

▼ 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

Rybre vant 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

Rybre vant 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 Rybre vant skal indledes og overvåges af en læge med erfaring i anvendelse af anticancerbehandling.

Rybre vant 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 Rybre vant-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 Rybre vant (se "Dosisjustering" og "Anbefalede samtidige lægemidler" nedenfor).

Den anbefalede dosis af Rybre vant 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 <sup>‡</sup>
<b>Uge 1 (opdelt dosis-infusion)</b>			
Uge 1 dag 1	350 mg	50 ml/t	75 ml/t
Uge 1 dag 2	700 mg	50 ml/t	75 ml/t
<b>Uge 2</b>	1 050 mg	85 ml/t	
<b>Efterfølgende uger*</b>	1 050 mg	125 ml/t	
1 400 mg-dosis			
Uge	Dosis (pr. 250 ml-pose)	Indledende infusionshastighed	Efterfølgende infusionshastighed <sup>‡</sup>
<b>Uge 1 (opdelt dosis-infusion)</b>			
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
<b>Uge 2</b>	1 400 mg	65 ml/t	
<b>Uge 3</b>	1 400 mg	85 ml/t	
<b>Efterfølgende uger*</b>	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 metabolisme 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**

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

### Ældre

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  $\geq 65$  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 benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## **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: monoklonale 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 investigatordvurderet 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**

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

CI = Konfidensinterval

<sup>a</sup> Bekræftet respons

<sup>b</sup> ORR- og DOR-resultater i henhold til investigatordvurdering 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 %.

<sup>c</sup> 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- $AUC_{1 \text{ uge}}$  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- $AUC_{1 \text{ uge}}$  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), embryoletalt på grund af svære defekter i den placentale udvikling, og fostre udviste defekter i muskuludvikling 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  $\geq$  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 infusionsæt udstyret med en flowregulator og et sterilt, ikke-pyrogen PES-inline-filter (polyethersulfon) med lav proteinbinding (porestørrelse 0,22 eller 0,2 mikrometer). Administrationssettet 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/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. december 2021

Dato for seneste fornyelse: 26. september 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

09/2023

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