

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rybrewant 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rybrewant som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande insertionsmutationer i den epidermala tillväxtfaktorreceptorns (EGFR) exon 20, efter svikt på platinumbaserad kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

Innan behandling med Rybrewant inleds, måste positiv EGFR exon 20 insertionsmutationsstatus fastställas med hjälp av en validerad testmetod (se avsnitt 5.1).

Dosering

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

Rekommenderad dos av Rybrewant anges i tabell 1 och doseringsschemat anges i tabell 2 (se nedan ”Infusionshastigheter”).

Tabell 1: Rekommenderad dos av Rybrevant

Patientens kroppsvikt (vid behandlingsstart*)	Rekommenderad dos	Antal injektionsflaskor
Mindre än 80 kg	1 050 mg	3
80 kg eller mer	1 400 mg	4

* Dosjustering är ej nödvändig vid efterföljande förändringar i kroppsvikt.

Tabell 2: Doseringsschema för Rybrevant

Veckor	Schema
Vecka 1 till 4	Varje vecka (totalt 4 doser)
Vecka 5 och framåt	Varannan vecka med start vecka 5

Behandlingstid

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

Missad dos

Om en planerad dos missas, ska den dosen administreras så snart som möjligt och doseringsschemat justeras därefter, så att behandlingsintervallet bibehålls.

Dosändringar

Vid förekomst av biverkningar av grad 3 eller 4 ska behandlingen avbrytas till dess att biverkningen gått tillbaka till \leq grad 1 eller till utgångsläget. Återuppta behandlingen med aktuell dos om avbrottet varar i 7 dagar eller mindre. Om avbrottet varar i mer än 7 dagar, bör behandlingen återupptas med en reducerad dos enligt tabell 3. För specifika dosjusteringar i samband med specifika biverkningar, se information efter tabell 3.

Tabell 3: Rekommenderade dosändringar vid biverkningar

Kroppsvikt (vid behandlingsstart)	Startdos	1:a dosändring	2:a dosändring	3:e dosändring
Mindre än 80 kg	1 050 mg	700 mg	350 mg	Sätt ut Rybrevant
80 kg eller mer	1 400 mg	1 050 mg	700 mg	

Infusionsrelaterade reaktioner

Avbryt infusionen vid första tecknet på infusionsrelaterade reaktioner. Om det är kliniskt indicerat ska understödjande läkemedel (t.ex. ytterligare glukokortikoider, antihistaminer, antipyretika och antiemetika) administreras (se avsnitt 4.4).

- Grad 1–3 (lätt–allvarlig): När symtomen har gått tillbaka ska infusionen återupptas med 50 % av tidigare infusionshastighet. Om inga ytterligare symtom uppkommer kan hastigheten ökas enligt rekommenderad infusionshastighet (se tabell 5). Samtidig medicinering ska administreras vid nästa dostillfälle (se tabell 4).
- Återkommande grad 3 eller grad 4 (livshotande): Sätt ut Rybrevant permanent.

Hud- och nagelreaktioner

Om patienten utvecklar en hud- eller nagelreaktion av grad 2 ska stödjande behandling inledas. Om det inte sker någon förbättring inom 2 veckor ska dosreduktion övervägas (se tabell 3). Om patienten utvecklar en hud- eller nagelreaktion av grad 3 ska stödjande behandling inledas, och behandlingsavbrott bör övervägas tills biverkningen förbättrats. Efter återhämtning från hud- eller nagelreaktionen till \leq grad 2 ska behandling med Rybrevant återupptas med reducerad dos. Om patienten utvecklar hudreaktioner av grad 4 (inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN)), sätt ut Rybrevant permanent (se avsnitt 4.4).

Interstitiell lungsjukdom

Om patienten utvecklar interstitiell lungsjukdom (ILD) eller ILD-liknande biverkningar (t.ex. pneumonit), sätt ut Rybrevant permanent (se avsnitt 4.4).

Rekommenderade samtidiga läkemedel

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

Tabell 4: Doseringsschema för premedicinering

Premedicinering	Dos	Administreringsväg	Rekommenderad doseringstid före administrering av Rybrevant
Antihistamin*	Difenhydramin (25 till 50 mg) eller motsvarande	Intravenös	15 till 30 minuter
		Oral	30 till 60 minuter
Feber-nedsättande*	Paracetamol/acetaminofen (650 till 1 000 mg)	Intravenös	15 till 30 minuter
		Oral	30 till 60 minuter
Glukokortikoid‡	Dexametason (10 mg) eller metylprednisolon (40 mg) eller motsvarande	Intravenös	45 till 60 minuter

* Krävs vid alla doser.

‡ Krävs vid startdos (vecka 1, dag 1 och 2), valfritt vid efterföljande doser.

Särskilda populationer

Pediatrik population

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier av amivantamab har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Baserat på farmakokinetiska populationsanalyser behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska iaktas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, eftersom amivantamab inte har studerats i denna patientpopulation (se avsnitt 5.2) Om behandling inleds ska patienterna övervakas avseende biverkningar och dosjusteringar göras enligt rekommendationerna ovan.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier av amivantamab har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Baserat på farmakokinetiska populationsanalyser behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iaktas hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion, eftersom amivantamab inte har studerats i dessa patientpopulationer (se avsnitt 5.2) Om behandling inleds ska patienterna övervakas avseende biverkningar och dosjusteringar göras enligt rekommendationerna ovan.

Administreringssätt

Rybrevant är avsett för intravenös användning. Det administreras som en intravenös infusion efter spädning med steril 5 % glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Rybrevant ska administreras genom ett in-line-filter.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Infusionshastigheter

Efter spädning ska infusionen administreras intravenöst med de infusionshastigheter som presenteras i tabell 5 nedan. På grund av risken för infusionsrelaterade reaktioner vid den första dosen, ska amivantamab infunderas via en perifer ven vecka 1 och vecka 2. Infusionen kan administreras via en

central venkateter efterföljande veckor, när risken för infusionsrelaterade reaktioner är lägre (se avsnitt 6.6). Det rekommenderas att den första dosen bereds så nära administrering som möjligt, för att maximera sannolikheten för att infusionen slutförs i händelse av en infusionsrelaterad reaktion.

Tabell 5: Infusionshastigheter vid administrering av Rybrevant

1 050 mg dos			
Vecka	Dos (per 250 ml påse)	Initial infusionshastighet	Efterföljande infusionshastighet [‡]
Vecka 1 (delad infusion)			
Vecka 1 dag 1	350 mg	50 ml/timme	75 ml/timme
Vecka 1 dag 2	700 mg	50 ml/timme	75 ml/timme
Vecka 2	1 050 mg	85 ml/timme	
Efterföljande veckor*	1 050 mg	125 ml/timme	
1 400 mg dos			
Vecka	Dos (per 250 ml påse)	Initial infusionshastighet	Efterföljande infusionshastighet [‡]
Vecka 1 (delad infusion)			
Vecka 1 dag 1	350 mg	50 ml/timme	75 ml/timme
Vecka 1 dag 2	1 050 mg	35 ml/timme	50 ml/timme
Vecka 2	1 400 mg	65 ml/timme	
Vecka 3	1 400 mg	85 ml/timme	
Efterföljande veckor*	1 400 mg	125 ml/timme	

* Efter vecka 5 doseras patienter varannan vecka.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Infusionsrelaterade reaktioner

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

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

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

Interstitiell lungsjukdom

Interstitiell lungsjukdom (ILD) eller ILD-liknande biverkningar (t.ex. pneumonit) har rapporterats hos patienter behandlade med amivantamab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas avseende symptom som tyder på ILD/pneumonit (t.ex. andnöd, hosta, feber). Om symptom uppträder ska behandlingen med Rybrevant avbrytas i väntan på utredning av dessa symptom. Misstänkt ILD ska utvärderas och

lämplig behandling ska påbörjas efter behov. Rybrevant ska sättas ut permanent hos patienter med bekräftad ILD (se avsnitt 4.2).

Hud- och nagelreaktioner

Utslag (inklusive akneliknande dermatit), klåda och torr hud har förekommit hos patienter behandlade med amivantamab (se avsnitt 4.8). Patienter ska instrueras om att begränsa sin exponering för sol under behandling och i 2 månader efter behandling med Rybrevant. Skyddande kläder och användning av solskyddsmedel som skyddar mot både UVA och UVB rekommenderas. Alkoholfri mjukgörande kräm rekommenderas för torra hudområden. Om hudreaktioner uppträder ska topikala kortikosteroider och topikala och/eller orala antibiotika administreras. Vid förekomst av hudreaktioner av grad 3 eller dåligt tolererade reaktioner av grad 2 ska även systemiska antibiotika och orala steroider administreras. Patienter med svåra utslag som har ett atypiskt utseende eller atypisk utbredning eller som inte förbättras inom 2 veckor ska omedelbart remitteras till hudläkare. Behandling med Rybrevant ska dosreduceras, avbrytas eller sättas ut permanent baserat på svårighetsgraden (se avsnitt 4.2).

Fall av toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats. Behandling med detta läkemedel ska sättas ut om TEN bekräftas.

Ögonsjukdomar

Ögonsjukdomar, inklusive keratit, förekom hos patienter som behandlades med amivantamab (se avsnitt 4.8). Patienter som uppvisar förvärrade ögonsymtom ska omedelbart remitteras till ögonläkare och sluta använda kontaktlinser tills symtomen har utvärderats. Se avsnitt 4.2 för dosändringar vid ögonsjukdomar av grad 3 eller 4.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Detta läkemedel kan spädas i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Detta ska tas i beaktande för patienter som har ordinerats natriumfattig kost (se avsnitt 6.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga studier avseende läkemedelsinteraktioner har utförts. Som monoklonal IgG1-antikropp är det osannolikt att renal utsöndring och hepatisk enzymmedierad metabolism av intakt amivantamab är stora elimineringsvägar. Därför förväntas inte variationer i läkemedelsmetaboliserande enzymer påverka elimineringen av amivantamab. På grund av den höga affiniteten till en unik epitop på EGFR respektive MET, förutses inte amivantamab förändra läkemedelsmetaboliserande enzymer.

Vacciner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmetod

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

Graviditet

Eventuella risker med amivantamab under graviditet kan inte bedömas, eftersom data från människa saknas och inga reproduktionsstudier på djur har utförts. Administrering av EGFR- och MET-hämmande molekyler till dräktiga djur resulterade i en ökad incidens av försämrade embryofetal utveckling, embryodödlighet och spontanabort. Baserat på verkningsmekanismen och fynd i djurmodeller, kan således amivantamab orsaka fosterskada vid administrering till gravida kvinnor. Amivantamab ska inte ges under graviditet, om inte nyttan med behandlingen av kvinnan anses uppväga potentiella risker för fostret. Om patienten blir gravid under behandlingen, ska hon informeras om den eventuella risken för fostret (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om amivantamab utsöndras i bröstmjölk. Det är känt att humana IgG-antikroppar utsöndras i bröstmjölk under de första dagarna efter förlossningen, för att sedan sjunka till en låg koncentration strax efteråt. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas under denna korta period strax efter födseln, även om IgG-antikropparna sannolikt bryts ner i magtarmkanalen hos det ammade barnet och inte absorberas. Ett beslut måste fattas om amning ska avbrytas eller om behandling med amivantamab ska avbrytas/avstås, efter att hänsyn tagits till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av amivantamab på fertiliteten hos människa. Effekterna på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utvärderats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rybrelevant kan ha måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Se avsnitt 4.8 (t.ex. yrsel, trötthet, synrubbingar). Om patienter upplever behandlingsrelaterade symtom som påverkar koncentrations- och reaktionsförmågan, inklusive synrelaterade biverkningar, bör de inte framföra fordon eller använda maskiner förrän symtomen försvunnit.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest förekommande biverkningarna i alla grader var utslag (76 %), infusionsrelaterade reaktioner (67 %), nageltoxicitet (47 %), hypoalbuminemi (31 %), ödem (26 %), trötthet (26 %), stomatit (24 %), illamående (23 %) och förstoppning (23 %). Allvarliga biverkningar innefattade ILD (1,3 %), infusionsrelaterade reaktioner (1,1 %) och utslag (1,1 %). Tre procent av patienterna avslutade behandlingen med Rybrelevant på grund av biverkningar. De mest förekommande biverkningarna som ledde till avslutande av behandling var infusionsrelaterade reaktioner (1,1 %), ILD (0,5 %) samt nageltoxicitet (0,5 %).

Biverkningar i tabellform

Tabell 6 sammanfattar de biverkningar som uppträdde hos patienter som fick amivantamab.

Dessa data återspeglar exponering för amivantamab hos 380 patienter med lokalt avancerad eller metastatisk icke-småcellig lungcancer efter behandlingssvikt med platinumbaserad kemoterapi. Patienter fick amivantamab 1 050 mg (till patienter < 80 kg) eller 1 400 mg (till patienter ≥ 80 kg). Medianexponeringen för amivantamab var 4,1 månader (intervall: 0,0 till 39,7 månader).

Biverkningar observerade under kliniska studier listas nedan efter frekvenskategori.

Frekvenskategorier definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000); samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 6: Biverkningar hos patienter som fått amivantamab

Organsystem Biverkning	Frekvenskategori	Alla grader (%)	Grad 3-4 (%)
Metabolism och nutrition			
Hypoalbuminemi ^a (se avsnitt 5.1)	Mycket vanliga	31	2*
Minskad aptit		16	0,5*
Hypokalcemi		10	0,3*
Centrala och perifera nervsystemet			
Yrsel ^b	Mycket vanliga	13	0,3*

Ögon			
Synrubbingar ^c	Vanliga	3	0
Tillväxt av ögonfransar ^d		1	0
Andra ögonsjukdomar ^e		6	0
Keratit	Mindre vanliga	0,5	0
Uveit		0,3	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Interstitiell lungsjukdom ^f	Vanliga	3	0,5*
Magtarmkanalen			
Diarré	Mycket vanliga	11	2*
Stomatit ^g		24	0,5*
Illamående		23	0,5*
Förstoppning		23	0
Kräkningar		12	0,5*
Buksmäta ^h	Vanliga	9	0,8*
Lever och gallvägar			
Ökat alaninaminotransferas	Mycket vanliga	15	2
Ökat aspartataminotransferas		13	1
Ökat alkaliskt fosfat i blodet		12	0,5*
Hud och subkutan vävnad			
Utslag ⁱ	Mycket vanliga	76	3*
Nageltoxicitet ^j		47	2*
Torr hud ^k		19	0
Klåda		18	0
Toxisk epidermal nekrolys	Mindre vanliga	0,3	0,3*
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Myalgi	Mycket vanliga	11	0,3*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Ödem ^l	Mycket vanliga	26	0,8*
Trötthet ^m		26	0,8*
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			
Infusionsrelaterad reaktion	Mycket vanliga	67	2

* Endast händelser av grad 3

^a Hypoalbuminemi: minskat blodalbumin, hypoalbuminemi

^b Yrsel: yrsel, ansträngningsutlöst yrsel, vertigo

^c Synrubbingar: dimsyn, nedsatt synskärpa, nedsatt syn

^d Tillväxt av ögonfransar: tillväxt av ögonfransar, trikomemegali

^e Övriga ögonbesvär: blefarit, konjunktival hyperemi, hornhinneirritation, torra ögon, episklerit, ögonsjukdom, klåda i ögonen, icke-smittsam konjunktivit, okulär hyperemi

^f Interstitiell lungsjukdom: interstitiell lungsjukdom, pneumonit

^g Stomatit: aftösa sår, läppinflammation, tunginflammation, läppsår, munsår, slemhinneinflammation, stomatit

^h Buksmäta: obehag i buken, ont i buken, nedre buksmäta, övre buksmäta, epigastriskt obehag, smärta i magtarmkanalen

ⁱ Utslag: akne, dermatit, akneliknande dermatit, erytem, erythema multiforme, follikelinflammation, impetigo, handfotsyndrom, perineala utslag, perioral dermatit, pustel, utslag, erytematösa utslag, makulära utslag, makulopapulära utslag, papulära utslag, kliande utslag, pustulära utslag, vesikulära utslag, hudexfoliering, hudskada

^j Nageltoxicitet: inåtväxande nagel, nagelbäddsinfektion, nagelbandspricka, nagelstörning, räfflade naglar, onykoklas, onykolys, nagelbandsinfektion

^k Torr hud: torr hud, eksem, asteatotiskt eksem, hudsprickor, xeroderma

^l Ödem: ögonödem, ögonlocksödem, ansiktsödem, generellt ödem, lokalt ödem, ödem, perifert ödem, periorbitalt ödem, periorbital svullnad, perifer svullnad, svullnad i ansiktet

^m Trötthet: asteni, trötthet

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner förekom hos 67 % av patienterna som behandlades med amivantamab. Nittioåtta procent av de infusionsrelaterade reaktionerna var av grad 1–2. Nittionio procent av de infusionsrelaterade reaktionerna uppträdde vid den första infusionen med en mediantid till uppkomst på 60 minuter, och de flesta uppkom inom 2 timmar efter infusionsstart. De vanligast förekommande tecknen och symtomen inkluderar frossa, andnöd, illamående, rodnad, obehag i bröstet och kräkningar (se avsnitt 4.4).

Interstitiell lungsjukdom

Interstitiell lungsjukdom eller ILD-liknande biverkningar har rapporterats vid användning av amivantamab, liksom vid andra EGFR-hämmare. Interstitiell lungsjukdom eller pneumonit rapporterades hos 2,6 % av patienterna. Patienter med ILD, läkemedelsinducerad ILD eller steroidbehandlad strålningspneumonit i anamnesen, liksom patienter med belägg för kliniskt aktiv ILD, uteslöts från den kliniska studien (se avsnitt 4.4).

Hud- och nagelreaktioner

Utslag (inklusive akneliknande dermatit), klåda och torr hud förekom hos 76 % av patienterna som behandlades med amivantamab. De flesta fallen var av grad 1 eller 2; utslag av grad 3 förekom hos 3 % av patienterna. Utslag som ledde till utsättning av amivantamab förekom hos 0,3 % av patienterna. Utslagen uppträdde vanligtvis inom behandlingens första 4 veckor, med en mediantid till uppkomst på 14 dagar. Nagelbandsinfektion förekom hos patienter behandlade med amivantamab. De flesta fallen var av grad 1 eller 2; nagelbandsinfektion av grad 3 förekom hos 1,8 % av patienterna (se avsnitt 4.4).

Ögonsjukdomar

Ögonsjukdomar, inklusive keratit (0,5 %), förekom hos 9 % av patienterna som behandlades med amivantamab. Andra rapporterade biverkningar inkluderade tillväxt av ögonfransar, nedsatt syn och andra ögonsjukdomar. Alla händelser var av grad 1–2 (se avsnitt 4.4).

Andra särskilda populationer

Äldre

Det finns begränsade kliniska data för amivantamab hos patienter som är 75 år och äldre (se avsnitt 5.1). Det har inte observerats några övergripande skillnader i säkerhet mellan patienter som är ≥ 65 år och patienter som är < 65 år.

Immunogenicitet

I likhet med alla terapeutiska proteiner, finns det en potential för immunogenicitet. I en klinisk studie där patienter med lokalt avancerad eller metastatisk icke-småcellig lungcancer behandlades med amivantamab, testades 3 (0,9 %) av de 347 utvärderbara patienterna positivt för antikroppar mot amivantamab. Inga tecken sågs på förändrad farmakokinetik, effekt eller säkerhetsprofil, på grund av antikroppar mot amivantamab.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ingen högsta tolererade dos fastställdes i en klinisk studie, där patienter fick upp till 1 750 mg administrerat intravenöst. Det finns ingen känd specifik antidot mot överdosering av amivantamab. Vid överdosering ska behandlingen med Rybrevant stoppas och patienten ska övervakas med avseende på tecken eller symtom på biverkningar. Lämpliga allmänna stödåtgärder ska omedelbart vidtas tills den kliniska toxiciteten har minskat eller försvunnit.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Monoklonala antikroppar och antikropps-konjugat, ATC-kod: L01FX18.

Verkningsmekanism

Amivantamab är en helt human IgG1-baserad bispecifik antikropp mot EGFR-MET med lågt fukosinnehåll och immuncellstyrande aktivitet, som riktar sig mot tumörer med aktiverande insertionsmutationer i EGFR-genens exon 20. Amivantamab binds till de extracellulära domänerna på EGFR och MET.

Amivantamab stör signalfunktioner hos EGFR och MET genom att blockera ligandbindning och öka nedbrytningen av EGFR och MET, och förhindrar på så sätt tumörtillväxt och progression. Närvaron av EGFR och MET på tumörcellernas yta möjliggör även inriktning ("targeting") mot dessa celler för destruktion genom immuneffektorceller, såsom NK-celler (*natural killer cells*) och makrofager, med antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC) respektive trogocytosmekanismer.

Farmakodynamisk effekt

Albumin

Amivantamab minskade koncentrationen av serumalbumin, en farmakodynamisk effekt av MET-hämning, vanligtvis under de första 8 veckorna (se avsnitt 4.8). Därefter stabiliserades albuminkoncentrationen under återstående delen av behandlingen med amivantamab.

Klinisk effekt och säkerhet

CHRYSALIS är en öppen multicenterstudie med flera kohorter utförd för att utvärdera säkerheten och effekten av Rybrevant hos patienter med lokalt avancerad eller metastatisk icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Effekten utvärderades hos 114 patienter med lokalt avancerad eller metastatisk NSCLC med insertionsmutationer i EGFR-genens exon 20, som progredierat under eller efter platinumbaserad kemoterapi. Mediantiden för uppföljning var 12,5 månader. Prover på tumörvävnad (93 %) och/eller plasma (10 %) för alla patienter testades lokalt för att fastställa status för insertionsmutation i EGFR-genens exon 20 med hjälp av NGS (*next generation sequencing*) hos 46 % av patienterna och/eller polymeraskedjereaktion (PCR) hos 41 % av patienterna; för 4 % av patienterna var testmetoderna inte specificerade. Patienter med obehandlade hjärnmetastaser eller en anamnes på ILD som krävt behandling med långverkande steroider eller andra immunhämmande medel under de senaste 2 åren rekryterades inte till studien. Rybrevant administrerades intravenöst med 1 050 mg till patienter som vägde < 80 kg eller 1 400 mg till patienter som vägde ≥ 80 kg, en gång i veckan i 4 veckor och därefter varannan vecka från vecka 5 till förlust av klinisk nytta eller uppkomst av oacceptabel toxicitet. Det primära effektmåttet var baserat på prövarens bedömning av total svarsfrekvens (ORR), definierad som bekräftat komplett svar (CR) eller partiellt svar (PR) baserat på RECIST v1.1. Dessutom bedömdes det primära effektmåttet genom en blindad oberoende central granskning (BICR). Sekundära effektmått inkluderade svarets varaktighet (DOR).

Medianåldern var 62 år (intervall: 36–84 år); 41 % av patienterna var ≥ 65 år; 61 % var kvinnor; 52 % var asiater och 37 % var vita. Medianantalet av tidigare behandlingar var 2 (intervall: 1 till 7 behandlingar). Vid baseline hade 29 % funktionsstatus 0 enligt *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) och 70 % hade ECOG-funktionsstatus 1; 57 % hade aldrig rökt; 100 % hade cancer i

stadium IV; och 25 % hade tidigare behandlats för hjärnmetastaser. Insertioner i exon 20 observerades vid 8 olika platser; de vanligaste var A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) och N771 (11 %).

Effektresultaten är sammanfattade i tabell 7.

Tabell 7: Effektresultat i CHRYSALIS

	Prövarens bedömning (N = 114)
Total svarsfrekvens^{a, b} (95 % KI)	37 % (28 %, 46 %)
Komplett svar	0 %
Partiellt svar	37 %
Svarets varaktighet	
Median ^c (95 % KI), månader	12,5 (6,5; 16,1)
Patienter med DOR \geq 6 månader	64 %

KI = Konfidensintervall

^a Bekräftat svar

^b ORR- och DOR-resultat enligt prövarens bedömning var enhetliga med de som rapporterades efter den blindade oberoende granskningen (BICR). ORR var enligt BICR-granskningen 43 % (34 %, 53 %) med en komplett svarsfrekvens på 3 % och en partiell svarsfrekvens på 40 %, medianvärdet på DOR var enligt BICR-granskningen 10,8 månader (95 % KI: 6,9; 15,0), och patienter med DOR \geq 6 månader var enligt BICR-granskningen 55 %.

^c Baserat på uppskattning enligt Kaplan-Meier.

Antitumöraktivitet observerades i samtliga studerade subtyper av mutationer.

Äldre

Inga övergripande skillnader i effekt observerades mellan patienter \geq 65 år och patienter $<$ 65 år.

Pediatrik population

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

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Area under plasmakoncentrationskurvan ($AUC_{1 \text{ vecka}}$) för amivantamab ökar proportionellt över ett dosintervall från 350 mg till 1 750 mg.

Efter administrering av Rybrevant enligt rekommenderad dos och schema var genomsnittlig area under serumkoncentrationskurvan (serum- $AUC_{1 \text{ vecka}}$) cirka 2,9 gånger högre efter den femte dosen med doseringar varje vecka, jämfört med efter den första dosen.

Steady state för amivantamab uppnåddes cirka 2 månader in i perioden av varannan vecka-dosering (vid den nionde infusionen) vid 1 050 mg, och den genomsnittliga serum- $AUC_{1 \text{ vecka}}$ var cirka 2,4 gånger högre vid steady state jämfört med efter den första dosen.

Distribution

Amivantamabs geometriska genomsnittliga (CV%) totala distributionsvolym, baserad på uppskattningar av populationens PK-parametrar, var 5,37 (21 %) l efter administrering av rekommenderad dos Rybrevant.

Eliminering

Clearance för amivantamab är högre vid låga doser (< 350 mg) men är linjärt inom det kliniska dosintervallet. Geometriskt genomsnittligt (CV%) linjärt clearance uppskattades till 225 (25 %) ml/dag, baserat på populationens PK-modellering. Geometrisk genomsnittlig (CV%) terminal halveringstid associerad med linjärt clearance, baserad på estimat från populationens PK-parametrar, var 15,7 (26 %) dagar efter administrering av rekommenderad dos Rybrevant som monoterapi.

Särskilda populationer

Äldre

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för amivantamab observerades baserat på ålder (32–87 år).

Nedsatt njurfunktion

Ingen kliniskt signifikant effekt på amivantamabs farmakokinetik observerades hos patienter med lätt ($60 \leq$ kreatininclearance [CrCl] < 90 ml/min) och måttligt ($29 \leq$ CrCl < 60 ml/min) nedsatt njurfunktion. Effekten av kraftigt nedsatt njurfunktion ($15 \leq$ CrCl < 29 ml/min) på amivantamabs farmakokinetik är okänd.

Nedsatt leverfunktion

Det är osannolikt att förändringar i leverfunktionen har någon effekt på elimineringen av amivantamab eftersom IgG1-baserade molekyler som amivantamab inte metaboliseras genom levern.

Ingen kliniskt signifikant effekt på amivantamabs farmakokinetik observerades baserat på lätt nedsatt leverfunktion [(totalt bilirubin \leq ULN och AST > ULN) eller (ULN < totalt bilirubin \leq 1,5 x ULN)]. Effekten av måttligt (totalt bilirubin 1,5 till 3 gånger ULN) och kraftigt (totalt bilirubin > 3 gånger ULN) nedsatt leverfunktion på amivantamabs farmakokinetik är okänd.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för Rybrevant hos barn har inte undersökts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Inga djurstudier har utförts för att fastställa den karcinogena potentialen hos amivantamab. Rutinmässiga genotoxicitets- och karcinogenicitetsstudier är i allmänhet inte tillämpliga på biologiska läkemedel, eftersom stora proteiner inte kan diffundera in i celler och inte kan interagera med DNA eller kromosomalt material.

Reproduktionstoxikologi

Inga djurstudier har utförts för att utvärdera effekterna på reproduktion och fosterutveckling, men baserat på dess verkningsmekanism kan amivantamab orsaka fosterskador eller utvecklingsanomalier. Som rapporteras i litteraturen kan reduktion, eliminering eller störning av embryofetal eller maternell EGFR-signalering förhindra implantation av embryo och orsaka förlust av embryo under olika stadier av graviditeten (genom effekter på placentans utveckling), orsaka utvecklingsanomalier i flera organ eller tidig död hos överlevande foster. På liknande sätt var utslagning av MET, eller dess ligand – hepatocytillväxtfaktor (HGF), embryonalt dödlig på grund av allvarliga defekter i placentans utveckling, och foster uppvisade defekter i muskelutvecklingen i flera organ. Humant IgG1 är känt för att passera placentan, och därför har amivantamab potential att överföras från modern till fostret under dess utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
24 månader

Efter spädning

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

För förvaringsanvisningar efter spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Förbered lösningen för intravenös infusion med aseptisk teknik enligt följande:

Beredning

- Bestäm dosen som krävs (antingen 1 050 mg för patienter < 80 kg eller 1 400 mg för patienter ≥ 80 kg) och antal injektionsflaskor av Rybrevant som behövs baserat på patientens vikt vid behandlingsstart (se avsnitt 4.2). Varje injektionsflaska innehåller 350 mg amivantamab.
- Kontrollera att Rybrevant-lösningen är färglös till svagt gul. Använd inte lösningen om den är missfärgad eller om den innehåller synliga partiklar.
- Dra upp och kassera en volym av antingen 5 % glukoslösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionslösning från en 250 ml infusionspåse, som är lika med den volym av Rybrevant-lösning som krävs och som ska tillsättas (kassera 7 ml spädningsvätska från infusionspåsen för varje injektionsflaska). Infusionspåsar måste vara tillverkade av polyvinylklorid (PVC), polypropylen (PP), polyeten (PE) eller polyolefinblandning (PP+PE).

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

Administrering

- Administrera den utspädda lösningen genom intravenös infusion med hjälp av ett infusionsset utrustat med en flödesregulator och ett in-line, sterilt, icke-pyrogent, lågproteinbindande polyetersulfonfilter (PES) (porstorlek 0,22 eller 0,2 mikrometer). Administreringssetet måste vara tillverkat av antingen polyuretan (PU), polybutadien (PBD), PVC, PP eller PE.
- Infundera inte Rybrevant samtidigt med andra medel i samma intravenösa infart.
- Den utspädda lösningen ska administreras inom 10 timmar (inklusive infusionstid) vid rumstemperatur (15 °C till 25 °C) och i rumsbelysning.
- På grund av frekvensen av infusionsrelaterade reaktioner vid den första dosen, ska amivantamab infunderas via en perifer ven vecka 1 och vecka 2. Efterföljande veckor, då risken för infusionsrelaterade reaktioner är lägre, kan infusionen administreras via en central kateter. Se infusionshastigheter i avsnitt 4.2.

Destruktion

Detta läkemedel är endast för engångsbruk och ej använt läkemedel, som inte administreras inom 10 timmar, ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1594/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12/2021

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