

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rybrevent 350 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 50 mg amivantamabia.

Yksi 7 ml:n injektioampulli sisältää 350 mg amivantamabia.

Amivantamabi on täysin humaanin immunoglobuliini G1 (IgG1) -pohjainen bispesifinen vasta-aine, joka kohdentuu epidermaalisen kasvutekijän (EGF) ja mesenkymaalisen epidermaalisen siirtymän (MET) reseptoreihin. Se on tuotettu nisäkässolulinjalla (kiinanhamsterin munasarja [CHO]) rekombinantti-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Liuos on väritön tai vaaleankeltainen, ja sen pH-arvo on 5,7 ja osmolaliteetti noin 310 mOsm/kg.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Rybrevent monoterapiana on tarkoitettu edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) hoitoon aikuispotilailla, joilla on aktivoivia epidermaalisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) eksonin 20 insertiomutaatioita, platinapohjaisen hoidon epäonnistumisen jälkeen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Syöpälääkevalmisteiden käyttöön perehtyneen lääkärin on aloitettava Rybrevent-hoito ja valvottava sitä.

Rybrevent-valmiste on annettava terveydenhuollon ammattilaisen toimesta. Terveystieteiden ammattilaisella pitää olla saatavilla asianmukainen lääketieteellinen tuki mahdollisten infuusion liittyvien reaktioiden hoitoon.

Ennen Rybrevent-hoidon aloittamista EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatiostatus täytyy määrittää validoidulla testimenetelmällä (ks. kohta 5.1).

#### Annostus

Esilääkitys on annettava Rybrevent-valmisteen käytön yhteydessä ilmenevien infuusion liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi (ks. jäljempänä kohdat "Annoksen muuttaminen" ja "Suositellut muut samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet").

Rybrevent-valmisteen suositeltu annos on esitetty taulukossa 1, ja annostusaikataulu on esitetty taulukossa 2 (ks. jäljempänä kohta "Infuusionopeudet").

**Taulukko 1 Rybrevant-valmisteen suositeltu annos**

Potilaan kehonpaino (lähtötilanteessa*)	Suosittelun annos	Injektiopullojen määrä
Alle 80 kg	1 050 mg	3
Vähintään 80 kg	1 400 mg	4

\* Annosta ei tarvitse muuttaa myöhempien kehonpainon muutosten yhteydessä.

**Taulukko 2 Rybrevant-valmisteen annostusaikataulu**

Viikot	Aikataulu
Viikot 1–4	Viikoittain (yhteensä 4 annosta)
Viikosta 5 lähtien	2 viikon välein viikosta 5 alkaen

Hoidon kesto

On suositeltavaa, että potilaita hoidetaan Rybrevant-valmisteella, kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu toksisuutta, mikä ei ole hyväksyttävissä.

Annoksen väliin jääminen

Jos suunniteltu annos jää väliin, annos on annettava mahdollisimman pian. Annostusaikataulua on tällöin muutettava vastaavasti, säilyttäen hoitoväli.

Annoksen muuttaminen

Annostus on keskeytettävä vaikeusasteen 3 tai 4 tasoisten hättävien vaikutusten ilmetessä, kunnes hättävien vaikutus lievittyy  $\leq$  asteeseen 1 tai lähtötasoon. Jos keskeytys on kestoiltaan enintään 7 vuorokautta, hoito aloitetaan uudelleen nykyisellä annoksella. Jos keskeytys kestää pidempään kuin 7 vuorokautta, on suositeltavaa aloittaa hoito uudelleen pienemmällä annoksella taulukon 3 mukaisesti. Katso myös annosmuutokset tiettyjen hättävien vaikutusten osalta alla olevasta taulukosta 3.

**Taulukko 3 Suositellut annoksen pienennykset hättävien vaikutusten seurauksena**

Kehonpaino (lähtötilanteessa)	Alkuannos	Annos	Annos	3. keskeytys hättävien vaikutuksen vuoksi
		1. keskeytyksen jälkeen hättävien vaikutuksen vuoksi	2. keskeytyksen jälkeen hättävien vaikutuksen vuoksi	
Alle 80 kg	1 050 mg	700 mg	350 mg	Rybrevant-hoito lopetetaan
Vähintään 80 kg	1 400 mg	1 050 mg	700 mg	

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusio pitää keskeyttää ensimmäisen infuusioon liittyvän reaktion merkin ilmetessä. Muita tukihoidona käytettäviä lääkevalmisteita (esim. ylimääräiset glukokortikoidit, antihistamiini, antipyreetit ja antiemeetit) on annettava kliinisen tarpeen mukaisesti (ks. kohta 4.4).

- Vaikeusaste 1–3 (lievä–vaikea): Oireiden lievittyä infuusiota jatketaan 50 %:n nopeudella aiempaan nopeuteen nähden. Jos muita oireita ei ilmene, nopeutta voidaan lisätä suositellun infuusionopeuden mukaisesti (ks. taulukko 5). Muut samanaikaisesti annettavat lääkevalmisteet on annettava seuraavan annoksen kohdalla (ks. taulukko 4).
- Toistuva vaikeusasteen 3 tasoinen tai vaikeusasteen 4 tasoinen (hengenvaarallinen): Rybrevant-hoito lopetetaan pysyvästi.

Ihon ja kynsien reaktiot

Jos potilaalle kehittyy vaikeusasteen 2 tasoinen ihon tai kynsien reaktio, tukihoido on aloitettava. Jos reaktio ei lieviy 2 viikossa, annoksen pienentämistä on harkittava (ks. taulukko 3). Jos potilaalle kehittyy vaikeusasteen 3 tasoinen ihon tai kynsien reaktio, tukihoido on aloitettava ja Rybrevant-hoidon keskeyttämistä on harkittava hättävien vaikutuksen lievittymiseen saakka. Kun ihon tai kynsien reaktio on lievittänyt  $\leq$  vaikeusasteen 2 tasoiseksi, Rybrevant-hoitoa on jatkettava pienemmällä annoksella. Jos potilaalle kehittyy vaikeusasteen 4 tasoisia ihoreaktioita, Rybrevant-hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.4).

### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Interstitiaalista keuhkosairautta tai interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia haittavaikutuksia (pneumoniittia) epäiltäessä Rybrevant-hoito pitää keskeyttää. Jos potilaalla varmistuu interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) tai interstitiaalisen keuhkosairauden kaltainen haittavaikutus (esim. pneumoniitti), Rybrevant-hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.4).

### Suosittelut muut samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet

Ennen infuusiota (viikko 1, päivät 1 ja 2) on annettava antihistamiineja, antipyreettejä ja glukokortikoideja infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi (ks. taulukko 4). Myöhempiä annoksia varten on tarpeen antaa antihistamiineja ja antipyreettejä. Antiemeettejä on annettava tarpeen mukaan.

**Taulukko 4 Esilääkitysten annostusaikataulu**

Esilääkitys	Annos	Antoreitti	Suosittelu annostusikkuna ennen Rybrevant-valmisteen antoa
Antihistamiini*	Difenhydramiini (25–50 mg) tai vastaava	Laskimoon	15–30 minuuttia
		Suun kautta	30–60 minuuttia
Antipyreetti*	Parasetamoli/asetaminofeeni (650–1 000 mg)	Laskimoon	15–30 minuuttia
		Suun kautta	30–60 minuuttia
Glukokortikoidi‡	Deksametasoni (10 mg) tai metyyliprednisoloni (40 mg) tai vastaava	Laskimoon	45–60 minuuttia

\* Tarvitaan kaikilla annoksilla.

‡ Tarvitaan alkuannoksen yhteydessä (viikko 1, päivät 1 ja 2); valinnainen myöhempien annosten yhteydessä.

### Erityiset potilasryhmät

#### Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää amivantamabia pediatrialle potilaille ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon.

#### Ikäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.8, kohta 5.1 ja kohta 5.2).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Amivantamabin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty muodollisia tutkimuksia. Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava potilaiden kohdalla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska amivantamabia ei ole tutkittu tässä potilasjoukossa (ks. kohta 5.2). Jos hoito aloitetaan, potilaita on seurattava haittavaikutusten varalta muuttaen annosta edellä esitettyjen suositusten mukaisesti.

#### Maksan vajaatoiminta

Amivantamabilla ei ole tehty muodollisia tutkimuksia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, koska amivantamabia ei ole tutkittu tässä potilasjoukossa (ks. kohta 5.2). Jos hoito aloitetaan, potilasta on seurattava haittavaikutusten varalta muuttaen annosta edellä esitettyjen suositusten mukaisesti.

#### Antotapa

Rybrevant annetaan laskimoon. Se annetaan laskimoinfuusiona sen jälkeen, kun sitä on laimennettu steriilillä 5 % glukosiliuoksella tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella injeksiota varten. Rybrevant on annettava in-line-suodatuksen kanssa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### Infuusionopeudet

Laimentamisen jälkeen infuusio on annettava laskimoon alla olevassa taulukossa 5 esitetyillä infuusionopeuksilla. Ensimmäisen annoksen kohdalla ilmenevien infuusioon liittyvien reaktioiden yleisyyden takia amivantamabi on infusoitava perifeerisen laskimon kautta viikolla 1 ja viikolla 2. Infuusio voidaan antaa keskuslaskimokatettrin kautta, kun infuusioon liittyvien reaktioiden riski on pienempi (ks. kohta 6.6). On suositeltavaa, että ensimmäinen annos valmistetaan mahdollisimman lähellä infuusion antoa sen loppuun suorittamisen todennäköisyyden maksimoimiseksi siinä tapauksessa, että ilmenisi infuusioon liittyä reaktio.

**Taulukko 5 Infuusionopeudet Rybrevant-valmisteen antoa varten**

1 050 mg:n annos			
Viikko	Annos (per 250 ml:n pussi)	Alkuvaiheen infuusionopeus	Myöhempi infuusionopeus <sup>‡</sup>
<b>Viikko 1 (infuusioannos jaetaan kahdelle päivälle)</b>			
Viikko 1 päivä 1	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Viikko 1 päivä 2	700 mg	50 ml/h	75 ml/h
<b>Viikko 2</b>	1 050 mg	85 ml/h	
<b>Myöhemmät viikot*</b>	1 050 mg	125 ml/h	
1 400 mg:n annos			
Viikko	Annos (per 250 ml:n pussi)	Alkuvaiheen infuusionopeus	Myöhempi infuusionopeus <sup>‡</sup>
<b>Viikko 1 (infuusioannos jaetaan kahdelle päivälle)</b>			
Viikko 1 päivä 1	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Viikko 1 päivä 2	1 050 mg	35 ml/h	50 ml/h
<b>Viikko 2</b>	1 400 mg	65 ml/h	
<b>Viikko 3</b>	1 400 mg	85 ml/h	
<b>Myöhemmät viikot*</b>	1 400 mg	125 ml/h	

\* Viikon 5 jälkeen potilaille annetaan annos 2 viikon välein.

‡ Alkuvaiheen infuusionopeutta lisätään myöhemmän infuusionopeuden tasoiseksi 2 tunnin jälkeen, mikäli infuusioon liittyviä reaktioita ei ilmene.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys on parantamiseksi on annettun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita on ilmennyt usein amivantamabihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Ennen ensimmäistä infuusiota (viikko 1) on annettava antihistamiineja, antipyreettejä ja glukokortikoideja infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi. Myöhempiä annoksia varten on annettava antihistamiineja ja antipyreettejä. Viikolla 1 ensimmäinen infuusio on jaettava kahdelle antokerralle, jotka annetaan päivinä 1 ja 2.

Potilasta on hoidettava ympäristössä, jossa on asianmukainen lääketieteellinen tuki infuusioon liittyvien reaktioiden hoitamiseksi. Infuusiota on keskeytettävä ensimmäisen minkä tahansa asteisen infuusioon liittyvän reaktion merkin ilmetessä. Infuusion jälkeen annettavia lääkevalmisteita on annettava kliinisen tarpeen mukaisesti. Oireiden lievittyttyä infuusiota tulee jatkaa 50 %:n nopeudella

aiempaan nopeuteen nähden. Toistuvien vaikeusasteen 3 tasoisten tai vaikeusasteen 4 tasoisten infuusioon liittyvien reaktioiden ilmetessä Rybrevant-hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

#### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Interstitiaalista keuhkosairautta tai interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia haittavaikutuksia (esim. pneumoniitti) on raportoitu amivantamabihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilasta on seurattava interstitiaaliseen keuhkosairauteen / pneumoniittiin viittaavien oireiden varalta (esim. hengenahdistus, yskä, kuume). Jos oireita kehittyy, Rybrevant-hoito on keskeytettävä näiden oireiden tutkimisen ajaksi. Epäilty interstitiaalinen keuhkosairaus tai interstitiaalisen keuhkosairauden kaltainen haittavaikutus on arvioitava ja asianmukainen hoito aloitettava tarpeen mukaan. Rybrevant-hoito on lopetettava pysyvästi potilailla, joilla on vahvistettu interstitiaalinen keuhkosairaus tai interstitiaalisen keuhkosairauden kaltainen haittavaikutus (ks. kohta 4.2).

#### Ihon ja kynsien reaktiot

Ihottumaa (mukaan lukien aknea muistuttava ihottuma), kutinaa ja ihon kuivumista on ilmennyt amivantamabihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilasta on ohjeistettava välttämään altistumista auringolle Rybrevant-hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon jälkeen. Suojavaatetus ja laajakirjoisen UVA/UVB-aurinkovoiteen käyttö on suositeltavaa. Alkoholittoman pehmentävän voiteen käyttöä suositellaan kuivien alueiden hoitoon. Jos ihoreaktioita kehittyy, hoitona on annettava paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja ja paikallisesti käytettäviä ja/tai suun kautta otettavia antibiootteja. Vaikeusasteen 3 tasoisten tai heikosti siedettyjen vaikeusasteen 2 tasoisten tapahtumien osalta hoitona on annettava myös systeemisiä antibiootteja ja suun kautta otettavia steroideja. Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteinen ihottuma, jossa on epätyypillinen ilmiasu tai jakautuminen tai joka ei kohennu 2 viikon sisällä, hänet on lähetettävä viipymättä ihotautilääkärin arvioon. Rybrevant-valmisteen annosta on pienennettävä, hoito on keskeytettävä tai lopetettava pysyvästi vaikeusasteen perusteella (ks. kohta 4.2).

Toksista epidermaalista nekrolyysia on raportoitu. Tällä lääkevalmisteella toteutettava hoito on lopetettava, jos toksisen epidermaalisen nekrolyysin esiintyminen vahvistetaan.

#### Silmien häiriöt

Silmien häiriöitä, mukaan lukien keratiitti, on ilmennyt amivantamabihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilas, jolla ilmenee pahenevia silmäoireita, on lähetettävä viipymättä silmälääkärin arvioon. Hänen on keskeytettävä piilolinssien käyttö siihen saakka, kunnes oireet on arvioitu. Katso kohdasta 4.2 annosmuutokset asteen 3 tai 4 tasoisten silmien häiriöiden kohdalla.

#### Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Tämä lääkevalmiste voidaan laimentaa 9 mg:n/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella infuusiota varten. Tämä täytyy huomioida potilailla, joilla on ruokavalion natriumrajoitus (ks. kohta 6.6).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. IgG1:n monoklonaalisena vasta-aineena muuttumattoman amivantamabin erittyminen munuaisten kautta ja maksaentsyymivälitteinen metabolia eivät todennäköisesti ole merkittäviä eliminaatioreittejä. Näin ollen lääkettä metaboloivien entsyymien variaatioiden ei odoteta vaikuttavan amivantamabin eliminaatioon. Amivantabilla on korkea affiniteetti EGFR:n ja MET:n spesifisiin epitoppeihin, eikä sen siten odoteta muuttavan lääkkeitä metaboloivien entsyymien toimintaa.

#### Rokotukset

Rokotusten tehosta ja turvallisuudesta amivantamabia saavilla potilailla ei ole kliinistä tietoa. Vältä eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöä potilaan saadessa amivantamabia.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi /ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä amivantamabihoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja ihmisistä, jotta voitaisiin arvioida amivantamabin raskauden aikaiseen käyttöön liittyviä riskejä. Eläimillä ei ole tehty lisääntymistä koskevia tutkimuksia tietojen keräämiseksi lääkkeeseen liittyvistä riskeistä. EGFR:n ja MET:n estäjämolekyylien anto tiineenä oleville eläimille sai aikaan heikentynyttä alkion/sikiön kehitystä, alkioden kuolleisuutta ja raskauden keskeytymisten lisääntymistä. Näin ollen vaikutusmekanisminsa ja eläinmallien löydösten perusteella amivantamabi voi olla vahingollista sikiölle, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Amivantamabia ei pidä antaa raskauden aikana, ellei naisen hoidosta saaman hyödyn katsota olevan merkittävämpi kuin mahdolliset sikiöön kohdistuvat riskit. Jos potilas tulee raskaaksi käyttäessään tätä lääkevalmistetta, potilaalle on ilmoitettava mahdollisista sikiölle koituvista riskeistä (ks. kohta 5.3).

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö amivantamabi ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG-vasta-aineiden tiedetään erittyvän rintamaitoon muutaman ensimmäisen päivän ajan synnytyksestä, ja pitoisuudet laskevat pieniksi nopeasti. Rintaruokittuun lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea tällä lyhyellä jaksolla heti synnytyksen jälkeen, vaikka IgG-vasta-aineet todennäköisesti hajoavat imeytymättä rintaruokituksen lapsen ruoansulatuskanavassa. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko amivantamabihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Amivantamabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole arvioitu eläinkokeissa.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rybrevant-valmisteella saattaa olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ks. kohta 4.8 (esim. huimaus, väsymys/uupumus, näön heikentyminen). Jos potilaalle tulee hoitoon liittyviä oireita, mukaan lukien näkökykyyn liittyvät haittavaikutukset, jotka vaikuttavat hänen keskittymis- ja reaktiokykyynsä, on suositeltavaa, ettei potilas aja autoa tai käytä koneita ennen kuin tämä vaikutus loppuu.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset, mukaan lukien kaikki vaikeusasteet, olivat ihottuma (76 %), infuusioon liittyvät reaktiot (67 %), kynsitoksisuus (47 %), hypoalbuminemia (31 %), edeema (26 %), väsymys/uupumus (26 %), stomatiitti (24 %), pahoinvointi (23 %) ja ummetus (23 %). Vakavia haittavaikutuksia olivat interstitiaalinen keuhkosairaus (1,3 %), infuusioon liittyvä reaktio (1,1 %) ja ihottuma (1,1 %). Kolme prosenttia potilaista lopetti Rybrevant-hoidon haittavaikutusten takia. Yleisimpiä hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat infuusioon liittyvä reaktio (1,1 %), interstitiaalinen keuhkosairaus (0,5 %) ja kynsitoksisuus (0,5 %).

### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 6 esitetään yhteenveto haittavaikutuksista, joita on ilmennyt amivantamabia saaneilla potilailla.

Tiedot edustavat amivantamabialtistusta 380 potilaalla, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, platinapohjaisen solunsalpaajahoidon epäonnistumisen jälkeen. Potilaat saivat 1 050 mg (alle 80 kg:n painoiset potilaat) tai 1 400 mg (vähintään 80 kg:n

painoiset potilaat) amivantamabia. Amivantamabialtistuksen mediaani oli 4,1 kuukautta (vaihteluväli: 0,0–39,7 kuukautta).

Kliinisten tutkimusten aikana havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla esiintymistiheysluokan mukaisesti. Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ); ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 6 Amivantamabia saaneilla potilailla ilmenneet haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b> Haittavaikutus	<b>Esiintymistiheys-</b> <b>luokka</b>	<b>Kaikki</b> <b>vaikeusasteet</b> <b>(%)</b>	<b>Vaikeusasteet</b> <b>3–4 (%)</b>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			
Hypoalbuminemia <sup>a</sup> (ks. kohta 5.1)	Hyvin yleinen	31	2*
Ruokahalun heikkeneminen		16	0,5*
Hypokalsemia		10	0,3*
Hypokalemia	Yleinen	9	2
Hypomagnesemia		8	0
<b>Hermosto</b>			
Huimaus <sup>b</sup>	Hyvin yleinen	13	0,3*
<b>Silmät</b>			
Näön heikentyminen <sup>c</sup>	Yleinen	3	0
Silmäripsien kasvu <sup>d</sup>		1	0
Muut silmien häiriöt <sup>e</sup>		6	0
Keratiitti	Melko harvinainen	0,5	0
Uveiitti		0,3	0
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			
Interstitiaalinen keuhkosairaus <sup>f</sup>	Yleinen	3	0,5*
<b>Ruoansulatuselimistö</b>			
Ripuli	Hyvin yleinen	11	2*
Stomatiitti <sup>g</sup>		24	0,5*
Pahoinvointi		23	0,5*
Ummetus		23	0
Oksentelu		12	0,5*
Vatsakipu <sup>h</sup>	Yleinen	9	0,8*
<b>Maksa ja sappi</b>			
Alaniiniaminotransferaasiarvon nousu	Hyvin yleinen	15	2
Aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu		13	1
Veren alkalisen fosfataasin nousu		12	0,5*
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			
Ihottuma <sup>i</sup>	Hyvin yleinen	76	3*
Kynsitoksisuus <sup>j</sup>		47	2*
Ihon kuivuminen <sup>k</sup>		19	0
Kutina		18	0
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Melko harvinainen	0,3	0,3*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			
Lihaskipu	Hyvin yleinen	11	0,3*
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			
Edeema <sup>l</sup>	Hyvin yleinen	26	0,8*
Väsymys/uupumus <sup>m</sup>		26	0,8*

<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>			
Infuusioon liittyvä reaktio	Hyvin yleinen	67	2

- \* Vain vaikeusasteen 3 tapahtumia
- a Hypoalbuminemia: veren albumiinipitoisuuden lasku, hypoalbuminemia
- b Huimaus: heitehuimaus, ponnistukseen liittyvä heitehuimaus, kiertoahuimaus
- c Näön heikentyminen: näön hämärtyminen, näöntarkkuuden heikentyminen, näkökyvyn heikentyminen
- d Silmäripsien kasvaminen: silmäripsien kasvaminen, trikomegalia
- e Muut silmien häiriöt: blefariitti, konjunktivaalinen hyperemia, sarveiskalvon ärsytys, silmien kuivuminen, episkleriitti, silmien häiriö, silmien kutina, ei-tarttuva konjunktiviitti, okulaarinen hyperemia
- f Interstitiaalinen keuhkosairaus: interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti
- g Stomatiitti: aftahaavauma, keiliitti, glossiitti, huulen haavauma, suun haavauma, limakalvotulehdus, stomatiitti
- h Vatsakipu: epämukava tunne vatsassa, vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, ylävatsavaivat, ruoansulatuskanavan kipu
- i Ihottuma: akne, dermatiitti, akneiforminen dermatiitti, punoitus, erythema multiforme, follikuliitti, märkärupi, palmaaris-plantaarisen erythrodysestesian oireyhtymä, perineaalinen ihottuma, perioraalinen dermatiitti, märkärakkula, ihottuma, punoittava ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulo-papulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma, pustulaarinen ihottuma, vesikulaarinen ihottuma, ihon kuoriutumisen, iholeesio
- j Kynsitoksisuus: sisään kasvava kynsi, kynsipedin infektio, kynsinauhan fissuura, kynsien häiriö, kynsien karheutuminen, onykoklaasi, onykolyysi, paronykia
- k Ihon kuivuminen: ihon kuivuminen, ekseema, asteatoottinen ekseema, ihon fissuurat, kseroderma
- l Edeema: silmien edeema, silmäluomen edeema, kasvojen edeema, yleistynyt edeema, paikallistunut edeema, edeema, perifeerinen edeema, periorbitaalinen edeema, periorbitaalinen turvotus, perifeerinen turvotus, kasvojen turvotus
- m Väsymys/uupumus: astenia, väsymys/uupumus

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita ilmeni 67 %:lla amivantamabihoitoa saaneista potilaista. Infuusioon liittyvistä reaktioista 98 % oli vaikeusasteen 1–2 tasoisia. Infuusioon liittyvistä reaktioista 99 % ilmeni ensimmäisen infuusion kohdalla; mediaaniaika niiden alkamiseen oli 60 minuuttia, ja suurin osa ilmeni 2 tunnin kuluessa infuusion alkamisesta. Yleisimmin esiintyviä merkkejä ja oireita olivat vilunväristykset, hengenahdistus, pahoinvointi, punoitus, epämukava tunne rintakehässä ja oksentelu (ks. kohta 4.4).

### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Interstitiaalista keuhkosairautta tai interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia reaktioita on raportoitu amivantamabin ja muiden EGFR:n estäjien käytön yhteydessä. Interstitiaalista keuhkosairausta tai pneumoniittia raportoitiin 2,6 %:lla potilaista. Kliinisestä tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joilla oli sairaushistoriassa interstitiaalinen keuhkosairaus, lääkkeen aikaansaama interstitiaalinen keuhkosairaus, säteilyn aiheuttama pneumoniitti, joka on edellyttänyt steroidihoitoa, tai merkkejä kliinisesti aktiivisesta interstitiaalisesta keuhkosairaudesta (ks. kohta 4.4).

### Ihon ja kynsien reaktiot

Ihottumaa (mukaan lukien akneiforminen dermatiitti), kutinaa ja ihon kuivumista ilmeni 76 %:lla amivantamabihoitoa saaneista potilaista. Useimmat tapaukset olivat vaikeusasteen 1 tai 2 tasoisia. Vaikeusasteen 3 tasoisia ihottumatapahtumia ilmeni 3 %:lla potilaista. Amivantamabihoidon keskeyttämiseen johtanutta ihottumaa ilmeni 0,3 %:lla potilaista. Ihottuma kehittyi yleensä ensimmäisten 4 hoitoviikon aikana, ja sen alkamiseen kuluva ajan mediaani oli 14 vuorokautta. Kynsitoksisuutta on ilmennyt amivantamabihoitoa saaneilla potilailla. Tapahtumista useimmat olivat vaikeusasteen 1 tai 2 tasoisia. Vaikeusasteen 3 tasoista kynsitoksisuutta ilmeni 1,8 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4).

### Silmien häiriöt

Silmien häiriöitä, mukaan lukien keratiitti (0,5 %), ilmeni 9 %:lla amivantamabihoitoa saaneista potilaista. Muita raportoituja haittavaikutuksia olivat silmäripsien kasvaminen, näön heikentyminen ja muut silmien häiriöt. Kaikki tapahtumat olivat vaikeusasteen 1–2 tasoisia (ks. kohta 4.4).



## Muut erityisryhmät

### *Iäkkäät*

Amivantamabin käytöstä 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla on vähän kliinisiä tietoja (ks. kohta 5.1). Turvallisuudessa ei yleisesti havaittu eroja  $\geq 65$ -vuotiaiden ja  $< 65$ -vuotiaiden potilaiden välillä.

### Immunogeenisuus

Kuten kaikkien terapeuttisten proteiinien, myös tämän valmisteen, käytön yhteydessä on olemassa immunogeenisuuden mahdollisuus. Kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana potilaita, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisolainen keuhkosityöpä, ja jossa heitä hoidettiin amivantamabilla, kolme (0,9 %) 347:stä arvioitavissa olevasta potilaasta sai positiivisen tuloksen amivantamabivasta-aineiden osalta. Ei ole olemassa näyttöä siitä, että amivantamabivasta-aineet aiheuttaisivat farmakokineettisen profiilin, tehoprofiilin tai turvallisuusprofiilin muutoksia.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Siedettyä enimmäisannosta ei määritelty kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat enintään 1 750 mg laskimoon. Amivantamabin yliannostukseen ei ole olemassa tunnettua spesifistä vastalääkettä. Yliannostuksen sattuessa Rybrevant-hoito on lopetettava, potilasta on seurattava haittatapahtumien merkkien tai oireiden varalta ja asianmukaiset tukitoimenpiteet on otettava käyttöön välittömästi siihen saakka, kunnes kliininen toksisuus on lievittynyt tai hävinnyt.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-aineen ja lääkeaineen konjugaatit, ATC-koodi: L01FX18.

#### Vaikutusmekanismi

Amivantamabi on vähän fukoosia sisältävä, täysin humaanin IgG1-pohjainen EGFR-MET-bispesifinen vasta-aine. Sillä on immuunisoluihin kohdentuvaa aktiivisuutta, joka kohdentuu kasvaimiin, joissa on aktivoivia EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatioita. Amivantamabi sitoutuu EGFR:n ja MET:n ekstrasellulaarisiin domeeneihin.

Amivantamabi häiritsee EGFR:n ja MET:n signalointitoimintoja estämällä ligandin sitoutumisen ja tehostamalla EGFR:n ja MET:n hajoamista, estäen näin kasvaimen kasvun ja etenemisen. EGFR:n ja MET:n esiintyminen kasvainsolujen pinnalla mahdollistavat myös hoidon kohdentamisen näihin soluihin immuuniefektorisoluvälitteisesti, jolloin luonnolliset tappajasolut ja makrofagit voivat tuhota kasvainsoluja vasta-aineriippuvaisen solutoksisuuden (ADCC) ja trogositytoosin kautta.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

### Albumiini

Amivantamabi pienensi seerumin albumiinipitoisuutta tyypillisesti ensimmäisten 8 viikon aikana (ks. kohta 4.8); kyseessä on MET:n eston farmakodynaaminen vaikutus. Tämän jälkeen albumiinipitoisuus vakautui amivantamabihoidon loppuajaksi.

### Kliininen teho ja turvallisuus

CHRYSLIS on avoin, useassa kohortissa tehty monikeskustutkimus, jossa arvioitiin Rybrevant-valmisteen turvallisuutta ja tehoa paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeistä ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavien potilaiden hoidossa. Tehoa on arvioitu 114 potilaalla, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisoluisen keuhkosityöpä ja EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatioita, ja joiden tauti oli edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen. Tutkittavien seurannan mediaanikesto oli 12,5 kuukautta. EGFR:n eksonin 20 insertiomutaatioiden määrittäminen kasvainkudoksesta (93 %) ja/tai plasmanäytteistä (10 %) toteutettiin paikallisesti uuden sukupolven sekvensoinnilla (NGS) 46 %:lla potilaista ja/tai polymeerasiketjureaktiomäärityksellä (PCR) 41 %:lla potilaista; 4 %:lla tapaa ei ilmoitettu. Potilaat, joilla oli hoitamattomia aivoetäpesäkkeitä tai joilla oli aiemmin ollut pitkäaikaishoitoa steroideilla tai muilla immunosuppressiivisilla lääkeaineilla vaatinut interstitiaalinen keuhkosairaus kahden edellisen vuoden aikana, eivät soveltuneet mukaan tutkimukseen. Rybrevant-valmistetta annettiin laskimoon 1 050 mg alle 80 kg:n painoisille potilaille ja 1 400 mg vähintään 80 kg:n painoisille potilaille kerran viikossa 4 viikon ajan ja sen jälkeen 2 viikon välein viikosta 5 alkaen kliinisen hyödyn häviämiseen saakka tai kunnes ilmaantui toksisuutta, mikä ei ollut hyväksyttävissä. Ensisijaisena tehon päätetapahtumana oli tutkijan arvioima kokonaisvaste (ORR), jonka määritelmänä oli täydellinen vaste (CR) tai osittainen vaste (PR) RECIST v1.1 -kriteerien perusteella. Tämän lisäksi ensisijainen päätetapahtuma arvioitiin sokkoutetulla riippumattomalla keskitetyllä arvioinnilla (BICR). Toissijaisiin tehon päätetapahtumiin sisältyi vasteen kesto (DOR).

Mediaani-ikä oli 62 vuotta (vaihteluväli: 36–84). 41 % potilaista oli  $\geq 65$ -vuotiaita. 61 % oli naisia, 52 % aasialaisia ja 37 % valkoihaisia. Aiempien hoitojen mediaanilukumäärä oli 2 (vaihteluväli: 1–7 hoitoa). Lähtötilanteessa 29 %:lla tutkittavista oli Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka 0 ja 70 %:lla oli ECOG-toimintakykyluokka 1. 57 % ei ollut tupakoinut koskaan, 100 %:lla oli vaiheen IV syöpä ja 25 % oli saanut aiempaa hoitoa aivoetäpesäkkeisiin. Eksonissa 20 olevia insertioita havaittiin kahdeksassa eri aminohappotähteessä. Yleisimpiä tähteitä olivat A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) ja N771 (11 %).

Tehoa koskevista tuloksista on esitetty yhteenveto taulukossa 7.

**Taulukko 7 Tehoa koskevat tulokset CHRYSLIS-tutkimuksessa**

	<b>Tutkijan arviointi (N=114)</b>
<b>Kokonaisvaste<sup>a, b</sup> (95 %:n luottamusväli)</b>	37 % (28 %, 46 %)
Täydellinen vaste	0 %
Osittainen vaste	37 %
<b>Vasteen kesto</b>	
Mediaani <sup>c</sup> (95 %:n luottamusväli), kuukautta	12,5 (6,5; 16,1)
Potilaat, joiden vasteen kesto oli $\geq 6$ kuukautta	64 %

<sup>a</sup> Vahvistettu vaste

<sup>b</sup> Tutkijan arvioima kokonaisvaste ja vasteen kesto vastasivat sokkoutettua riippumatonta keskitettyä arviointia; kokonaisvaste oli sokkoutetussa riippumattomassa keskitetyssä arvioinnissa 43 % (34 %, 53 %), joista 3 %:lla oli täydellinen vaste ja 40 %:lla osittainen vaste. Vasteen keston mediaani oli sokkoutetussa riippumattomassa keskitetyssä arvioinnissa 10,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 6,9; 15,0) ja potilaita, joilla vasteen kesto oli  $\geq 6$  kuukautta, oli sokkoutetussa riippumattomassa keskitetyssä arvioinnissa 55 %.

<sup>c</sup> Kaplan-Meierin estimaatin perusteella.

Kasvaimia vastaan kohdistuvaa aktiivisuutta havaittiin tutkituissa mutaatioiden alatyypeissä.

### Iäkkäät

Tehossa ei yleisesti havaittu eroja  $\geq 65$ -vuotiaiden ja  $< 65$ -vuotiaiden potilaiden välillä.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Rybrevant-valmisteen käytöstä ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

### Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Amivantamabin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala ( $AUC_{1 \text{ viikko}}$ ) lisääntyy suhteellisesti annosalueella 350–1 750 mg.

Kun Rybrevant-valmistetta annettiin suositellulla annoksella ja annostusaikataululla, keskimääräinen seerumin  $AUC_{1 \text{ viikko}}$ -arvo oli noin 2,9 kertaa suurempi viikottaisen annostelun jälkeisen viidennen annoksen jälkeen verrattuna ensimmäiseen annokseen.

Vakaa tila saavutettiin, kun 1 050 mg:n annosta oli käytetty 2 viikon välein noin 2 kuukauden ajan (yhdeksänteen infuusioon mennessä), ja seerumin keskimääräinen  $AUC_{1 \text{ viikko}}$ -arvo oli vakaassa tilassa noin 2,4 kertaa suurempi ensimmäiseen annokseen verrattuna.

### Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisten parametrien estimaatteihin perustuva amivantamabin kokonaisjakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (vaihtelukerroin, %) oli 5,37 l (21 %) Rybrevant-valmisteen suositellun annoksen annon jälkeen.

### Eliminaatio

Amivantamabin puhdistuma on suurempi pienillä annoksilla ( $< 350$  mg) mutta lineaarinen kliinisellä annosalueella. Lineaarisen puhdistuman geometrisen keskiarvon (vaihtelukerroin, %) arvioitiin populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella olevan 225 ml/vrk (25 %). Populaatiofarmakokineettisten parametrien estimaattien perusteella saatu lineaariseen puhdistumaan liittyvä terminaalisen puoliintumisajan geometrinen keskiarvo (vaihtelukerroin, %) oli 15,7 vuorokautta (26 %) suositellun Rybrevant-annoksen jälkeen monoterapiana annettuna.

### Erityiset potilasryhmät

#### Iäkkäät potilaat

Iän perusteella (32–87 vuotta) ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja amivantamabin farmakokinetiikassa.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Amivantamabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää vaikutusta potilailla, joilla oli lievä ( $60 \leq$  kreatiniinipuhdistuma [CrCl]  $< 90$  ml/min) tai kohtalainen ( $29 \leq$  CrCl  $< 60$  ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan ( $15 \leq$  CrCl  $< 29$  ml/min) vaikutusta amivantamabin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

#### Maksan vajaatoiminta

Maksan toiminnan muutoksilla ei todennäköisesti ole mitään vaikutusta amivantamabin eliminaatioon, koska IgG1-pohjaiset molekyylit kuten amivantamabi eivät metaboloitu maksareittien kautta.

Amivantamabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää vaikutusta lievän maksan vajaatoiminnan seurauksena [(kokonaisbilirubiini  $\leq$  ULN ja ASAT  $>$  ULN) tai (ULN  $<$

kokonaisbilirubiini  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ]). Kohtalaisen maksan vajaatoiminnan (kokonaisbilirubiini 1,5–3 kertaa ULN) ja vaikean maksan vajaatoiminnan (kokonaisbilirubiini  $> 3$  kertaa ULN) vaikutusta amivantamabin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

#### Pediatriset potilaat

Rybrebant-valmisteen farmakokinetiikkaa pediatriisilla potilailla ei ole tutkittu.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten non-kliniisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

#### Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Eläinkokeita ei ole tehty amivantamabin karsinogeenisuuden selvittämiseksi. Rutiininomaiset genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset eivät yleensä sovellu käytettäväksi biologisten lääkkeiden kohdalla, koska suuret proteiinit eivät voi diffundoitua soluihin eivätkä voi olla vuorovaikutuksessa DNA:n tai kromosomaalisen materiaalin kanssa.

#### Lisääntymistoksisuus

Eläinkokeita ei ole tehty lisääntymiseen ja sikiön kehitykseen kohdistuvien vaikutusten arvioimiseksi. Vaikutusmekanisminsa perusteella amivantamabi voi kuitenkin aiheuttaa sikiölle vaurioita tai kehityksellisiä poikkeavuuksia. Kuten kirjallisuudessa on raportoitu, alkion/sikiön tai emon EGFR-signaaloinnin vähentyminen, puuttuminen tai häiriintyminen voi estää implantaation, aiheuttaa alkion/sikiön keskenmenon raskauden eri vaiheissa (istukan kehitykseen kohdistuvien vaikutusten kautta), aiheuttaa kehityksellisiä poikkeavuuksia eri elimissä tai aiheuttaa eloonjääneen sikiön ennenaikaisen kuoleman. Vastaavasti MET:n tai sen ligandin hepatosyyttikasvutekijän poistogeenisuus oli letaali alkion istukan vaikeiden kehityspuutosten seurauksena. Sikiöillä esiintyi myös vikoja useiden elinten lihasten kehittymisessä. Ihmisen IgG1:n tiedetään pääsevän istukan läpi. Näin ollen amivantamabi voi mahdollisesti siirtyä äidiltä kehittyvään sikiöön.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Etyleenidiamiinitetraetikkahappo (EDTA) dinatriumsuoladihydraatti  
L-histidiini  
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti  
L-metioniini  
Polysorbaatti 80 (E433)  
Sakkarosi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

#### Avaamaton injektio-pullo

2 vuotta

#### Laimentamisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen säilyvyys on osoitettu 10 tunnin ajalta 15–25 °C:n lämpötilassa huoneenvalossa. Mikrobiologian kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei

laimennusmenetelmä poista mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttökuntoon saattamisen jälkeiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

#### 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

7 ml konsentraattia tyyppin 1 lasisessa injektiopullossa, jossa on elastomeerinen suljin, alumiinisinetti ja repäisykorkki, ja joka sisältää 350 mg amivantamabia. Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

#### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmista liuos laskimoinfuusiota varten aseptisellä tekniikalla seuraavasti:

##### Valmistus

- Määrittele tarvittava annos (joko 1 050 mg potilaille, jotka painavat < 80 kg tai 1 400 mg potilaille, jotka painavat ≥ 80 kg) ja tarvittava Rybrevant-injektiopullojen määrä potilaan lähtötilanteen painon perusteella (ks. kohta 4.2). Yksi injektiopullo sisältää 350 mg amivantamabia.
- Tarkista, että Rybrevant-liuos on väritöntä tai vaaleankeltaista. Älä käytä liuosta, jos siinä on värimuutoksia tai näkyviä hiukkasia.
- Poista 250 ml:n infuusiopussista (joko 5 % glukoosiliuosta tai 9 mg/ml [0,9 %] natriumkloridiliuosta injektiota varten) tilavuus, joka vastaa tarvittavaa lisättävän Rybrevant-liuoksen tilavuutta, ja hävitä se (hävitä 7 ml laimenninta infuusiopussista kutakin injektiopulloa kohden). Infuusiopussien on oltava valmistettu polyvinyylidikloridista (PVC), polypropeenista (PP), polyeteenistä (PE) tai polyolefiiniseoksesta (PP+PE).
- Vedä 7 ml Rybrevant-valmistetta kustakin injektiopullosta ja lisää se sen jälkeen infuusiopussiin. Yksi injektiopullo sisältää 0,5 ml:n ylitäytön riittävän ulosvedettävän tilavuuden varmistamiseksi. Lopullisen infuusiopussissa olevan tilavuuden on oltava 250 ml. Hävitä mahdollisesti injektiopulloon jäänyt käyttämätön osa.
- Käännä pussi varovasti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi. Älä ravista.
- Tutki liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Älä käytä liuosta, jos siinä näkyy värimuutoksia tai näkyviä hiukkasia.

##### Anto

- Anna laimennettu liuos laskimoinfuusiona infuusiovälineillä, jossa on virtauksensäädin ja inline-tyyppinen, steriili, ei-pyrogeeninen, vähän proteiinia sitova polyeetterisulfoni(PES)suodatin (huokoskoko 0,22 tai 0,2 mikrometriä). Antovälineiden on oltava valmistettu polyuretaanista (PU), polybutadieenistä (PBD), PVC:stä, PP:stä tai PE:stä.
- Älä infusoi Rybrevant-valmistetta samanaikaisesti samalla laskimoletkulla muiden lääkeaineiden kanssa.
- Laimennettu liuos on annettava 10 tunnin sisällä (mukaan lukien infuusioaika) huoneenlämmössä (15–25 °C) ja huoneenvalossa.
- Ensimmäisen annoksen kohdalla ilmenevien infuusioon liittyvien reaktioiden yleisyyden takia amivantamabi on infusoitava perifeerisen laskimon kautta viikolla 1 ja viikolla 2. Seuraavilla viikoilla infuusioon liittyvien reaktioiden riski on pienempi, joten infuusio voidaan antaa keskuslaskimokatetrin kautta. Ks. infuusionopeudet kohdasta 4.2.

### Hävittäminen

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste, jota ei ole annettu 10 tunnin sisällä, on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1594/001

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. joulukuuta 2021  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. syyskuuta 2022

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11/2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.