

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rybrevant 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Amivantamab.
Eine 7-ml-Durchstechflasche enthält 350 mg Amivantamab.

Amivantamab ist ein vollhumaner, auf Immunglobulin G1 (IgG1) basierender bispezifischer Antikörper, der gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor*, EGFR) und den mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktor (MET) gerichtet ist und mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer Säugetierzelllinie (Chinese Hamster Ovary [CHO]) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Die Lösung ist farblos bis hellgelb, mit einem pH-Wert von 5,7 und einer Osmolalität von ungefähr 310 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rybrevant als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Rybrevant soll von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln eingeleitet und überwacht werden.

Rybrevant soll von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Zugang zu angemessener medizinischer Ausrüstung und Unterstützung hat, um im Falle des Auftretens infusionsbedingter Reaktionen (IRRs) handeln zu können.

Vor Beginn einer Therapie mit Rybrevant muss der positive EGFR-Exon-20-Insertionsmutationsstatus mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Um das Risiko des Auftretens von IRRs unter Rybrevant zu reduzieren, soll Prämedikation verabreicht werden (siehe unten „Dosisänderungen“ und „Empfohlene Begleitmedikation“).

Die empfohlene Dosis Rybrevant ist in Tabelle 1 angegeben, das Dosierungsschema ist in Tabelle 2 aufgeführt (siehe unten „Infusionsgeschwindigkeiten“).

Tabelle 1: Empfohlene Dosis von Rybrevant

Körpergewicht des Patienten (Ausgangswert*)	Empfohlene Dosis	Anzahl der Durchstechflaschen
Unter 80 kg	1 050 mg	3
80 kg oder mehr	1 400 mg	4

* Bei Änderung des Körpergewichts während der Therapie ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Tabelle 2: Dosierungsschema für Rybrevant

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 4	Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen)
Ab Woche 5	Alle 2 Wochen, beginnend in Woche 5

Dauer der Behandlung

Es wird empfohlen, die Behandlung der Patienten mit Rybrevant bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Eintreten inakzeptabler Toxizität fortzuführen.

Ausgelassene Dosis

Wurde eine geplante Dosis versäumt, soll die Dosis so bald wie möglich gegeben und das Dosierungsschema unter Beibehaltung des Behandlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

Dosisänderungen

Bei Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4 ist die Anwendung so lange zu unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 oder Ausgangszustand abklingt. Bei einer Unterbrechung von 7 Tagen oder weniger ist die Anwendung mit der bisherigen Dosis fortzusetzen. Dauert eine Unterbrechung länger als 7 Tage, wird empfohlen, mit einer reduzierten Dosis gemäß Tabelle 3 wieder zu beginnen. Siehe auch spezifische Dosisänderungen für spezifische Nebenwirkungen unter Tabelle 3.

Tabelle 3: Empfohlene Dosisreduktion bei Nebenwirkungen

Körpergewicht (Ausgangswert)	Anfangsdosis	Dosis nach 1. Unterbrechung wegen Nebenwirkungen	Dosis nach 2. Unterbrechung wegen Nebenwirkungen	3. Unterbrechung wegen Nebenwirkungen
Unter 80 kg	1 050 mg	700 mg	350 mg	Rybrevant absetzen
80 kg oder mehr	1 400 mg	1 050 mg	700 mg	

Infusionsbedingte Reaktionen

Die Infusion soll bei den ersten Anzeichen einer IRR unterbrochen werden. Zusätzliche unterstützende Arzneimittel (z. B. zusätzliche Glukokortikoide, Antihistaminika, Antipyretika und Antiemetika) sollen je nach klinischer Indikation angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Grad 1-3 (leicht bis schwer): Nach Abklingen der Symptome wird die Infusion mit 50 % der vorherigen Geschwindigkeit fortgesetzt. Wenn keine zusätzlichen Symptome auftreten, kann die Geschwindigkeit entsprechend der empfohlenen Infusionsgeschwindigkeit (siehe Tabelle 5) erhöht werden. Begleitmedikation soll mit der nächsten Dosis angewendet werden (siehe Tabelle 4).
- Wiederholt Grad 3 oder Grad 4 (lebensbedrohlich): Rybrevant dauerhaft absetzen.

Haut- und Nagelreaktionen

Wenn der Patient eine Haut- oder Nagelreaktion Grad 2 entwickelt, soll eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden; wenn nach 2 Wochen keine Besserung eintritt, soll eine Dosisreduktion erwogen werden (siehe Tabelle 3). Wenn der Patient eine Haut- oder Nagelreaktion Grad 3 entwickelt, soll eine unterstützende Behandlung eingeleitet und eine Unterbrechung der Anwendung von Rybrevant in Erwägung gezogen werden, bis die Nebenwirkung nachlässt. Sobald die Haut- oder Nagelreaktion auf \leq Grad 2 abgeklungen ist, soll die Behandlung mit Rybrevant mit

reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn der Patient Hautreaktionen Grad 4 entwickelt, muss Rybrevant dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Interstitielle Lungenerkrankung

Rybrevant sollte ausgesetzt werden, wenn der Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung (*interstitial lung disease*, ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) besteht. Wenn bei einem Patienten eine ILD oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) bestätigt werden, muss Rybrevant dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Empfohlene Begleitmedikation

Vor der Erstinfusion (Woche 1, Tage 1 und 2) sollen Antihistaminika, Antipyretika und Glukokortikoide angewendet werden, um das Risiko für das Auftreten von IRRs zu reduzieren (siehe Tabelle 4). Bei den anschließenden Dosen ist die Gabe von Antihistaminika und Antipyretika erforderlich. Antiemetika sind nach Bedarf anzuwenden.

Tabelle 4: Dosierungsschema der Prämedikation

Prämedikation	Dosis	Art der Anwendung	Empfohlenes Dosierungsfenster vor der Anwendung von Rybrevant
Antihistaminika *	Diphenhydramin (25 bis 50 mg) oder Äquivalent	intravenös	15 bis 30 Minuten
		oral	30 bis 60 Minuten
Antipyretika *	Paracetamol/Acetaminophen (650 bis 1 000 mg)	intravenös	15 bis 30 Minuten
		oral	30 bis 60 Minuten
Glukokortikoide ‡	Dexamethason (10 mg) oder Methylprednisolon (40 mg) oder Äquivalent	intravenös	45 bis 60 Minuten

* Bei allen Dosen erforderlich.

‡ Erforderlich bei der ersten Dosis (Woche 1, Tage 1 und 2); fakultativ bei den nachfolgenden Dosen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms keinen relevanten Einsatz von Amivantamab bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten

Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.8, Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zu Amivantamab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten, da die Anwendung von Amivantamab bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.2). Wenn mit der Behandlung begonnen wird, sollen die Patienten auf Nebenwirkungen überwacht und die Dosis entsprechend den oben genannten Empfehlungen angepasst werden.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien zu Amivantamab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ist Vorsicht geboten, da die Anwendung von Amivantamab bei dieser Patientenpopulation nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.2). Wenn mit der Behandlung begonnen wird, sollen die Patienten auf Nebenwirkungen überwacht und die Dosis entsprechend den oben genannten Empfehlungen angepasst werden.

Art der Anwendung

Rybrewant ist zur intravenösen Anwendung. Es wird als intravenöse Infusion nach Verdünnung mit steriler 5 %iger Glukoselösung oder 0,9 %iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) angewendet. Bei der Anwendung von Rybrewant muss ein Inline-Filter verwendet werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Infusionsgeschwindigkeiten

Nach Verdünnung ist die Infusion intravenös mit den in Tabelle 5 unten angegebenen Infusionsgeschwindigkeiten zu verabreichen. Aufgrund der Häufigkeit von IRRs bei der ersten Dosis soll Amivantamab in Woche 1 und Woche 2 in eine periphere Vene infundiert werden; in den darauffolgenden Wochen kann die Infusion über einen zentralen Zugang erfolgen, wenn das Risiko einer IRR geringer ist (siehe Abschnitt 6.6). Es wird empfohlen, die erste Dosis so kurz wie möglich vor der Anwendung vorzubereiten, da so die Wahrscheinlichkeit erhöht wird, dass die Infusion im Falle einer IRR abgeschlossen werden kann.

Tabelle 5: Infusionsgeschwindigkeiten für die Anwendung von Rybrewant

1 050-mg-Dosis			
Woche	Dosis (pro 250-ml-Beutel)	Anfängliche Infusions- geschwindigkeit	Anschließende Infusions- geschwindigkeit[‡]
Woche 1 (Infusionsdosis aufgeteilt)			
Woche 1 Tag 1	350 mg	50 ml/Std.	75 ml/Std.
Woche 1 Tag 2	700 mg	50 ml/Std.	75 ml/Std.
Woche 2	1 050 mg	85 ml/Std.	
Anschließende Wochen*	1 050 mg	125 ml/Std.	
1 400-mg-Dosis			
Woche	Dosis (pro 250-ml-Beutel)	Anfängliche Infusions- geschwindigkeit	Anschließende Infusions- geschwindigkeit[‡]
Woche 1 (Infusionsdosis aufgeteilt)			
Woche 1 Tag 1	350 mg	50 ml/Std.	75 ml/Std.
Woche 1 Tag 2	1 050 mg	35 ml/Stunde	50 ml/Std.
Woche 2	1 400 mg	65 ml/Std.	
Woche 3	1 400 mg	85 ml/Std.	
Anschließende Wochen*	1 400 mg	125 ml/Std.	

* Nach Woche 5 werden die Patienten alle 2 Wochen behandelt.

[‡] Treten keine IRRs auf, wird die anfängliche Infusionsgeschwindigkeit nach 2 Stunden auf die anschließende Infusionsgeschwindigkeit erhöht.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen (IRRs) traten bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, häufig auf (siehe Abschnitt 4.8).

Vor der ersten Infusion (Woche 1) sollen Antihistaminika, Antipyretika und Glukokortikoide angewendet werden, um das Risiko für das Auftreten von IRRs zu reduzieren. Bei den anschließenden Dosen sollen Antihistaminika und Antipyretika angewendet werden. Bei der ersten Infusion in Woche 1 soll die Infusionsdosis auf die Tage 1 und 2 aufgeteilt werden.

Die Patienten sollen in einer Umgebung behandelt werden, die über eine angemessene medizinische Ausrüstung und Unterstützung zur Behandlung von IRRs verfügt. Die Infusionen sind bei den ersten Anzeichen einer IRR jeglichen Schweregrades zu unterbrechen und entsprechende Arzneimittel nach Unterbrechung der Infusion entsprechend dem klinischen Befund anzuwenden. Nach Abklingen der Symptome sollte die Infusion mit 50 % der vorherigen Geschwindigkeit fortgesetzt werden. Bei wiederholtem Auftreten von IRRs Grad 3 oder 4 soll Rybrevant dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Interstitielle Lungenerkrankung

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis) wurden bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen auf Symptome, die auf eine ILD/Pneumonitis hinweisen (z. B. Dyspnoe, Husten, Fieber), überwacht werden. Wenn Symptome auftreten, soll die Behandlung mit Rybrevant unterbrochen werden, bis diese Symptome untersucht worden sind. Bei Verdacht auf ILD oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen soll eine Beurteilung durchgeführt und gegebenenfalls eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Rybrevant soll bei Patienten mit bestätigter ILD oder ILD-ähnlichen Nebenwirkungen dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Haut- und Nagelreaktionen

Ausschlag (einschließlich akneiformer Dermatitis), Juckreiz und trockene Haut traten bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen angewiesen werden, sich während und für 2 Monate nach der Rybrevant-Therapie nur eingeschränkt der Sonne auszusetzen. Schutzkleidung und die Verwendung von UVA/UVB-Breitband-Sonnenschutzmitteln sind empfehlenswert. Für trockene Stellen wird eine alkoholfreie Hautpflegecreme empfohlen. Wenn Hautreaktionen auftreten, sollen topische Kortikosteroide und topische und/oder orale Antibiotika angewendet werden. Bei Nebenwirkungen vom Grad 3 oder Grad 2, die schlecht toleriert werden, sollen auch systemische Antibiotika und orale Steroide angewendet werden. Patienten mit schwerem Ausschlag, der ein atypisches Aussehen oder eine atypische Verteilung aufweist oder bei dem innerhalb von 2 Wochen keine Besserung eintritt, sollen umgehend an einen Dermatologen überwiesen werden. Je nach Schweregrad soll die Dosis von Rybrevant reduziert, unterbrochen oder Rybrevant dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Über toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurde berichtet. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel soll abgebrochen werden, wenn eine TEN bestätigt ist.

Augenerkrankungen

Augenerkrankungen, einschließlich Keratitis, traten bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, auf (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit sich verschlechternder Augensymptomatik sollen umgehend an einen Ophthalmologen überwiesen werden und keine Kontaktlinsen tragen, bis die Symptome beurteilt wurden. Für Dosisanpassungen bei Augenerkrankungen Grad 3 oder 4, siehe Abschnitt 4.2.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Dieses Arzneimittel kann in 0,9 %iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) verdünnt werden. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter Diät (siehe Abschnitt 6.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die renale Ausscheidung sowie die enzymatische Metabolisierung in der Leber sind als wesentliche Eliminationswege von intaktem Amivantamab unwahrscheinlich, da es sich um einen monoklonalen IgG1-Antikörper handelt. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Amivantamab beeinträchtigen. Aufgrund der hohen Affinität zu einem einzigartigen Epitop auf EGFR und MET ist nicht davon auszugehen, dass Amivantamab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme beeinflusst.

Impfstoffe

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen bei Patienten vor, die mit Amivantamab behandelt werden. Vermeiden Sie die Anwendung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen während der Behandlung mit Amivantamab.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Amivantamab und bis 3 Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Humandaten zur Beurteilung des Risikos der Anwendung von Amivantamab während der Schwangerschaft vor. Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt, um arzneimittelassoziierte Risiken zu bestimmen. Die Anwendung von EGFR- und MET-Inhibitormolekülen bei trächtigen Tieren führte zu einer erhöhten Inzidenz an embryofetalen Entwicklungsstörungen, embryonaler Sterblichkeit und Aborten. Aufgrund seines Wirkmechanismus und der Ergebnisse im Tiermodell könnte Amivantamab daher zu einer Schädigung des Fetus führen, wenn es bei Schwangeren angewendet wird. Amivantamab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der Nutzen der Behandlung für die Frau die potenziellen Risiken für den Fetus überwiegt. Wenn die Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, muss sie über das mögliche Risiko für den Fetus aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Amivantamab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Humane IgGs gehen bekanntermaßen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch über und fallen kurz darauf auf einen niedrigen Spiegel ab. Während dieser kurzen Zeit unmittelbar nach der Geburt kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden, auch wenn die IgGs wahrscheinlich im Magen-Darm-Trakt des gestillten Kindes abgebaut und nicht resorbiert werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Amivantamab-Therapie unterbrochen/abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden muss.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Amivantamab auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rybrevant kann einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, siehe Abschnitt 4.8 (z. B. Schwindelgefühl, Ermüdung/Fatigue, Sehverschlechterung). Wenn bei Patienten behandlungsbedingte Symptome einschließlich Nebenwirkungen in Bezug auf die Sehkraft auftreten, die ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit

beeinträchtigen, wird von Fahren und Bedienen von Maschinen bis zum Abklingen der Nebenwirkung abgeraten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, unabhängig vom Schweregrad, waren Ausschlag (76 %), infusionsbedingte Reaktionen (67 %), Nageltoxizität (47 %), Hypoalbuminämie (31 %), Ödeme (26 %), Ermüdung (26 %), Stomatitis (24 %), Übelkeit (23 %) und Obstipation (23 %). Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehörten ILD (1,3 %), IRRs (1,1 %) und Ausschlag (1,1 %). Bei drei Prozent der Patienten wurde Rybrevant aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, waren IRRs (1,1 %), ILD (0,5 %) und Nageltoxizität (0,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab erhielten.

Die Daten basieren auf der Anwendung von Amivantamab bei 380 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nach Versagen einer platinbasierten Chemotherapie. Die Patienten erhielten 1 050 mg Amivantamab (bei Patienten < 80 kg) oder 1 400 mg Amivantamab (bei Patienten ≥ 80 kg). Die Exposition gegenüber Amivantamab betrug im Median 4,1 Monate (Spanne: 0,0 bis 39,7 Monate).

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, sind nach Häufigkeitskategorie aufgeführt (siehe unten). Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitskategorien sind die Nebenwirkungen absteigend nach ihrem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 6: Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkungen	Häufigkeit	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypoalbuminämie ^a (siehe Abschnitt 5.1)	Sehr häufig	31	2*
verminderter Appetit		16	0,5*
Hypokalzämie		10	0,3*
Hypokaliämie	Häufig	9	2
Hypomagnesiämie		8	0
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindelgefühl ^b	Sehr häufig	13	0,3*
Augenerkrankungen			
Sehverschlechterung ^c	Häufig	3	0
Wimpernwachstum ^d		1	0
sonstige Augenerkrankungen ^c		6	0
Keratitis	Gelegentlich	0,5	0
Uveitis		0,3	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
interstitielle Lungenerkrankung ^f	Häufig	3	0,5*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhö	Sehr häufig	11	2*
Stomatitis ^g		24	0,5*
Übelkeit		23	0,5*
Obstipation		23	0
Erbrechen		12	0,5*

Tabelle 6: Nebenwirkungen bei Patienten, die Amivantamab erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkungen	Häufigkeit	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
Abdominalschmerz ^h	Häufig	9	0,8*
Leber- und Gallenerkrankungen			
erhöhte Alaninaminotransferase	Sehr häufig	15	2
erhöhte Aspartataminotransferase		13	1
erhöhte alkalische Phosphatase im Blut		12	0,5*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Ausschlag ⁱ	Sehr häufig	76	3*
Nageltoxizität ^j		47	2*
trockene Haut ^k		19	0
Pruritus		18	0
toxische epidermale Nekrolyse	Gelegentlich	0,3	0,3*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Myalgie	Sehr häufig	11	0,3*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ödem ^l	Sehr häufig	26	0,8*
Ermüdung ^m		26	0,8*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
infusionsbedingte Reaktionen	Sehr häufig	67	2

* Nur Grad-3-Nebenwirkungen

a Hypoalbuminämie: Albumin im Blut erniedrigt, Hypoalbuminämie

b Schwindelgefühl: Schwindelgefühl, Schwindelgefühl bei Belastung, Vertigo

c Sehverschlechterung: verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe, Sehverschlechterung

d Wimpernwachstum: Wimpernwachstum, Trichomegalie

e Sonstige Augenerkrankungen: Blepharitis, Bindehauthyperämie, Hornhautreizung, trockenes Auge, Episkleritis, Augenerkrankung, Augenjucken, nichtinfektiöse Konjunktivitis, okuläre Hyperämie

f Interstitielle Lungenerkrankung: interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis

g Stomatitis: aphthöses Ulkus, Cheilitis, Glossitis, Lippenulzeration, Mundulzeration, Schleimhautentzündung, Stomatitis

h Abdominalschmerz: abdominale Beschwerden, Abdominalschmerz, Unterbauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, epigastrische Beschwerden, gastrointestinale Schmerzen

i Ausschlag: Akne, Dermatitis, Dermatitis akneiform, Erythem, Erythema multiforme, Follikulitis, Impetigo, palmar-plantares Erythrodyshästhesiesyndrom, perinealer Ausschlag, periorale Dermatitis, Pusteln, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, pustulöser Ausschlag, blasiger Ausschlag, Exfoliation der Haut, Hautläsion

j Nageltoxizität: einwachsender Nagel, Nagelbettinfektion, Nagelhautspalte, Nagelerkrankung, Nagelfurchung, Onychoklasie, Onycholyse, Paronychie

k Trockene Haut: trockene Haut, Ekzem, Ekzem asteatotisch, Hautfissuren, Xeroderma

l Ödem: Augenödem, Augenlidödem, Gesichtsödem, generalisiertes Ödem, lokalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, Periorbitalödem, Schwellung um die Augenhöhle, periphere Schwellung, geschwollenes Gesicht

m Ermüdung: Asthenie, Ermüdung

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen traten bei 67 % der mit Amivantamab behandelten Patienten auf. Achtundneunzig Prozent der IRRs waren Grad 1-2. Neunundneunzig Prozent der IRRs traten bei der ersten Infusion auf, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten 60 Minuten betrug und die Mehrheit innerhalb von 2 Stunden nach Infusionsbeginn auftrat. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen gehören Schüttelfrost, Dyspnoe, Übelkeit, Hitzegefühl, Beschwerden im Brustkorb und Erbrechen (siehe Abschnitt 4.4).

Interstitielle Lungenerkrankung

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von Amivantamab sowie anderer EGFR-Inhibitoren berichtet. Eine interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis wurde bei 2,6 % der Patienten berichtet. Patienten mit

anamnestisch bekannter ILD, arzneimittelinduzierter ILD, Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder mit Anzeichen einer klinisch aktiven ILD wurden von der klinischen Studie ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.4).

Haut- und Nagelreaktionen

Bei 76 % der Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, traten Ausschlag (einschließlich akneiformer Dermatitis), Juckreiz und trockene Haut auf. In den überwiegenden Fällen handelte es sich um Ausschlag Grad 1 oder 2, wobei bei 3 % der Patienten Ausschlag Grad 3 auftrat. Ausschlag, der zum Absetzen von Amivantamab führte, trat bei 0,3 % der Patienten auf. Der Ausschlag trat in der Regel innerhalb der ersten 4 Wochen der Therapie auf, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten 14 Tage betrug. Bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, trat Nageltoxizität auf. In den überwiegenden Fällen handelte es sich um Ereignisse Grad 1 oder 2, wobei bei 1,8 % der Patienten Nageltoxizität Grad 3 auftrat (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen

Augenerkrankungen, einschließlich Keratitis (0,5 %), traten bei 9 % der Patienten auf, die mit Amivantamab behandelt wurden. Zu den weiteren gemeldeten Nebenwirkungen gehörten Wimpernwachstum, Sehverschlechterung und sonstige Augenerkrankungen. Alle Ereignisse waren Grad 1-2 zuzuordnen (siehe Abschnitt 4.4).

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen begrenzt klinische Daten für Amivantamab bei Patienten ab 75 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1). Insgesamt wurde kein Unterschied hinsichtlich der Sicherheit zwischen Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und Patienten < 65 Jahren festgestellt.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunogenität. In einer klinischen Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die mit Amivantamab behandelt wurden, wiesen 3 (0,9 %) der 347 auswertbaren Patienten Antikörper gegen Amivantamab auf. Es gab keine Hinweise auf Änderungen in Bezug auf die Pharmakokinetik oder das Wirksamkeits- oder Sicherheitsprofil aufgrund von Anti-Amivantamab-Antikörpern.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In einer klinischen Studie, bei der Patienten Dosen bis zu 1 750 mg intravenös erhielten, wurde keine maximal verträgliche Dosis ermittelt. Es ist kein spezifisches Antidot für eine Amivantamab-Überdosierung bekannt. Im Falle einer Überdosierung soll die Behandlung mit Rybrevant abgebrochen werden. Der Patient soll auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden. Adäquate allgemein supportive Maßnahmen sollen umgehend eingeleitet werden, bis die klinische Toxizität nachgelassen oder sich vollständig zurückgebildet hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugat,
ATC-Code: L01FX18

Wirkmechanismus

Amivantamab ist ein vollhumaner, auf IgG1 basierender bispezifischer EGFR-MET-Antikörper mit niedrigem Fucoseanteil, der Immunzell-gerichtete Aktivität aufweist und gegen Tumore mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen gerichtet ist. Amivantamab bindet an die extrazellulären Domänen von EGFR und MET.

Amivantamab unterbindet die EGFR- und MET-Signalfunktionen, indem es die Ligandenbindung blockiert und die Degradation von EGFR und MET fördert, wodurch Tumorwachstum und -progression verhindert werden. Die Expression von EGFR und MET auf der Oberfläche von Tumorzellen ermöglicht auch die zielgerichtete Destruktion dieser Zellen. Dies wird durch Immuneffektorzellen wie natürlichen Killerzellen und Makrophagen auf Basis antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) bzw. Trogozytose erreicht.

Pharmakodynamische Wirkungen

Albumin

Amivantamab verringerte die Serumalbuminkonzentration, eine pharmakodynamische Wirkung der MET-Inhibition, typischerweise während der ersten 8 Wochen (siehe Abschnitt 4.8); danach stabilisierte sich die Albuminkonzentration während des weiteren Verlaufs der Behandlung mit Amivantamab.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

CHRYSALIS ist eine multizentrische, offene Multi-Kohorten-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Rybrevant bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC. Die Wirksamkeit wurde bei 114 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC untersucht, die Exon-20-Insertionsmutationen im EGFR-Gen aufwiesen, deren Tumor während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie fortgeschritten war und deren mediane Nachbeobachtungszeit 12,5 Monate betrug. Tumorgewebe- (93 %) oder Plasmaproben (10 %) wurden für alle Patienten lokal getestet, um den EGFR-Exon-20-Insertionsmutations-Status mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) bei 46 % der Patienten und/oder mittels Polymerase-Kettenreaktion (*polymerase chain reaction*, PCR) bei 41 % der Patienten nachzuweisen; bei 4 % der Patienten wurden die Testmethoden nicht angegeben. Patienten mit unbehandelten Hirnmetastasen oder mit einer ILD in der Vorgeschichte, die innerhalb der letzten 2 Jahre eine Behandlung mit langwirksamen Steroiden oder anderen Immunsuppressiva erforderte, waren von der Studie ausgeschlossen. Rybrevant wurde intravenös in einer Dosierung von 1 050 mg bei Patienten < 80 kg oder 1 400 mg bei Patienten ≥ 80 kg einmal wöchentlich über 4 Wochen und anschließend alle 2 Wochen beginnend ab Woche 5 angewendet, bis kein klinischer Nutzen mehr bestand oder eine inakzeptable Toxizität auftrat. Der primäre Wirksamkeitseckpunkt war die vom Prüfer bewertete Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR), definiert als bestätigte komplette Remission (*complete response*, CR) oder partielles Ansprechen (*partial response*, PR) gemäß RECIST v1.1. Darüber hinaus wurde der primäre Eckpunkt im Rahmen einer verblindeten unabhängigen zentralen Überprüfung (*blinded independent central review*, BICR) bewertet. Zu den sekundären Wirksamkeitseckpunkten gehörte die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR).

Das mediane Alter betrug 62 Jahre (Spanne: 36-84 Jahre), wobei 41 % der Patienten ≥ 65 Jahre alt waren; 61 % waren weiblich; 52 % waren asiatischer und 37 % kaukasischer Abstammung. Die mediane Zahl der vorangegangenen Therapien betrug 2 (Spanne: 1 bis 7 Therapien). Bei Baseline hatten 29 % einen *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status* von 0 und 70 % einen ECOG-Performance-Status von 1; 57 % hatten nie geraucht; 100 % hatten Krebs im Stadium IV; 25 % waren bereits wegen Hirnmetastasen behandelt worden. Insertionen in Exon-20 wurden an 8 verschiedenen Genloci beobachtet; die häufigsten Genloci waren A767 (22 %), S768 (16 %), D770 (12 %) und N771 (11 %).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus CHRYSALIS

	Prüferbeurteilung (N=114)
Gesamtansprechrates^{a, b} (95-%-KI)	37 % (28 %, 46 %)
Komplette Remission	0 %
Partielles Ansprechen	37 %
Dauer des Ansprechens	
Median ^c (95-%-KI), Monate	12,5 (6,5; 16,1)
Patienten mit DOR ≥ 6 Monate	64 %

KI = Konfidenz-Intervall

^a Bestätigtes Ansprechen

^b ORR- und DOR-Ergebnisse nach Beurteilung durch Prüferärzte stimmten mit denen überein, die durch BICR-Beurteilung berichtet wurden. Die ORR gemäß BICR-Beurteilung betrug 43 % (34 %, 53 %) mit einer CR-Rate von 3 % und einer PR-Rate von 40 %. Die mediane DOR gemäß BICR-Beurteilung betrug 10,8 Monate (95-%-KI: 6,9; 15,0). Der Anteil der Patienten mit DOR ≥ 6 Monate gemäß BICR-Beurteilung betrug 55 %.

^c Basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung

Antitumorale Aktivität wurde quer durch die untersuchten Mutations-Subtypen beobachtet.

Ältere Patienten

Insgesamt wurde kein Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit zwischen Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und Patienten < 65 Jahren festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rybrevant eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter besondere Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{1\text{ Woche}}$) von Amivantamab steigt im Dosisbereich von 350 bis 1 750 mg proportional.

Nach Anwendung von Rybrevant entsprechend der empfohlenen Dosis und dem Dosierungsschema war die mittlere Serum- $AUC_{1\text{ Woche}}$ nach der fünften Dosis im Anschluss an die wöchentliche Anwendung im Vergleich zur ersten Dosis ca. 2,9-fach höher.

Bei der Anwendung von 1 050 mg wurde der Steady-State ca. 2 Monate nach Beginn des 2-wöchigen Dosierungszeitraums (bei der neunten Infusion) erreicht. Der Mittelwert der $AUC_{1\text{ Woche}}$ im Serum war im Steady-State im Vergleich zur ersten Dosis ca. 2,4-fach höher.

Verteilung

Nach Anwendung der empfohlenen Dosis Rybrevant betrug das anhand von populationspharmakokinetischen Parametern geschätzte geometrische Mittel (Variationskoeffizient CV %) des gesamten Verteilungsvolumen von Amivantamab 5,37 (21 %) l.

Elimination

Die Clearance von Amivantamab ist bei niedrigen Dosen (< 350 mg) höher, aber innerhalb des klinischen Dosisbereichs linear. Das geometrische Mittel (CV %) der linearen Clearance wurde

basierend auf einem populationspharmakokinetischen Modell auf 225 (25 %) ml/Tag geschätzt. Das geometrische Mittel (CV %) der terminalen Halbwertszeit in Verbindung mit der linearen Clearance, geschätzt anhand von populationspharmakokinetischen Parametern, betrug 15,7 (26 %) Tage nach Anwendung der empfohlenen Dosis Rybrevant als Monotherapie.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Amivantamab bezogen auf das Alter (32-87 Jahre) festgestellt.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter ($60 \leq$ Kreatinin-Clearance [*creatinine clearance*, CrCl] < 90 ml/min) und mittelschwerer ($29 \leq$ CrCl < 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung wurden keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Amivantamab beobachtet. Die Auswirkung einer schweren Nierenfunktionsstörung ($15 \leq$ CrCl < 29 ml/min) auf die Pharmakokinetik von Amivantamab ist nicht bekannt.

Leberfunktionsstörung

Eine Auswirkung von Leberfunktionsänderungen auf die Elimination von Amivantamab ist unwahrscheinlich, da IgG1-basierte Moleküle wie Amivantamab nicht über die Leber metabolisiert werden.

Bei leichter Leberfunktionsstörung [(Gesamtbilirubin \leq ULN (*upper limit of normal*, oberer Normbereich) und AST $>$ ULN) oder (ULN $<$ Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ x ULN)] wurde keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Amivantamab beobachtet. Die Auswirkung einer mittelschweren (Gesamtbilirubin $1,5$ - 3 x ULN) und schweren (Gesamtbilirubin > 3 x ULN) Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Amivantamab ist nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Rybrevant wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Kanzerogenität und Mutagenität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zum Nachweis des kanzerogenen Potenzials von Amivantamab durchgeführt. Routinemäßige Genotoxizitäts- und Kanzerogenitätsstudien sind in der Regel nicht auf biologische Arzneimittel anwendbar, da große Proteine nicht in Zellen eindringen und nicht mit DNA oder chromosomalem Material interagieren können.

Reproduktionstoxikologie

Es wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen auf die Reproduktion und die fetale Entwicklung zu bewerten. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann die Anwendung von Amivantamab jedoch zu Schäden des Fetus oder zu Entwicklungsanomalien führen. Wie in der Literatur beschrieben kann die Verringerung, Ausschaltung oder Unterbrechung der embryofetalen oder maternalen EGFR-Signalübertragung die Einnistung verhindern, zum Verlust des Embryos in verschiedenen Gestationsstadien führen (durch Auswirkungen auf die Plazentaentwicklung), Entwicklungsanomalien in verschiedenen Organen hervorrufen oder zum frühen Tod von überlebenden Feten führen. In ähnlicher Weise war auch die Ausschaltung von MET oder seines Liganden, des Hepatozyten-Wachstumsfaktors (*hepatocyte growth factor*, HGF), für Embryonen letal, da es zu schweren Defekten bei der Plazentaentwicklung und Defekten der fetalen Muskelentwicklung in verschiedenen Organen kam. Es ist bekannt, dass humanes IgG1 plazentagängig ist, daher besteht die Möglichkeit, dass Amivantamab von der Mutter auf den sich entwickelnden Fetus übertragen wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph. Eur.)
Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Methionin
Polysorbat 80 (E433)
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Zubereitung der Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität der Infusionslösung wurde über einen Zeitraum von 10 Stunden bei 15 °C bis 25 °C und Raumlicht nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

7 ml Konzentrat mit 350 mg Amivantamab in einer Durchstechflasche aus Typ-1-Glas mit einem Elastomerverschluss und einer Aluminiumdichtung mit Flip-off-Kappe. Packungsgröße:
1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bereiten Sie die Lösung für die intravenöse Infusion unter Anwendung aseptischer Techniken wie folgt vor:

Vorbereitung

- Bestimmen Sie die erforderliche Dosis (entweder 1 050 mg für Patienten < 80 kg oder 1 400 mg für Patienten ≥ 80 kg) und die Anzahl der benötigten Rybrevant-Durchstechflaschen auf Basis des Ausgangsgewichts des Patienten (siehe Abschnitt 4.2). Eine Durchstechflasche enthält 350 mg Amivantamab.

- Prüfen Sie, ob die Rybrevant-Lösung farblos bis hellgelb ist. Nicht verwenden, wenn Verfärbungen oder sichtbare Partikel vorhanden sind.
- Dem 250-ml-Infusionsbeutel ist die Menge an 5%iger Glukoselösung oder 0,9 %iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) zu entnehmen und anschließend zu verwerfen, die dem erforderlichen Volumen der Rybrevant-Lösung entspricht, die hinzugefügt wird (für jede Durchstechflasche ist 7 ml Verdünnungsmittel aus dem Infusionsbeutel zu verwerfen). Die Infusionsbeutel müssen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polypropylen (PP), Polyethylen (PE) oder einem Polyolefin-Gemisch (PP+PE) bestehen.
- Entnehmen Sie aus jeder benötigten Durchstechflasche 7 ml Rybrevant und geben Sie es in den Infusionsbeutel. Jede Durchstechflasche ist mit 0,5 ml überfüllt, um zu gewährleisten, dass ein ausreichendes Volumen entnommen werden kann. Das endgültige Volumen im Infusionsbeutel soll 250 ml betragen. Verwerfen Sie den nicht verwendeten Teil, der sich noch in der Durchstechflasche befindet.
- Drehen Sie den Beutel vorsichtig um, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.
- Unterziehen Sie das Produkt vor der Anwendung einer Sichtprüfung auf Partikelbildung und Verfärbung. Nicht verwenden, wenn Verfärbungen oder sichtbare Partikel vorhanden sind.

Anwendung

- Verabreichen Sie die verdünnte Lösung als intravenöse Infusion mit einem Infusionsset, das mit einem Durchflussregler und einem sterilen, nicht-pyrogenen Inline-Filter aus Polyethersulfon (PES) mit geringer Proteinbindung (Porengröße 0,22 oder 0,2 µm) ausgestattet ist. Infusionssets müssen entweder aus Polyurethan (PU), Polybutadien (PBD), PVC, PP oder PE bestehen.
- Infundieren Sie Rybrevant nicht gleichzeitig mit anderen Substanzen über denselben intravenösen Zugang.
- Die verdünnte Lösung soll innerhalb von 10 Stunden (einschließlich Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) und Raumlicht angewendet werden.
- Aufgrund der Häufigkeit von IRRs bei der ersten Dosis soll Amivantamab in Woche 1 und Woche 2 in eine periphere Vene infundiert werden; in den darauffolgenden Wochen kann die Infusion über einen zentralen Zugang erfolgen, wenn das Risiko einer IRR geringer ist. Siehe Infusionsgeschwindigkeiten in Abschnitt 4.2.

Entsorgung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel, das nicht innerhalb von 10 Stunden angewendet wird, ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1594/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Dezember 2021

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Amivantamab zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen weiter zu belegen, soll der MAH die Ergebnisse der Studie 61186372NSC3001 einreichen. 61186372NSC3001 ist eine randomisierte, offene Phase-3-Studie, in der Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed mit einer Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed an Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen als Erstlinientherapie verglichen wird.	31.03.2024

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rybrevant 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Amivantamab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit 7 ml enthält 350 mg Amivantamab (50 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumedetat (Ph. Eur.), Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Methionin, Polysorbat 80, Saccharose und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht schütteln.

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1594/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Rybrevant 350 mg steriles Konzentrat
Amivantamab
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

7 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Rybrevant 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Amivantamab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Sie müssen sie möglicherweise später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rybrevant und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rybrevant beachten?
3. Wie ist Rybrevant anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rybrevant aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rybrevant und wofür wird es angewendet?

Was ist Rybrevant?

Rybrevant ist ein Krebsmedikament. Es enthält den Wirkstoff „Amivantamab“. Dieser ist ein Antikörper (eine Art von Protein), welcher entwickelt wurde, um bestimmte Ziele im Körper zu erkennen und sich an diese anzulagern.

Wofür wird Rybrevant angewendet?

Rybrevant wird bei Erwachsenen zur Behandlung einer Form des Lungenkrebses, des „nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms“, angewendet. Es wird eingesetzt, wenn sich die Krebserkrankung in andere Regionen des Körpers ausgebreitet hat und bestimmte Veränderungen (Exon-20-Insertionsmutationen) in einem Gen namens „EGFR“ festgestellt worden sind.

Wie Rybrevant wirkt

Der Wirkstoff in Rybrevant, Amivantamab, zielt auf zwei Proteine ab, die auf Krebszellen vorkommen:

- epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) und
- mesenchymal-epithelialer Transitionsfaktor (MET).

Dieses Arzneimittel wirkt, indem es an diese Proteine bindet. Dies kann dazu beitragen, das Wachstum Ihres Lungenkarzinoms zu verlangsamen oder zu stoppen. Auch kann es helfen, die Größe des Tumors zu verringern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rybrevant beachten?

Rybrevant darf nicht angewendet werden, wenn

- Sie allergisch gegen Amivantamab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden, wenn der oben genannte Punkt auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Rybrevant bei Ihnen angewendet wird, wenn:

- Sie an einer Lungenentzündung (sogenannten „interstitiellen Lungenerkrankung“ oder „Pneumonitis“) erkrankt sind oder waren.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn während der Behandlung mit diesem Arzneimittel eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt (siehe Abschnitt 4 für weitere Informationen):

- Jede Nebenwirkung während der Gabe des Arzneimittels in Ihre Vene.
- Plötzliche Probleme beim Atmen, Husten oder Fieber, die auf eine Lungenentzündung hindeuten können.
- Hautprobleme. Um das Risiko für Hautprobleme zu verringern, sollten Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel die Sonne meiden, schützende Kleidung tragen, Sonnenschutzmittel auftragen und Ihre Haut und Nägel regelmäßig mit Feuchtigkeitscreme eincremen. Sie müssen dies auch über 2 Monate nach Beendigung der Behandlung fortführen.
- Augenprobleme. Wenn Sie Sehprobleme oder Augenschmerzen haben, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Wenn Sie Kontaktlinsen tragen und Veränderungen an den Augen auftreten, stellen Sie das Tragen von Kontaktlinsen ein und informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel in dieser Altersgruppe sicher und wirksam ist.

Anwendung von Rybrevant zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Empfängnisverhütung

- Wenn Sie schwanger werden könnten, müssen Sie während der Behandlung mit Rybrevant und weitere 3 Monate lang nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

- Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden.
- Es besteht die Möglichkeit, dass dieses Arzneimittel einem ungeborenen Kind schaden kann. Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Sie und Ihr Arzt werden entscheiden, ob der Nutzen des Arzneimittels größer ist als das Risiko für Ihr ungeborenes Kind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rybrevant in die Muttermilch übergeht. Fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Sie und Ihr Arzt werden entscheiden, ob der Nutzen des Stillens größer ist als das Risiko für Ihr Baby.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie sich nach der Anwendung von Rybrevant müde fühlen, Ihnen schwindelig ist, Ihre Augen gereizt sind oder Ihre Sehkraft beeinträchtigt ist, dürfen Sie kein Auto fahren und keine Maschinen bedienen.

Rybrevent enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Bevor Rybrevent Ihnen jedoch gegeben wird, kann es mit einer natriumhaltigen Lösung gemischt worden sein. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten sollen.

3. Wie ist Rybrevent anzuwenden?

Wie viel Arzneimittel wird Ihnen gegeben?

Ihr Arzt wird die richtige Dosis Rybrevent für Sie festlegen. Die Dosis dieses Arzneimittels hängt von Ihrem Körpergewicht zu Beginn Ihrer Therapie ab.

Die empfohlene Dosis von Rybrevent beträgt:

- 1 050 mg, wenn Sie weniger als 80 kg wiegen.
- 1 400 mg, wenn Sie 80 kg oder mehr wiegen.

Wie wird das Arzneimittel angewendet?

Sie erhalten dieses Arzneimittel von einem Arzt oder vom medizinischen Fachpersonal. Es wird als Tropf in eine Vene („intravenöse Infusion“) über mehrere Stunden angewendet.

Rybrevent wird wie folgt angewendet:

- einmal pro Woche in den ersten 4 Wochen
- beginnend mit Woche 5 einmal alle 2 Wochen, solange Sie von der Behandlung profitieren.

In der ersten Woche erhalten Sie Ihre Dosis Rybrevent über zwei Tage verteilt.

Während der Behandlung mit Rybrevent angewendete Arzneimittel

Vor jeder Rybrevent-Infusion erhalten Sie Arzneimittel, die dazu beitragen, das Risiko für infusionsbedingte Reaktionen zu verringern. Dazu können Folgende gehören:

- Arzneimittel gegen eine allergische Reaktion (Antihistaminika)
- Arzneimittel gegen Entzündungen (Kortikosteroide)
- Arzneimittel gegen Fieber (z. B. Paracetamol).

In Abhängigkeit der aufgetretenen Symptome können Sie auch zusätzliche Arzneimittel erhalten.

Wenn Sie eine größere Menge Rybrevent erhalten haben, als Sie sollten

Sie erhalten dieses Arzneimittel von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. In dem unwahrscheinlichen Fall, dass Sie zu viel (eine Überdosis) erhalten haben, wird Ihr Arzt Sie auf Nebenwirkungen untersuchen.

Wenn Sie Ihren Termin für die Behandlung mit Rybrevent vergessen haben

Es ist sehr wichtig, dass Sie zu allen Terminen erscheinen. Wenn Sie einen Termin versäumt haben, vereinbaren Sie so schnell wie möglich einen neuen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- **Zeichen einer infusionsbedingten Reaktion** – z. B. Schüttelfrost, Kurzatmigkeit, Übelkeit, Hitzegefühl, Beschwerden im Brustkorb und Erbrechen während der Anwendung des Arzneimittels. Dies kann vor allem bei der ersten Dosis vorkommen. Ihr Arzt kann Ihnen zusätzliche Arzneimittel verabreichen oder die Infusion muss verlangsamt oder gestoppt werden.
- **Hautprobleme** – z. B. Ausschlag (einschließlich Akne), entzündete Haut im Bereich der Nägel, trockene Haut, Juckreiz, Schmerzen und Rötung. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sich Ihre Haut- oder Nagelprobleme verschlechtern.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- **Augenprobleme** – z. B. trockene Augen, geschwollene Augenlider, juckende Augen, Sehstörungen, Wimpernwachstum.
- **Zeichen einer Lungenentzündung** – z. B. plötzliche Probleme beim Atmen, Husten oder Fieber. Dies kann zu dauerhaften Schäden führen („interstitielle Lungenerkrankung“). Ihr Arzt kann Rybrevant absetzen, wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Entzündete Hornhaut (vorderer Teil des Auges)
- Entzündung im Inneren des Auges, die das Sehvermögen beeinträchtigt
- lebensbedrohlicher Hautausschlag mit Blasenbildung und Ablösung der Haut über einen Großteil der Körperoberfläche (toxische epidermale Nekrolyse).

Weitere Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- niedriger Gehalt des Proteins „Albumin“ im Blut
- Schwellungen aufgrund von Flüssigkeitsansammlungen im Körper
- starkes Müdigkeitsgefühl
- Geschwüre im Mund
- Verstopfung oder Durchfall
- verminderter Appetit
- erhöhter Spiegel des Leberenzym „Alaninaminotransferase“ im Blut, ein mögliches Zeichen für Leberprobleme
- erhöhter Spiegel des Enzyms „Aspartataminotransferase“ im Blut, ein mögliches Zeichen für Leberprobleme
- Schwindelgefühl
- erhöhter Spiegel des Enzyms „alkalische Phosphatase“ im Blut
- Muskelschmerzen
- niedriger Kalziumspiegel im Blut.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Bauchschmerzen
- niedriger Kaliumspiegel im Blut
- niedriger Magnesiumspiegel im Blut.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale

Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rybrevant aufzubewahren?

Rybrevant wird im Krankenhaus oder in der Klinik aufbewahrt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „verw. bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Die chemische und physikalische Stabilität der Infusionslösung wurde über einen Zeitraum von 10 Stunden bei 15 °C bis 25 °C und Raumlicht nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Arzneimittel sollen nicht über Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Das medizinische Fachpersonal wird Arzneimittel entsorgen, die nicht mehr verwendet werden. Diese Maßnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rybrevant enthält

- Der Wirkstoff ist Amivantamab. Ein ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Amivantamab. Eine Durchstechflasche mit 7 ml Konzentrat enthält 350 mg Amivantamab.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumedetat (Ph. Eur.), Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Methionin, Polysorbat 80 (E433), Saccharose, Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2).

Wie Rybrevant aussieht und Inhalt der Packung

Rybrevant ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und ist eine farblose bis hellgelbe Flüssigkeit. Dieses Arzneimittel ist in einem Umkarton mit 1 Durchstechflasche aus Glas mit 7 ml Konzentrat erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgien

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Telefon: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.
Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unten aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Bereiten Sie die Lösung für die intravenöse Infusion unter Anwendung aseptischer Techniken wie folgt vor:

Vorbereitung

- Bestimmen Sie die erforderliche Dosis (entweder 1 050 mg oder 1 400 mg) und die Anzahl der benötigten Rybrevant-Durchstechflaschen auf Basis des Ausgangsgewichts des Patienten. Eine Durchstechflasche Rybrevant enthält 350 mg Amivantamab.
- Prüfen Sie, ob die Rybrevant-Lösung farblos bis hellgelb ist. Nicht verwenden, wenn Verfärbungen oder sichtbare Partikel vorhanden sind.
- Dem 250-ml-Infusionsbeutel ist die Menge an 5 %iger Glukoselösung oder 0,9 %iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) zu entnehmen und anschließend zu verwerfen, die dem erforderlichen Volumen der Rybrevant-Lösung entspricht, die hinzugefügt wird (für jede Durchstechflasche ist 7 ml Verdünnungsmittel aus dem Infusionsbeutel zu verwerfen). Die Infusionsbeutel müssen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polypropylen (PP), Polyethylen (PE) oder einem Polyolefin-Gemisch (PP+PE) bestehen.
- Entnehmen Sie aus jeder benötigten Durchstechflasche 7 ml Rybrevant und geben Sie es in den Infusionsbeutel. Jede Durchstechflasche ist mit 0,5 ml überfüllt, um zu gewährleisten, dass ein ausreichendes Volumen entnommen werden kann. Das endgültige Volumen im Infusionsbeutel soll 250 ml betragen. Verwerfen Sie den nicht verwendeten Teil, der sich noch in der Durchstechflasche befindet.
- Drehen Sie den Beutel vorsichtig um, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.
- Unterziehen Sie das Produkt vor der Anwendung einer Sichtprüfung auf Partikelbildung und Verfärbung. Nicht verwenden, wenn Verfärbungen oder sichtbare Partikel vorhanden sind.

Anwendung

- Wenden Sie die verdünnte Lösung als intravenöse Infusion mit einem Infusionsset an, das mit einem Durchflussregler und einem sterilen, nicht-pyrogenen Inline-Filter aus Polyethersulfon (PES) mit geringer Proteinbindung (Porengröße 0,22 oder 0,2 µm) ausgestattet ist. Infusionssets müssen entweder aus Polyurethan (PU), Polybutadien (PBD), PVC, PP oder PE bestehen.
- Infundieren Sie Rybrevant nicht gleichzeitig mit anderen Substanzen über denselben intravenösen Zugang.
- Die verdünnte Lösung soll innerhalb von 10 Stunden (einschließlich Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) und bei Raumlicht angewendet werden.
- Aufgrund der Häufigkeit von IRRs bei der ersten Dosis soll Amivantamab in Woche 1 und Woche 2 in eine periphere Vene infundiert werden; in den darauffolgenden Wochen kann die Infusion über einen zentralen Zugang erfolgen, wenn das Risiko einer IRR geringer ist.

Entsorgung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel, das nicht innerhalb von 10 Stunden angewendet wird, ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.