

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rybrevant 350 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

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

Dosering

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

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

Tabell 1: Anbefalt dose med Rybrevant

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

* Dosejustering kreves ikke for påfølgende endringer i kroppsvekt

Tabell 2: Doseplan for Rybrevant

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

Behandlingsvarighet

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

Utelatt dose

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

Doseendringer

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

Tabell 3: Anbefalte dosereduksjoner ved bivirkninger

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

Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

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

Reaksjoner i hud og negler

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

Interstitiell lungesykdom

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

Anbefalte samtidige legemidler

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

Tabell 4: Doseringsplan for premedisinering

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

* Kreves for alle doser.

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

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

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

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

Infusjonshastigheter

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

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

Tabell 5: Infusjonshastigheter for administrering av Rybrevant

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

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

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

Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

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

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

Interstitiell lungesykdom

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

Reaksjoner i hud og negler

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

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

Øyesykdommer

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

Natriuminnhold

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Vaksiner

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon

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

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

Bivirkningstabell

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

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

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

Innenfor hver frekvensgruppe presenteres bivirkningene i rekkefølge etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 6: Bivirkninger hos pasienter som fikk amivantamab

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

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

* Kun hendelser av grad 3

^a Hypoalbuminemi: redusert albumin i blodet, hypoalbuminemi

^b Svimmelhet: svimmelhet, svimmelhet ved anstrengelse, vertigo

^c Nedsatt syn: uklart syn, redusert synsskarphet, nedsatt syn

^d Vekst i øyevipper: vekst i øyevipper, trikomogali

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

^f Interstitiell lungesykdom: interstitiell lungesykdom, pneumonitt

^g Stomatitt: aftøs ulcer, kelitt, glossitt, leppeulcerasjon, munnulcerasjon, slimhinneinflammasjon, stomatitt

^h Abdominal smerte: abdominalt ubehag, abdominal smerte, smerte i øvre abdomen, epigastrisk ubehag, gastrointestinal smerte

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

^j Negletoksisitet: inngrod negl, inflammasjon i negleseng, neglebåndsfissur, neglesykdom, riflete negler, onykoklase, paronyki

^k Tørr hud: tørr hud, eksem, asteatotisk eksem, hudfissurer, xeroderma

^l Ødem: øyeødem, øyelokksødem, ansiktsødem, generelt ødem, lokalt ødem, ødem, perifert ødem, periorbitalt ødem, periorbital hevelse, perifer hevelse, hevelse i ansikt

^m Fatigue: asteni, fatigue

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

Interstitiell lungesykdom

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

Reaksjoner i hud og negler

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

Øyesykdommer

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

Andre spesielle populasjoner

Eldre

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

Immunogenisitet

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

Albumin

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

Effektresultater er oppsummert i tabell 7.

Tabell 7: Effektresultater i CHRYSALIS

	Utprøvers vurdering (N=114)
Total responserate^{a, b} (95 % KI)	37 % (28 %, 46 %)
Komplett respons	0 %
Partiell respons	37 %
Responsens varighet	
Median ^c (95 % KI), måneder	12,5 (6,5, 16,1)
Pasienter med DOR ≥ 6 måneder	64 %

KI = konfidensintervall

^a Bekreftet respons

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

^c Basert på Kaplan-Meier-estimat.

Antitumor-aktivitet ble observert for undersøkte undergrupper av mutasjoner.

Eldre

Ingen generelle forskjeller i effekt ble observert mellom pasienter ≥ 65 år og pasienter < 65 år.

Pediatrisk populasjon

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

Betinget godkjenning

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

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

Distribusjon

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

Eliminasjon

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til Rybrevant hos pediatriske pasienter har ikke blitt undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Karsinogenitet og mutagenitet

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

Reproduksjonstoksitet

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

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

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

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Etter fortynning

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Klargjøring

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

Administrering

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

Destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1594/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. desember 2021

Dato for siste fornyelse: 26. september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

09/2023

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