætteglasset.
- Vend forsigtigt posen på hovedet for at blande opløsningen. Må ikke omrystes.
- Kontrollér opløsningen visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Brug ikke opløsningen, hvis der ses misfarvning eller synlige partikler.

Administration

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

Bortskaffelse

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