

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rybrevant 350 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 50 mg amivantamab.  
Ett 7 ml hetteglass inneholder 350 mg amivantamab.

Amivantamab er et helhumant immunglobulin G1 (IgG1)-basert bispesifikt antistoff som er rettet mot den epidermale vekstfaktoren (EGF) og mesenkymal-epidermal overgang (MET)-reseptorer, og produsert av en pattedyr-cellelinje (kinesisk hamster-ovarie [CHO]) ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er fargeløs til blekgul, med en pH på 5,7 og osmolalitet på ca. 310 mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Rybrevant som monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med fremskreden ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) Exon 20-innsettingsmutasjoner, etter at platinabasert behandling har mislyktes.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Rybrevant skal iverksettes og overvåkes av lege med erfaring i bruk av legemidler til kreftbehandling.

Rybrevant skal administreres av helsepersonell med tilgang til egnet medisinsk støtte for å kontrollere infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR-er) dersom de oppstår.

Før behandling med Rybrevant iverksettes, skal positiv status av EGFR Exon 20-innsettingsmutasjoner fastsettes ved bruk av en validert testmetode (se pkt. 5.1).

#### Dosering

Premedisinering skal administreres for å redusere risikoen for IRR-er med Rybrevant (se "Doseendringer" og "Anbefalte samtidige legemidler" nedenfor).

Den anbefalte dosen av Rybrevant er oppgitt i tabell 1, og doseringsplanen er oppgitt i tabell 2 (se "Infusjonshastigheter" nedenfor).

**Tabell 1: Anbefalt dose med Rybrevant**

Pasientens kroppsvekt (ved baseline*)	Anbefalt dose	Antall hetteglass
Under 80 kg	1 050 mg	3
Over eller lik 80 kg	1 400 mg	4

\* Dosejustering kreves ikke for påfølgende endringer i kroppsvekt

**Tabell 2: Doseplan for Rybrevant**

Uker	Plan
Uke 1 til 4	Ukentlig (totalt 4 doser)
Uke 5 og fremover	Hver 2. uke med oppstart i uke 5

Behandlingsvarighet

Det anbefales at pasienter behandles med Rybrevant inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Utelatt dose

Hvis en planlagt dose utelates, skal dosen administreres så snart som mulig, og doseringsplanen skal justeres tilsvarende, slik at behandlingsintervallene opprettholdes.

Doseendringer

Dosen skal midlertidig avbrytes ved bivirkninger av grad 3 eller 4, inntil bivirkningen reduseres til  $\leq$  grad 1 eller baseline. Hvis et avbrudd varer 7 dager eller mindre, skal behandlingen gjenopptas med den gjeldende dosen. Hvis et avbrudd varer lengre enn 7 dager, anbefales det å gjenoppta behandlingen med en redusert dose, som vist i tabell 3. Se også spesifikke doseendringer for spesifikke bivirkninger under tabell 3.

**Tabell 3: Anbefalte dosereduksjoner ved bivirkninger**

Kroppsvekt (ved baseline)	Innledende dose	Dose etter 1. avbrudd ved bivirkning	Dose etter 2. avbrudd ved bivirkning	3. avbrudd ved bivirkning
Under 80 kg	1 050 mg	700 mg	350 mg	Seponer Rybrevant
Over eller lik 80 kg	1 400 mg	1 050 mg	700 mg	

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonen skal avbrytes ved første tegn på infusjonsrelaterte reaksjoner. Ytterligere støttende legemidler (f.eks. ytterligere glukokortikoider, antihistamin, antipyretika og antiemetika) skal administreres som klinisk indisert (se pkt. 4.4).

- Grad 1–3 (mild–alvorlig): Når symptomene opphører, skal infusjonen gjenopptas med 50 % av den forutgående hastigheten. Hvis det ikke er andre symptomer, kan hastigheten økes i henhold til den anbefalte infusjonshastigheten (se tabell 5). Samtidige legemidler skal administreres ved neste dose (se tabell 4).
- Tilbakevendende grad 3 eller grad 4 (livstruende): Seponer Rybrevant permanent.

Reaksjoner i hud og negler

Hvis pasienten utvikler en hud- eller neglereaksjon av grad 2, bør understøttende behandling iverksettes. Hvis det ikke er noen bedring etter 2 uker, bør dosereduksjon vurderes (se tabell 3). Hvis pasienten utvikler en hud- eller neglereaksjon av grad 3, bør understøttende behandling iverksettes og midlertidig avbrudd av Rybrevant vurderes inntil bivirkningene avtar. Når hud- eller neglereaksjonen har gått tilbake til  $\leq$  grad 2, bør Rybrevant gjenopptas med redusert dose. Hvis pasienten utvikler en hudreaksjon av grad 4, skal Rybrevant seponeres permanent (se pkt. 4.4).

Interstitiell lungesykdom

Rybrevant skal utsettes ved mistenkt interstitiell lungesykdom (ILD) eller ILD-lignende bivirkninger (pneumonitt). Hvis en pasient får bekreftet ILD eller ILD-lignende bivirkninger (f.eks. pneumonitt), skal Rybrevant seponeres permanent (se pkt. 4.4).

### Anbefalte samtidige legemidler

Før infusjon (uke 1, dag 1 og 2) skal antihistaminer, antipyretika og glukokortikoider administreres for å redusere risikoen for IRR-er (se tabell 4). For påfølgende doser må antihistaminer og antipyretika administreres. Antiemetika skal administreres etter behov.

**Tabell 4: Doseringsplan for premedisinering**

<b>Premedisinering</b>	<b>Dose</b>	<b>Administrasjonsvei</b>	<b>Anbefalt doseringsvindu for administrering av Rybverant</b>
<b>Antihistamin*</b>	Difenhydramin (25 til 50 mg) eller tilsvarende	Intravenøs	15 til 30 minutter
		Oral	30 til 60 minutter
<b>Antipyretika*</b>	Paracetamol/Acetaminofen (650 til 1 000 mg)	Intravenøs	15 til 30 minutter
		Oral	30 til 60 minutter
<b>Glukokortikoid‡</b>	Deksametason (10 mg) eller metylprednisolon (40 mg) eller tilsvarende	Intravenøs	45 til 60 minutter

\* Kreves for alle doser.

‡ Kreves for innledende dose (uke 1, dag 1 og 2); valgfritt for påfølgende doser.

### Spesielle populasjoner

#### Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke amivantamab i den pediatrike populasjonen i behandling av NSCLC.

#### Eldre

Ingen dosejusteringer kreves (se pkt. 4.8, pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

#### Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført noen formelle studier av amivantamab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Basert på analyser av populasjonsfarmakokinetikk (PK) kreves ingen dosejustering for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, ettersom amivantamab ikke har blitt studert i denne pasientpopulasjonen (se pkt. 5.2). Hvis behandling igangsettes, skal pasienten overvåkes med henblikk på bivirkninger, med doseendringer i henhold til anbefalingene over.

#### Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført noen formelle studier av amivantamab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Basert på analyser av populasjonsfarmakokinetikk (PK) kreves ingen dosejustering for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, ettersom amivantamab ikke har blitt studert i denne pasientpopulasjonen (se pkt. 5.2). Hvis behandling igangsettes, skal pasienten overvåkes med henblikk på bivirkninger, med doseendringer i henhold til anbefalingene over.

#### Administrasjonsmåte

Rybverant er til intravenøs bruk. Det administreres som en intravenøs infusjon etter fortykning med steril 5 % glukoseoppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Rybverant må administreres med in-line filtrering.

For instruksjoner om fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

#### Infusjonshastigheter

Etter fortykning skal infusjonen administreres intravenøst ved de infusjonshastighetene som er angitt i tabell 5 nedenfor. På grunn av de hyppige IRR-ene ved første dose skal amivantamab infunderes via en perifer vene i uke 1 og uke 2. Infusjon via en sentral vene kan administreres de påfølgende ukene, når risikoen for IRR-er er lavere (se pkt. 6.6). Det anbefales å klargjøre den første dosen så nær opptil

administreringen som mulig, for å maksimere sannsynligheten for at infusjonen kan fullføres i tilfelle av en IRR.

**Tabell 5: Infusjonshastigheter for administrering av Rybrevant**

1 050 mg dose			
Uke	Dose (per 250 ml pose)	Innledende infusjonshastighet	Påfølgende infusjonshastighet <sup>‡</sup>
<b>Uke 1 (infundering av delt dose)</b>			
Uke 1 dag 1	350 mg	50 ml/t	75 ml/t
Uke 1 dag 2	700 mg	50 ml/t	75 ml/t
<b>Uke 2</b>	1 050 mg	85 ml/t	
<b>Påfølgende uker*</b>	1 050 mg	125 ml/t	
1 400 mg dose			
Uke	Dose (per 250 ml pose)	Innledende infusjonshastighet	Påfølgende infusjonshastighet <sup>‡</sup>
<b>Uke 1 (infundering av delt dose)</b>			
Uke 1 dag 1	350 mg	50 ml/t	75 ml/t
Uke 1 dag 2	1 050 mg	35 ml/t	50 ml/t
<b>Uke 2</b>	1 400 mg	65 ml/t	
<b>Uke 3</b>	1 400 mg	85 ml/t	
<b>Påfølgende uker*</b>	1 400 mg	125 ml/t	

\* Etter uke 5 får pasientene en dose hver 2. uke.

‡ Øk den innledende infusjonshastigheten til den påfølgende infusjonshastigheten etter 2 timer hvis det ikke er IRR-er.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner oppsto vanligvis hos pasienter behandlet med amivantamab (se pkt. 4.8).

Før den innledende infusjonen (uke 1) skal antihistaminer, antipyretika og glukokortikoider administreres for å redusere risikoen for IRR-er. For påfølgende doser skal antihistaminer og antipyretika administreres. Den innledende dosen skal administreres i delte doser i uke 1, dag 1 og 2.

Pasienter skal behandles i et miljø med egnet medisinsk støtte for å behandle IRR-er. Infusjonen skal midlertidig avbrytes ved første tegn til IRR-er av enhver alvorlighet, og legemidler etter infusjon skal administreres som klinisk indisert. Når symptomene er borte, skal infusjonen gjenopptas med 50 % av tidligere hastighet. For tilbakevendende IRR-er av grad 3 eller grad 4 skal Rybrevant seponeres permanent (se pkt. 4.2).

#### Interstitiell lungesykdom

Interstitiell lungesykdom (ILD) eller ILD-lignende bivirkninger (som lungebetennelse) er rapportert hos pasienter behandlet med amivantamab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes med henblikk på symptomer som kan indikere ILD/lungebetennelse (f.eks. dyspné, hoste, feber). Hvis symptomer utvikler seg, skal behandling med Rybrevant midlertidig avbrytes i påvente av at disse symptomene undersøkes. Mistenkt ILD eller ILD-lignende bivirkninger skal vurderes, og egnet behandling skal iverksettes etter behov. Rybrevant skal seponeres permanent hos pasienter med bekreftet ILD eller ILD-lignende bivirkninger (se pkt. 4.2).

### Reaksjoner i hud og negler

Utslett (inkludert akneiform dermatitt), pruritus og tørr hud oppsto hos pasienter behandlet med amivantamab (se pkt. 4.8). Pasienten skal få instruks om å begrense soleksponering under og i 2 måneder etter behandling med Rybverant. Beskyttende klær og bruk av bredspektret UVA/UVB-solfaktor tilrådes. Alkoholfri mykgjørende krem anbefales på tørre områder. Hvis hudreaksjoner utvikler seg, bør topikale kortikosteroider og topikale og/eller orale antibiotika administreres. For hendelser av grad 3 eller dårlig tolererte hendelser av grad 2 bør også systemisk antibiotika og orale steroider administreres. Pasienter med alvorlig utslett som har atypisk utseende eller fordeling eller manglende bedring innen 2 uker, skal straks henvises til dermatolog. Rybverant skal dosereduseres, midlertidig avbrytes eller seponeres permanent basert på alvorlighet (se pkt. 4.2).

Toksisk epidermal nekrolyse (TEN) har vært rapportert. Behandling med dette legemidlet skal seponeres hvis TEN bekreftes.

### Øyesykdommer

Øyesykdommer, inkludert keratitt, oppsto hos pasienter behandlet med amivantamab (se pkt. 4.8). Pasienter med tiltakende øyesymptomer skal straks henvises til oftalmolog, og skal avbryte bruk av kontaktlinser inntil symptomene er vurdert. For doseendringer for øyesykdommer av grad 3 eller 4, se pkt. 4.2.

### Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt". Dette legemidlet kan fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for infusjon. Dette må tas med i betraktning for pasienter som går på en kontrollert natriumdiett (se pkt. 6.6).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen legemiddelinteraksjonsstudier har blitt utført. Som et IgG1 monoklonalt antistoff er det lite trolig at utskillelse via nyrene og hepatisk enzym-mediert metabolisme av intakt amivantamab er de viktigste eliminasjonsveiene. Derfor forventes ikke variasjoner i legemiddelmetaboliserende enzymer å påvirke eliminasjonen av amivantamab. På grunn av høy affinitet til en unik epitop på EGFR og MET forutses det ikke at amivantamab vil endre legemiddelmetaboliserende enzymer.

### Vaksiner

Ingen kliniske data er tilgjengelig om sikkerheten og effekten til vaksiner hos pasienter som tar amivantamab. Unngå bruk av levende eller svekkede levende vaksiner mens pasienter tar amivantamab.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner / Prevensjon

Fertile kvinner bør bruke sikker prevensjon under og i 3 måneder etter avsluttet behandling med amivantamab.

### Graviditet

Det er ingen data for å vurdere risikoen ved bruk av amivantamab under graviditet. Det er ikke utført reproduksjonsstudier på dyr for å få informasjon om legemiddelassosiert risiko. Administrering av EGFR- og MET-hemmende molekyler hos drektige dyr viste en økt forekomst av svekket embryo-føtal utvikling, embryoletalitet og abort. Basert på denne virkningsmekanismen og funn i dyremodeller kan derfor amivantamab forårsake fosterskade når det administreres til en gravid kvinne. Amivantamab bør ikke gis under graviditet med mindre fordelene ved behandling for kvinnen vurderes å være større enn de potensielle risikoene for fosteret. Hvis pasienten blir gravid mens hun tar dette legemidlet, skal pasienten informeres om den potensielle risikoen for fosteret (se pkt. 5.3).

### Amming

Det er ukjent om amivantamab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er kjent at IgG hos mennesker skilles ut i morsmelk i de første dagene etter fødselen, og reduseres til lave konsentrasjoner kort tid etter. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes i denne korte perioden etter fødselen, selv om IgG-er trolig nedbrytes i mage-tarm-kanalen til barnet som ammes og ikke absorberes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med amivantamab skal avsluttes/avstås fra.

### Fertilitet

Det er ingen data tilgjengelig om effekten av amivantamab på fertilitet hos mennesker. Effekten på fertilitet hos hanndyr og hunndyr har ikke vært vurdert i dyrestudier.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Rybrelevant kan ha moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Se pkt. 4.8 (f.eks. svimmelhet, tretthet, nedsatt syn). Hvis pasienten opplever behandlingsrelaterte symptomer, inkludert synsrelaterte bivirkninger som påvirker evnen til å konsentrere seg og reagere, anbefales det at vedkommende ikke kjører eller bruker maskiner før bivirkningene avtar.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkninger av alle grader var utslett (76 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (67 %), negletoksisitet (47 %), hypoalbuminemi (31 %), ødem (26 %), fatigue (26 %), stomatitt (24 %), kvalme (23 %) og forstoppelse (23 %). Alvorlige bivirkninger inkluderte ILD (1,3 %), IRR (1,1 %), og utslett (1,1 %). Tre prosent av pasientene seponerte Rybrelevant på grunn av bivirkninger. De hyppigste bivirkningene som førte til seponering av behandling, var IRR (1,1 %), ILD (0,5 %) og negletoksisitet (0,5 %).

### Bivirkningstabell

Tabell 6 oppsummerer bivirkningene som oppsto hos pasienter som fikk amivantamab.

Dataene gjenspeiler eksponering for amivantamab hos 380 pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC etter at platinabasert kjemoterapi ikke virket. Pasienter fikk enten 1 050 mg (for pasienter < 80 kg) eller 1 400 mg (for pasienter ≥ 80 kg) amivantamab. Median eksponering for amivantamab var 4.1 måneder (område: 0,0 til 39,7 måneder).

Bivirkninger observert under kliniske studier er listet opp nedenfor etter frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert som følger: svært vanlige (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000); svært sjeldne (< 1/10 000); og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppe presenteres bivirkningene i rekkefølge etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 6: Bivirkninger hos pasienter som fikk amivantamab**

<b>Organklassesystem Bivirkning</b>	<b>Frekvens- kategori</b>	<b>Alle grader (%)</b>	<b>Grad 3-4 (%)</b>
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>			
Hypoalbuminemi <sup>a</sup> (se pkt. 5.1)	Svært vanlige	31	2*
Nedsatt appetitt		16	0,5*
Hypokalsemi		10	0,3*
Hypokalemi	Vanlige	9	2
Hypomagnesemi		8	0
<b>Nevrologiske sykdommer</b>			
Svimmelhet <sup>b</sup>	Svært vanlige	13	0,3*

<b>Øyesykdommer</b>			
Nedsatt syn <sup>c</sup>	Vanlige	3	0
Vekst av øyevipper <sup>d</sup>		1	0
Andre øyesykdommer <sup>e</sup>		6	0
Keratitt	Mindre vanlige	0,5	0
Uveitt		0,3	0
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>			
Interstitiell lungesykdom <sup>f</sup>	Vanlige	3	0,5*
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>			
Diaré	Svært vanlige	11	2*
Stomatitt <sup>g</sup>		24	0,5*
Kvalme		23	0,5*
Forstoppelse		23	0
Oppkast		12	0,5*
Abdominal smerte <sup>h</sup>	Vanlige	9	0,8*
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>			
Økt alaninaminotransferase	Svært vanlige	15	2
Økt aspartataminotransferase		13	1
Økt alkalinfosfatase i blodet		12	0,5*
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>			
Utslett <sup>i</sup>	Svært vanlige	76	3*
Negletoksisitet <sup>j</sup>		47	2*
Tørr hud <sup>k</sup>		19	0
Pruritus		18	0
Toksisk epidermal nekrolyse	Mindre vanlige	0,3	0,3*
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>			
Myalgi	Svært vanlige	11	0,3*
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>			
Ødem <sup>l</sup>	Svært vanlige	26	0,8*
Fatigue <sup>m</sup>		26	0,8*
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>			
Infusjonsrelatert reaksjon	Svært vanlige	67	2

\* Kun hendelser av grad 3

<sup>a</sup> Hypoalbuminemi: redusert albumin i blodet, hypoalbuminemi

<sup>b</sup> Svimmelhet: svimmelhet, svimmelhet ved anstrengelse, vertigo

<sup>c</sup> Nedsatt syn: uklart syn, redusert synsskarphet, nedsatt syn

<sup>d</sup> Vekst i øyevipper: vekst i øyevipper, trikomogali

<sup>e</sup> Andre øyesykdommer: blefaritt, konjunktival hyperemi, korneal irritasjon, tørre øyne, episkleritt, øyesykdommer, pruritus i øyet, ikke-infeksiøs konjunktivitt, okkuler hyperemi

<sup>f</sup> Interstitiell lungesykdom: interstitiell lungesykdom, pneumonitt

<sup>g</sup> Stomatitt: aftøs ulcer, kelitt, glossitt, leppeulcerasjon, munnulcerasjon, slimhinneinflammasjon, stomatitt

<sup>h</sup> Abdominal smerte: abdominalt ubehag, abdominal smerte, smerte i øvre abdomen, epigastrisk ubehag, gastrointestinal smerte

<sup>i</sup> Utslett: akne, dermatitt, akneiform dermatitt, erytem, erythema multiforme, follikulitt, impetigo, palmar-plantar erythrodysestesi-syndrom, perinealt utslett, perioral dermatitt, pustler, utslett, erytematøst utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, pruritisk utslett, pustuløst utslett, vesikulært utslett, hudeksfoliering, hudlesjon

<sup>j</sup> Negletoksisitet: inngrod negl, inflammasjon i negleseng, neglebåndsfissur, neglesykdom, riflete negler, onykoklase, paronyki

<sup>k</sup> Tørr hud: tørr hud, eksem, asteatotisk eksem, hudfissurer, xeroderma

<sup>l</sup> Ødem: øyeødem, øyelokksødem, ansiktsødem, generelt ødem, lokalt ødem, ødem, perifert ødem, periorbitalt ødem, periorbital hevelse, perifer hevelse, hevelse i ansikt

<sup>m</sup> Fatigue: asteni, fatigue



## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner oppsto hos 67 % av pasienter behandlet med amivantamab. 98 % av IRR-er var grad 1–2. 99 % av IRR-er oppsto ved første infusjon, med en mediantid til debut på 60 minutter, og de fleste reaksjonene oppsto innen 2 timer etter infusjonsstart. De hyppigste tegnene og symptomene inkluderer frysninger, dyspné, kvalme, rødming, ubehag i brystet og oppkast (se pkt. 4.4).

### Interstitiell lungesykdom

Interstitiell lungesykdom eller ILD-lignende bivirkninger har vært rapportert ved bruk av amivantamab, samt ved bruk av andre EGFR-hemmere. Interstitiell lungesykdom eller lungebetennelse var rapportert hos 2,6 % av pasientene. Pasienter med en medisinsk historikk med ILD, legemiddelindusert ILD, strålingspneumoni som krevde steroidbehandling, eller andre tegn på klinisk aktiv ILD ble utelukket fra den kliniske studien (se pkt. 4.4).

### Reaksjoner i hud og negler

Utslett (inkludert akneiform dermatitt), pruritus og tørr hud oppsto hos 76 % av pasientene behandlet med amivantamab. De fleste tilfellene var grad 1 eller 2, og utslett av grad 3 oppsto hos 3 % av pasientene. Utslett som førte til seponering av amivantamab, oppsto hos 0,3 % av pasientene. Utslett utviklet seg vanligvis i løpet av de første 4 ukene med behandling, med en median tid til debut på 14 dager. Negletoksisitet oppsto hos pasienter behandlet med amivantamab. De fleste hendelsene var grad 1 eller 2, mens negletoksisitet av grad 3 oppsto hos 1,8 % av pasientene (se pkt. 4.4).

### Øyesykdommer

Øyesykdommer, inkludert keratitt (0,5 %) oppsto hos 9 % av pasientene behandlet med amivantamab. Andre rapporterte bivirkninger inkluderte vekst av øyevipper, nedsatt syn og andre øyesykdommer. Alle hendelsene var grad 1–2 (se pkt. 4.4).

## Andre spesielle populasjoner

### Eldre

Det er begrensede kliniske data på amivantamab hos pasienter som er 75 år eller eldre (se pkt. 5.1). Ingen generelle forskjeller i sikkerhet ble observert mellom pasienter  $\geq 65$  år og pasienter  $< 65$  år.

### Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner er det et potensial for immunogenisitet. I en klinisk studie med pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC behandlet med amivantamab, testet 3 (0,9 %) av de 347 evaluerbare pasientene positivt for anti-amivantamab-antistoffer. Det var ingen bevis for en endret farmakokinetikk, effekt eller sikkerhetsprofil på grunn av anti-amivantamab-antistoffer.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Ingen maksimal tolerert dose er fastsatt i en klinisk studie der pasienter fikk opptil 1 750 mg administrert intravenøst. Det er ingen kjent spesifikk motgift mot overdose med amivantamab. Ved overdose skal behandling med Rybrevant stoppes, pasienten bør overvåkes for eventuelle tegn eller symptomer på uønskede medisinske hendelser, og egnede generelle støttetiltak bør iverksettes umiddelbart inntil klinisk toksisitet er redusert eller har opphørt.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: monoklonale antistoffer og antistofflegemiddelkonjugat, ATC-kode: L01FX18.

#### Virkningsmekanisme

Amivantamab er et lavfukose, helhumant IgG1-basert EGFR-MET bispesifikt antistoff med immuncelleaktiverende effekt som retter seg mot tumorer med aktiverende EGFR Exon 20-innsettingsmutasjoner. Amivantamab bindes til det ekstracellulære området til EGFR og MET.

Amivantamab forstyrrer EGFR- og MET-signaleringsfunksjonene ved å blokkere ligandbinding og øker nedbryting av EGFR og MET, og forebygger på den måten tumorvekst og -utvikling. Ved tilstedeværelse av EGFR og MET på overflaten til tumorcellene, kan immuneffektorceller, som NK-celler (natural killer cells) og makrofager, også rette seg mot disse cellene for å destruere dem via henholdsvis antistoffavhengig cytotoxicitet (ADCC) og trygocytosemekanismer.

#### Farmakodynamiske effekter

##### Albumin

Amivantamab reduserte albuminkonsentrasjonen i serum, en farmakodynamisk effekt på MET-hemming, vanligvis i løpet av de første 8 ukene (se pkt. 4.8). Deretter stabiliserte albuminkonsentrasjonen seg under resten av amivantamabbehandling.

##### Klinisk effekt og sikkerhet

CHRYSLIS er en multisenter, åpen, multikohortstudie utført for å vurdere sikkerheten og effekten til Rybrevant hos pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC. Effekten ble evaluert hos 114 pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC, som hadde EGFR Exon 20-innsettingsmutasjoner, der sykdom som hadde utviklet seg videre etter platinabasert kjemoterapi, og som hadde en median oppfølging på 12,5 måneder. Tumorvev (93 %) og/eller plasmaprøver (10 %) fra alle pasienter ble analysert lokalt for å fastslå status for EGFR Exon 20-innsettingsmutasjon ved bruk av nestegenerasjons sekvensering (NGS) hos 46 % av pasientene og/eller polymerasekjedereaksjon (PCR) hos 41 % av pasientene; hos 4 % av pasientene var analysemetode ikke spesifisert. Pasienter med ubehandlede hjernemetastaser eller en historikk med ILD som krevde langvarig steroidbehandling eller andre immunsuppressiver siste 2 år kunne ikke inkluderes i studien. Rybrevant ble administrert intravenøst med 1 050 mg for pasienter < 80 kg eller 1 400 mg for pasienter ≥ 80 kg en gang i uken i 4 uker, deretter hver 2. uke med oppstart i uke 5, inntil tap av klinisk nytte eller uakseptabel toksisitet. Det primære effektendepunktet var utprøvervurdert total responsrate (ORR), definert som bekreftet komplett respons (CR) eller delvis respons (PR) basert på RECISTS v1.1. I tillegg ble det primære endepunktet vurdert av en blindet, uavhengig sentral gjennomgang (BICR). Sekundære effektendepunkter inkluderte responsens varighet (DOR).

Median alder var 62 (område: 36–84) år, 41 % av pasientene var ≥ 65 år gamle, 61 % var kvinner og 52 % var asiatiske og 37 % var hvite. Median antall tidligere behandlinger var 2 (intervall: 1 til 7 behandlinger). Ved baseline hadde 29 % Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-ytelsesstatus på 0, og 70 % hadde ECOG-ytelsesstatus på 1; 57 % hadde aldri røykt; 100 % hadde kreft i stadium 4, og 25 % hadde tidligere fått behandling for hjernemetastaser. Innsetninger i Exon 20 ble observert ved 8 ulike aminosyreområder. De vanligste aminosyreområdene var A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) og N771 (11 %).

Effektresultater er oppsummert i tabell 7.

**Tabell 7: Effektresultater i CHRYSALIS**

	<b>Utprøvers vurdering (N=114)</b>
<b>Total responserate<sup>a, b</sup> (95 % KI)</b>	37 % (28 %, 46 %)
Komplett respons	0 %
Partiell respons	37 %
<b>Responsens varighet</b>	
Median <sup>c</sup> (95 % KI), måneder	12,5 (6,5, 16,1)
Pasienter med DOR $\geq$ 6 måneder	64 %

KI = konfidensintervall

<sup>a</sup> Bekreftet respons

<sup>b</sup> ORR- og DOR-resultater etter utprøvers vurdering var samsvarende med de som ble rapportert etter BICR-vurdering; ORR etter BICR-vurdering var 43 % (34 %, 53 %), med en 3 % CR-rate og en 40 % PR-rate, median DOR etter BICR-vurdering var 10,8 måneder (95 % KI: 6,9, 15,0), og pasienter med DOR  $\geq$  6 måneder etter BICR-vurdering var 55 %.

<sup>c</sup> Basert på Kaplan-Meier-estimat.

Antitumor-aktivitet ble observert for undersøkte undergrupper av mutasjoner.

### Eldre

Ingen generelle forskjeller i effekt ble observert mellom pasienter  $\geq$  65 år og pasienter  $<$  65 år.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rybrevant i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved NSCLC (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

### Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Amivantamab-området under konsentrasjon-tid-kurven ( $AUC_{1 \text{ uke}}$ ) øker proporsjonalt over et doseområde fra 350 til 1 750 mg.

Etter administrering av Rybrevant ved den anbefalte dosen og planen var gjennomsnittlig serum  $AUC_{1 \text{ uke}}$  ca. 2,9 ganger høyere etter den femte dosen, etter ukentlig dosering, sammenlignet med den første dosen.

Steady state for amivantamab ble oppnådd ca. 2 måneder inn i perioden med dosering hver 2. uke (innen den niende infusjonen) ved 1 050 mg, og gjennomsnittlig serum  $AUC_{1 \text{ uke}}$  var ca. 2,4 ganger høyere ved steady state sammenlignet med den første dosen.

### Distribusjon

Geometrisk gjennomsnittlig (CV %) totalt distribusjonsvolum for amivantamab, basert på PK-populasjonsparameterestimer, var 5,37 (21 %) l etter administrering av den anbefalte dosen med Rybrevant.

### Eliminasjon

Amivantamab-clearance er høyere ved lave doser ( $<$  350 mg), men lineær innenfor det kliniske doseområdet. Geometrisk gjennomsnittlig (CV %) lineær clearance var beregnet å være 225 (25 %) ml/dag, basert på PK-populasjonsmodeller. Geometrisk gjennomsnittlig (CV %) terminal

halveringstid forbundet med lineær clearance, basert på PK-populasjonsparameterestimater, var 15,7 (26 %) dager, etter administrering av den anbefalte dosen med Rybrevant som monoterapi.

### Spesielle populasjoner

#### Eldre

Ingen klinisk meningsfulle forskjeller i farmakokinetikken til amivantamab ble observert basert på alder (32–87 år).

#### Nedsatt nyrefunksjon

Det ble ikke observert noen klinisk meningsfull effekt på farmakokinetikken til amivantamab hos pasienter med lett ( $60 \leq \text{kreatininclearance [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$ ) og moderat ( $29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ ) nedsatt nyrefunksjon. Effekten av alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/min}$ ) på farmakokinetikken til amivantamab er ukjent.

#### Nedsatt leverfunksjon

Endringer i leverfunksjon har trolig ingen effekt på eliminasjon av amivantamab, ettersom IgG1-baserte molekyler som amivantamab ikke metaboliseres via leverbaner.

Ingen klinisk meningsfull effekt i farmakokinetikken til amivantamab ble observert basert på lett nedsatt leverfunksjon [(totalt bilirubin  $\leq$  ULN og AST  $>$  ULN) eller (ULN  $<$  totalt bilirubin  $\leq 1,5 \times$  ULN)]. Effekten av moderat (totalt bilirubin 1,5 til 3 ganger ULN) og alvorlig (totalt bilirubin  $>$  3 ganger ULN) nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til amivantamab er ukjent.

#### Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til Rybrevant hos pediatriske pasienter har ikke blitt undersøkt.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering.

#### Karsinogenitet og mutagenitet

Det er ikke utført studier på dyr for å fastsette det karsinogene potensialet til amivantamab. Rutinemessige karsinogenitets- og mutagenitetsstudier gjelder vanligvis ikke for biologiske legemidler, ettersom store proteiner ikke kan diffundere inn i celler og ikke kan interagere med DNA eller kromosommateriale.

#### Reproduksjonstoksitet

Det er ikke utført studier på dyr for å vurdere effektene på reproduksjon og fosterutvikling. Basert på virkningsmekanismen kan imidlertid amivantamab forårsake fosterskade og utviklingsunormalheter. Som rapportert i litteraturen kan reduksjon, eliminasjon eller forstyrrelse av embryoføtal eller maternell EGFR-signaleringsforebygging, forårsake embryoføtal tap i ulike gestasjonsstadier (via effekter på placentalt utvikling), forårsake utviklingsabnormaliteter i flere organer eller tidlig død i overlevende fostere. På samme måte var utslåing av MET eller dets ligand hepatocyttevekstfaktor (HGF) dødelig for embryo på grunn av alvorlige defekter i placentalt utvikling, og fostere hadde defekter i muskulutvikling i flere organer. Det er kjent at humant IgG1 krysser placenta. Derfor har amivantamab potensial til å overføres fra mor til fosteret under utvikling.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Etylendiamintetraacetatsyre (EDTA)-dinatriumsaltdihydrat  
L-histidin  
L-histidin-hydrokloridmonohydrat

L-metionin  
Polysorbat 80 (E433)  
Sukrose  
Vann til injeksjonsvæsker

## 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

## 6.3 Holdbarhet

### Uåpnet hetteglass

3 år

### Etter fortykning

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er demonstrert i 10 timer ved 15 °C til 25 °C i romlys. Fra et mikrobiologisk ståsted skal produktet, med mindre fortykningsmetoden forebygger risiko for mikrobisk kontaminering, brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortykning av legemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

7 ml konsentrat i et hetteglass type 1, med en elastomerisk lukking og aluminiumsforsegling med vippelekk, som inneholder 350 mg amivantamab. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjør oppløsningen for intravenøs infusjon ved bruk av aseptisk teknikk på følgende måte:

### Klargjøring

- Fastsett den nødvendige dosen (enten 1 050 mg for pasienter < 80 kg eller 1 400 mg for pasienter ≥ 80 kg) og antall hetteglass med Rybrevant som trengs, basert på pasientens vekt ved baseline (se pkt. 4.2). Hvert hetteglass inneholder 350 mg amivantamab.
- Kontroller at Rybrevant-oppløsningen er fargeløs til blekgul. Må ikke brukes hvis det er misfarging eller synlige partikler.
- Trekk opp og kassér et volum med enten 5 % glukoseoppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning fra 250 ml infusjonsposen, som er lik det nødvendige volumet med Rybrevant-oppløsning som skal tilsettes (kassér 7 ml fortykningsvæske fra infusjonsposen for hvert hetteglass). Infusjonsposer må være laget av polyvinylklorid (PVC), polypropylen (PP), polyetylen (PE) eller polyolefinblanding (PP+PE).
- Trekk ut 7 ml Rybrevant fra hvert nødvendige hetteglass, og tilsett det i infusjonsposen. Hvert hetteglass inneholder 0,5 ml overfylling for å sikre tilstrekkelig ekstraherbart volum. Det endelige volumet i infusjonsposen skal være 250 ml. Kassér eventuelt gjenværende ubrukt produkt i hetteglasset.
- Snu posen forsiktig for å blande oppløsningen. Skal ikke ristes.
- Undersøk visuelt med henblikk på partikler og misfarging før administrering. Skal ikke brukes hvis oppløsningen er misfarget eller det observeres partikler.

### Administrering

- Administrer den fortynnede oppløsningen med intravenøs infusjon, ved bruk av et infusjonssett med flytregulator og med et sterilt, ikke-pyrogen inline-filter av polyetersulfon med lav proteinbinding (PES) (porestørrelse 0,22 eller 0,2 mikrometer). Administrasjonssett må være laget av enten polyuretan (PU), polybutadien (PBD), PVC, PP eller PE.
- Ikke infunder Rybrevant samtidig i samme intravenøse slange som andre midler.
- Den fortynnede oppløsningen skal administreres innen 10 timer (inkludert infusjonstid) ved romtemperatur (15 °C til 25 °C) og i romlys.
- På grunn av de hyppige IRR-ene ved første dose skal amivantamab infunderes via en perifer vene i uke 1 og uke 2. Infusjon via en sentral vene kan administreres de påfølgende ukene, når risikoen for IRR-er er lavere. Se infusjonshastigheter i pkt. 4.2.

### Destruksjon

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel som ikke administreres innen 10 timer, bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/21/1594/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. desember 2021

Dato for siste fornyelse: 26. september 2022

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

## **A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy, Co. Cork  
Irland

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6. måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.



**E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Forfallsdato</b>
For å ytterligere bekrefte effekt og sikkerhet av amivantamab ved behandling av voksne pasienter med fremskreden NSCLC med aktiverende EGFR Exon 20-innsettingsmutasjoner, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene fra studie 61186372NSC3001, en randomisert, åpen fase 3-studie som sammenligner amivantamab i kombinasjon med karboplatin-pemetreksed behandling versus karboplatin-pemetreksed, hos pasienter med fremskreden eller metastatisk NSCLC med aktiverende EGFR Exon 20-innsettingsmutasjoner, som førstelinjebehandling.	31/03/2024

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rybrelevant 350 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
amivantamab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Ett 7 ml hetteglass inneholder 350 mg amivantamab (50 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: etylendiaminetetraacetatsyre (EDTA), L-histidin, L-histidin-hydrokloridmonohydrat, L-metionin, polysorbat 80, sukrose og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

For intravenøs bruk etter fortynning.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Skal ikke ristes.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/21/1594/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Rybrevant 350 mg sterilt konsentrat  
amivantamab  
i.v.

**2. ADMNISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

7 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Rybrevant 350 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning amivantamab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Rybrevant er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Rybrevant
3. Hvordan Rybrevant gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rybrevant
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Rybrevant er og hva det brukes mot

##### Hva Rybrevant er

Rybrevant er et kreftlegemiddel. Det inneholder virkestoffet amivantamab, som er et antistoff (en type protein) som er laget for å gjenkjenne og angripe bestemte mål i kroppen.

##### Hva Rybrevant brukes mot

Rybrevant brukes hos voksne som har en type lungekreft som kalles "ikke-småcellet lungekreft". Det brukes når kreften har spredd seg til andre deler av kroppen og har gått gjennom visse endringer (Exon 20-innsettingsmutasjoner) i et gen som heter EGFR.

##### Hvordan Rybrevant virker

Virkestoffet i Rybrevant, amivantamab, retter seg mot to proteiner som finnes i kreftceller:

- epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR), og
- mesenkymal-epitelial overgangsfaktor (MET).

Dette legemidlet virker ved å feste seg til disse proteinene. Dette kan bidra til å få lungekreften til å vokse langsommere eller slutte å vokse. Det kan også bidra til å redusere svulstens størrelse.

#### 2. Hva du må vite før du får Rybrevant

##### Bruk ikke Rybrevant:

- dersom du er allergisk overfor amivantamab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Ikke bruk dette legemidlet hvis det ovennevnte gjelder deg. Snakk med lege eller sykepleier før du får dette legemidlet hvis du er usikker.

##### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får Rybrevant dersom:

- du har hatt en betennelse i lungene (en tilstand som heter "interstitiell lungesykdom" eller "pneumonitt").



**Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart hvis du får noen av følgende bivirkninger mens du tar dette legemidlet (se avsnitt 4 for mer informasjon):**

- Enhver bivirkning mens legemidlet gis til deg i en vene.
- Plutselige pustevansker, hoste eller feber som kan tyde på en lungebetennelse.
- Hudproblemer. For å redusere faren for hudproblemer skal du holde deg unna sollys, bruke beskyttende klær, bruke solfaktor og bruke fuktighetskrem regelmessig på huden og neglene mens du tar dette legemidlet. Du vil også måtte fortsette å gjøre dette i 2 måneder etter avsluttet behandling.
- Øyeproblemer. Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart hvis du får synsproblemer eller smerter i øyet. Hvis du bruker kontaktlinser og får nye øyeproblemer, skal du slutte å bruke linsene og snakke med legen umiddelbart.

### **Barn og ungdom**

Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år. Dette er fordi det ikke er kjent om legemidlet er sikkert og effektivt i denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og Rybrevant**

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Prevensjon**

- Hvis du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon under behandling med Rybrevant og i 3 måneder etter at du er ferdig med behandlingen.

### **Graviditet**

- Snakk med lege eller sykepleier før du får dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Det er mulig at dette legemidlet kan skade et ufødt barn. Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart hvis du blir gravid mens du får behandling med dette legemidlet. Du og legen din vil avgjøre om nytten ved å få legemidlet er større enn risikoen for det ufødte barnet.

### **Amming**

Det er ikke kjent om Rybrevant går over i morsmelk. Snakk med lege før du får dette legemidlet. Du og legen din vil avgjøre om nytten ved å amme er større enn risikoen for barnet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Hvis du føler deg trett, svimmel eller har irriterte øyne eller synet ditt er påvirket etter at du har tatt Rybrevant, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner.

### **Rybrevant inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt". Før Rybrevant gis til deg, kan det bli blandet med en oppløsning som inneholder natrium. Snakk med lege hvis du er på en diett med lavt saltinnhold.

## **3. Hvordan Rybrevant gis**

### **Hvor mye som gis**

Legen vil fastsette riktig dose av Rybrevant for deg. Dosen av dette legemidlet vil avhenge av kroppsvekten din når du starter behandlingen.

Den anbefalte dosen av Rybrevant er:

- 1 050 mg hvis du veier under 80 kg.
- 1 400 mg hvis du veier mer enn eller lik 80 kg.

### **Hvordan legemidlet gis**

Dette legemidlet vil bli gitt deg av en lege eller sykepleier. Det gis som et drypp i en venen (intravenøs infusjon) over flere timer.

Rybrevant gis på følgende måte:

- en gang i uken de første 4 ukene
- deretter en gang annenhver uke med oppstart i uke 5 og så lenge du har nytte av behandlingen.

Den første uken vil legen gi deg Rybrevant-dosen fordelt over to dager.

### **Legemidler som gis under behandling med Rybrevant**

Før hver infusjon med Rybrevant vil du få legemidler som hjelper til med å redusere faren for infusjonsrelaterte reaksjoner. Disse kan inkludere:

- legemidler mot en allergisk reaksjon (antihistaminer)
- legemidler mot betennelse (kortikosteroider)
- legemidler mot feber (som paracetamol).

Du kan også få andre legemidler basert på eventuelle symptomer du opplever.

### **Dersom du får for mye av Rybrevant**

Dette legemidlet vil bli gitt av en lege eller sykepleier. I det lite sannsynlige tilfellet at du skulle få for mye (en overdose), vil legen se etter bivirkninger.

### **Dersom du glemmer avtalen om å få Rybrevant**

Det er veldig viktig at du møter opp til alle avtaler. Hvis du glemmer en avtale, må du gjøre en ny avtale så snart som mulig.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Alvorlige bivirkninger**

Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger:

**Svært vanlige** (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer):

- Tegn på reaksjoner på infusjonen som frysninger, kortpustethet, uvelhet (kvalme), rødming, ubehag i brystet samt oppkast mens legemidlet gis til deg. Dette kan særlig skje ved første dose. Legen kan gi deg andre legemidler, eller infusjonshastigheten kan reduseres eller stoppes helt.
- Hudproblemer – som utslett (inkludert akne), infisert hud rundt neglene, tørr hud, kløe, smerte og rødhet. Snakk med legen hvis hud- eller negleproblemene forverres.

**Vanlige** (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer):

- Øyeproblemer – som tørre øyne, hovne øyelokk, kløende øyne, synsproblemer, eller vekst av øyevipper.
- Tegn på en betennelse i lungene – som plutselige pustevansker, hoste eller feber. Dette kan føre til permanent skade (interstitiell lungesykdom). Legen kan ønske å stoppe Rybrevant hvis du får denne bivirkningen.

**Mindre vanlige** (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer):

- betent hornhinne (fremre del av øyet)
- betennelse i øyet som kan påvirke synet
- livstruende utslett med blemmer og flassing over store deler av kroppen (toksisk epidermal nekrolyse).

## Andre bivirkninger

Snakk med lege hvis du merker noen av følgende bivirkninger:

**Svært vanlige** (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer):

- lavt nivå av proteinet albumin i blodet
- hevelse på grunn av væskeansamling i kroppen
- føler deg svært trett
- munnsår
- forstoppelse eller diaré
- nedsatt matlyst
- økt nivå av enzymet alaninaminotransferase i blodet, et mulig tegn på leverproblemer
- økt nivå av enzymet aspartataminotransferase i blodet, et mulig tegn på leverproblemer
- svimmelhet
- økt nivå av enzymet alkalinfosfatase i blodet
- verkende muskler
- lavt nivå av kalsium i blodet.

**Vanlige** (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer)

- magesmerter
- lavt nivå av kalium i blodet
- lavt nivå av magnesium i blodet.

## Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Rybrevant

Rybrevant vil bli oppbevart på sykehuset eller klinikken.

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglasetiketten etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er demonstrert i 10 timer ved 15 °C til 25 °C i romlys. Fra et mikrobiologisk ståsted skal produktet, med mindre fortynningsmetoden forebygger risiko for mikrobisk kontaminering, brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser i bruk brukerens ansvar.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Helsepersonell vil kaste eventuelle legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Rybrevant

- Virkestoffet er amivantamab. En ml konsentrat for infusjon, oppløsning inneholder 50 mg amivantamab. Ett 7 ml hetteglass inneholder 350 mg amivantamab.
- Andre innholdsstoffer er etylendiaminetetraacetatsyre (EDTA), L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, polysorbat 80, sukrose og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2).

### Hvordan Rybrevant ser ut og innholdet i pakningen

Rybrevant er et konsentrat for infusjon, oppløsning og er en fargeløs til blek gul væske. Dette legemidlet er tilgjengelig i en kartongpakke som inneholder 1 hetteglass med 7 ml konsentrat.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### България

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

#### Česká republika

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

#### Danmark

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

#### Deutschland

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

#### Lietuva

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Magyarország

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

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### 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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.**

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

### **Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er nevnt nedenfor.

Klargjør oppløsningen for intravenøs infusjon ved bruk av aseptisk teknikk på følgende måte:

#### Klargjøring

- Fastsett nødvendig dose (enten 1 050 mg eller 1 400 mg) og antall hetteglass med Rybrevant som trengs, basert på pasientens vekt ved baseline. Hvert hetteglass med Rybrevant inneholder 350 mg amivantamab.
- Kontroller at Rybrevant-oppløsningen er fargeløs til blekgul. Må ikke brukes hvis det er misfarging eller synlige partikler.
- Trekk opp og kassér et volum med enten 5 % glukoseoppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning fra 250 ml infusjonsposen, som er lik det nødvendige volumet med Rybrevant-oppløsning som skal tilsettes (kassér 7 ml fortynningsvæske fra infusjonsposen for hvert hetteglass). Infusjonsposer må være laget av polyvinylklorid (PVC), polypropylen (PP), polyetylen (PE) eller polyolefinblanding (PP+PE).
- Trekk ut 7 ml Rybrevant fra hvert nødvendige hetteglass, og tilsett det i infusjonsposen. Hvert hetteglass inneholder 0,5 ml overfylling for å sikre tilstrekkelig ekstraherbart volum. Det endelige volumet i infusjonsposen skal være 250 ml. Kassér eventuelt gjenværende ubrukt produkt i hetteglasset.
- Snu posen forsiktig for å blande oppløsningen. Skal ikke ristes.
- Undersøk visuelt med henblikk på partikler og misfarging før administrering. Skal ikke brukes hvis oppløsningen er misfarget eller det observeres partikler.

#### Administrering

- Administrer den fortynnete oppløsningen med intravenøs infusjon, ved bruk av et infusjonssett med flytregulator og med et sterilt, ikke-pyrogen inline-filter av polyetersulfon med lav proteinbinding (PES) (porestørrelse 0,22 eller 0,2 mikrometer). Administrasjonssett må være laget av enten polyuretan (PU), polybutadien (PBD), PVC, PP eller PE.
- Ikke infunder Rybrevant samtidig i samme intravenøse slange som andre midler.
- Den fortynnete oppløsningen skal administreres innen 10 timer (inkludert infusjonstid) ved romtemperatur (15 °C til 25 °C) og i romlys.
- På grunn av de hyppige IRR-ene ved første dose skal amivantamab infunderes via en perifer vene i uke 1 og uke 2. Infusjon via en sentral vene kan administreres de påfølgende ukene, når risikoen for IRR-er er lavere.

#### Destruksjon

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel som ikke administreres innen 10 timer, bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.