Dit document bevat de goedgekeurde productinformatie voor Rybrevant, waarbij de wijzigingen ten opzichte van de vorige procedure met wijzigingen in de productinformatie (EMA/H/C/5454/X/014) zijn gemarkeerd.

Zie voor meer informatie de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant>

**BIJLAGE I**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rybrevant 350 mg concentraat voor oplossing voor infusie.

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg amivantamab.

Eén injectieflacon van 7 ml bevat 350 mg amivantamab.

Amivantamab is een op volledig humaan immunoglobuline G1 (IgG1) gebaseerd bispecifiek antilichaam dat is gericht tegen de epidermale‑groeifactor (EGF)-receptoren en tegen de mesenchymale‑epitheliale transitie (MET)-receptoren, geproduceerd door een zoogdiercellijn (ovariumcellen van de Chinese hamster, CHO) met behulp van recombinant-DNA-techniek.

Hulpstof met bekend effect

Eén ml oplossing bevat 0,6 mg polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie.

De oplossing is kleurloos tot lichtgeel, met een pH van 5,7 en een osmolaliteit van ongeveer 310 mOsm/kg.

**4. KLINISCHE GEGEVENS**

**4.1 Therapeutische indicaties**

Rybrevant is geïndiceerd:

* in combinatie met lazertinib voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met EGFR Exon 19-deleties of exon 21‑L858R‑substitutiemutaties.
* in combinatie met carboplatine en pemetrexed voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd NSCLC met EGFR-mutaties bestaande uit exon 19‑deleties of exon 21‑L858R‑substituties na falen van eerdere therapie waaronder een EGFR‑tyrosinekinaseremmer (TKI);
* in combinatie met carboplatine en pemetrexed voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd NSCLC met activerende insertiemutaties in het exon 20-gen van de EGFR;
* als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd NSCLC met activerende insertiemutaties in het exon 20-gen van de EGFR, na falen van op platina gebaseerde therapie.

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met Rybrevant moet worden ingesteld door en onder toezicht staan van een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Rybrevant moet worden toegediend door een medisch zorgverlener met toegang tot gepaste medische ondersteuning voor het behandelen van infusiegerelateerde reacties (IRR’s), als deze optreden.

Voordat behandeling met Rybrevant wordt ingesteld, moet de EGFR‑mutatiestatus in monsters van tumorweefsel of plasma worden vastgesteld aan de hand van een gevalideerde testmethode. Als er geen mutatie in een plasmamonster wordt gedetecteerd, moet tumorweefsel, indien in voldoende hoeveelheid en van voldoende kwaliteit beschikbaar, worden getest vanwege de mogelijkheid van vals-negatieve resultaten bij het gebruik van een plasmatest. De test kan worden uitgevoerd op elk tijdstip vanaf de eerste diagnose tot het begin van de therapie; de test hoeft niet te worden herhaald als de EGFR‑mutatiestatus eenmaal is vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Dosering

Premedicatie moet worden toegediend om het risico op IRR’s bij Rybrevant te verkleinen (zie ‘Dosisaanpassingen’ en ‘Aanbevolen gelijktijdige geneesmiddelen’ hieronder).

*Elke 3 weken*

De aanbevolen doseringen van Rybrevant bij gebruik in combinatie met carboplatine en pemetrexed worden weergegeven in tabel 1 (zie hieronder bij ‘Infusiesnelheden’ en tabel 5).

|  |
| --- |
| **Tabel 1: Aanbevolen dosering Rybrevant elke 3 weken** |
| **Lichaamsgewicht bij aanvanga** | **Dosis Rybrevant**  | **Schema** | **Aantal injectieflacons** |
| Minder dan 80 kg | 1.400 mg | Elke week (totaal 4 doses) van week 1 t/m 4* Week 1 - splits infusie over dag 1 en dag 2
* Week 2 t/m 4 – infusie op dag 1
 | 4 |
| 1.750 mg | Vanaf week 7 elke 3 weken | 5 |
| 80 kg of meer | 1.750 mg | Elke week (totaal 4 doses) van week 1 t/m 4* Week 1 - splits infusie over dag 1 en dag 2
* Week 2 t/m 4 – infusie op dag 1
 | 5 |
| 2.100 mg | Vanaf week 7 elke 3 weken | 6 |
| a Dosisaanpassing niet vereist bij latere veranderingen in lichaamsgewicht. |

Bij gebruik in combinatie met carboplatine en pemetrexed moet Rybrevant worden toegediend na carboplatine en pemetrexed in de volgende volgorde: pemetrexed, carboplatine en dan Rybrevant. Zie rubriek 5.1 en de voorschrijfinformatie van de fabrikant voor de toedieningsinstructies van carboplatine en pemetrexed.

*Elke 2 weken*

De aanbevolen dosering van Rybrevant monotherapie of in combinatie met lazertinib is weergegeven in tabel 2 (zie hieronder bij ‘Infusiesnelheden’ en tabel 6).

|  |
| --- |
| **Tabel 2: Aanbevolen dosering Rybrevant elke 2 weken** |
| **Lichaamsgewicht bij aanvanga** | **Dosis Rybrevant**  | **Schema** | **Aantal injectieflacons met 350 mg/7 ml Rybrevant** |
| Minder dan 80 kg | 1.050 mg | Elke week (totaal 4 doses) van week 1 t/m 4* Week 1 - splits infusie over dag 1 en dag 2
* Week 2 t/m 4 – infusie op dag 1
 | 3 |
| Vanaf week 5 elke 2 weken |
| 80 kg of meer | 1.400 mg | Elke week (totaal 4 doses) van week 1 t/m 4* Week 1 - splits infusie over dag 1 en dag 2
* Week 2 t/m 4 – infusie op dag 1
 | 4 |
| Vanaf week 5 elke 2 weken |
| a Dosisaanpassing niet vereist bij latere veranderingen in lichaamsgewicht. |

Bij toediening in combinatie met lazertinib wordt aanbevolen om Rybrevant op enig tijdstip na lazertinib toe te dienen als het op dezelfde dag wordt toegediend. Raadpleeg rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken van lazertinib voor informatie over de aanbevolen dosering van lazertinib.

*Behandelduur*

Het wordt aanbevolen om patiënten met Rybrevant te behandelen tot progressie van de ziekte of tot onaanvaardbare toxiciteit.

*Gemiste dosis*

Als een geplande dosis wordt gemist, moet de dosis zo spoedig mogelijk worden toegediend en moet het doseringsschema dienovereenkomstig worden aangepast, zodat het behandelinterval hetzelfde blijft.

*Dosisaanpassingen*

De toediening moet worden onderbroken bij bijwerkingen van graad 3 of graad 4, totdat de bijwerking afneemt tot ≤ graad 1 of het aanvangsniveau. Duurt een onderbreking 7 dagen of minder, hervat de behandeling dan met de huidige dosis. Duurt een onderbreking langer dan 7 dagen, dan wordt aanbevolen de behandeling te hervatten met een verlaagde dosis, zoals is weergegeven in tabel 3. Zie ook specifieke dosisaanpassingen voor specifieke bijwerkingen onder tabel 3.

Bij gebruik in combinatie met lazertinib: raadpleeg rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken van lazertinib voor informatie over dosisaanpassingen van lazertinib.

|  |
| --- |
| **Tabel 3: Aanbevolen dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen** |
| **Dosis waarbij de bijwerking optrad** | **Dosis na 1e onderbreking vanwege bijwerking** | **Dosis na 2e onderbreking vanwege bijwerking**  | **Dosis na 3e onderbreking vanwege bijwerking** |
| 1.050 mg | 700 mg | 350 mg | Stop met Rybrevant |
| 1.400 mg | 1.050 mg | 700 mg |
| 1.750 mg | 1.400 mg | 1.050 mg |
| 2.100 mg | 1.750 mg | 1.400 mg |

*Infusiegerelateerde reacties*

De infusie dient te worden onderbroken bij het eerste teken van IRR’s. Op klinische indicatie moeten aanvullende ondersteunende geneesmiddelen (bijv. aanvullende glucocorticoïden, antihistaminica, antipyretica en anti-emetica) worden toegediend (zie rubriek 4.4).

* Graad 1-3 (licht-ernstig): hervat het infuus na herstel van de symptomen op 50% van de eerdere snelheid. Als er geen extra symptomen zijn, kan de snelheid worden opgevoerd volgens de aanbevolen infusiesnelheid (zie tabellen 5 en 6). Bij de volgende dosistoediening moeten gelijktijdige geneesmiddelen worden toegediend (met inbegrip van dexamethason (20 mg) of gelijkwaardig) (zie tabel 4).
* Terugkerend graad 3 of graad 4 (levensbedreigend): stop definitief met Rybrevant.

*Voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) bij gelijktijdig gebruik met lazertinib*

Bij aanvang van de behandeling moeten profylactische anticoagulantia worden toegediend om voorvallen van VTE te voorkomen bij patiënten die Rybrevant in combinatie met lazertinib krijgen. In overeenstemming met de klinische richtlijnen moeten patiënten profylactisch een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) of een laagmoleculairgewicht heparine (LMWH) krijgen. Het gebruik van vitamine K‑antagonisten wordt niet aanbevolen.

Bij voorvallen van VTE die gepaard gaan met klinische instabiliteit (bijv. respiratoir falen of cardiale disfunctie), moeten beide geneesmiddelen worden onderbroken totdat de patiënt klinisch stabiel is. Daarna kunnen beide geneesmiddelen in dezelfde dosis worden hervat. In het geval van recidief ondanks gepaste antistolling moet Rybrevant worden gestaakt. De behandeling kan worden voortgezet met lazertinib in dezelfde dosis.

*Huid- en nagelreacties*

Patiënten moeten de instructie krijgen om blootstelling aan de zon te beperken tijdens en gedurende 2 maanden na de Rybrevant-therapie. Voor droge huidzones wordt verzachtende crème zonder alcohol aanbevolen. Zie rubriek 4.4 voor meer informatie over profylaxe voor huid- en nagelreacties. Als de patiënt een graad 1-2-reactie van huid of nagel ontwikkelt, moet ondersteunende zorg worden ingesteld. Als er na 2 weken geen verbetering optreedt, moet dosisverlaging worden overwogen voor aanhoudende graad 2-rash (zie tabel 3). Als de patiënt een graad 3-reactie van huid of nagel ontwikkelt, moet ondersteunende zorg worden ingesteld en moet onderbreking van Rybrevant worden overwogen totdat de bijwerking verbetert. Na verbetering van de huid- of nagelreactie tot ≤ graad 2, moet Rybrevant in een verlaagde dosis worden hervat. Als de patiënt een graad 4-reactie van huid ontwikkelt, stop dan definitief met Rybrevant (zie rubriek 4.4).

*Interstitiële longziekte*

Behandeling met Rybrevant moet tijdelijk worden gestaakt als interstitiële longziekte (ILD) of op ILD lijkende bijwerkingen (pneumonitis) worden vermoed. Als bevestigd is dat de patiënt ILD of op ILD lijkende bijwerkingen (bijv. pneumonitis) heeft, stop dan definitief met Rybrevant (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen gelijktijdige geneesmiddelen

Vóór de infusie (week 1, dag 1 en 2) moeten antihistaminica, antipyretica en glucocorticoïden worden toegediend om het risico op IRR’s te verkleinen (zie tabel 4). Voor volgende dosistoedieningen is het nodig om antihistaminica en antipyretica toe te dienen. Glucocorticoïden moeten na langdurige dosisonderbrekingen ook opnieuw worden ingesteld. Anti-emetica moeten zo nodig worden toegediend.

|  |
| --- |
| **Tabel 4: Doseringsschema van premedicatie** |
| **Premedicatie** | **Dosis** | **Wijze van toediening** | **Aanbevolen toedieningsvenster vóór toediening van Rybrevant** |
| **Antihistaminicum\*** | Difenhydramine (25 tot 50 mg) of gelijkwaardig | intraveneus | 15 tot 30 minuten |
| oraal | 30 tot 60 minuten |
| **Antipyreticum\*** | Paracetamol (650 tot 1.000 mg)  | intraveneus  | 15 tot 30 minuten |
| oraal | 30 tot 60 minuten |
| **Glucocorticoïd‡** | Dexamethason (20 mg) of gelijkwaardig | intraveneus | 60 tot 120 minuten |
| **Glucocorticoïd**+ | Dexamethason (10 mg) of gelijkwaardig | intraveneus | 45 tot 60 minuten |
| \* Vereist bij alle toedieningen.‡ Vereist bij de eerste toediening (week 1, dag 1); of bij de volgende toediening in geval van een IRR.+ Vereist bij de tweede toediening (week 1, dag 2); optioneel bij latere toedieningen. |

Bijzondere populaties

*Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van amivantamab bij pediatrische patiënten bij de behandeling van niet-kleincellige longkanker.

*Ouderen*

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig (zie rubriek 4.8, rubriek 5.1 en rubriek 5.2).

*Nierinsufficiëntie*

Er zijn geen formele studies met amivantamab uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Op basis van populatie-farmacokinetische (PK-) analyses is er geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, aangezien amivantamab bij deze patiëntenpopulatie niet is onderzocht (zie rubriek 5.2). Als de behandeling wordt opgestart, moeten patiënten worden gecontroleerd op bijwerkingen, met dosisaanpassingen volgens de aanbevelingen hierboven.

*Leverinsufficiëntie*

Er zijn geen formele studies met amivantamab uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Op basis van populatie-PK-analyses is er geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie, aangezien amivantamab bij deze patiëntenpopulatie niet is onderzocht (zie rubriek 5.2). Als de behandeling wordt opgestart, moeten patiënten worden gecontroleerd op bijwerkingen, met dosisaanpassingen volgens de aanbevelingen hierboven.

Wijze van toediening

Rybrevant is voor intraveneus gebruik. Het wordt toegediend als intraveneuze infusie na verdunning met een steriele 5%-glucoseoplossing of natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%). Rybrevant moet worden toegediend met een inlinefilter.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

*Infusiesnelheden*

Na verdunning moet het infuus intraveneus worden toegediend met een snelheid zoals weergegeven in tabel 5 of 6 hieronder. Vanwege de frequentie van IRR’s bij de eerste toediening moet amivantamab in week 1 en week 2 worden geïnfundeerd via een perifere ader; in de weken daarna, als het risico op een IRR lager is, kan het infuus worden toegediend via een centrale lijn (zie rubriek 6.6). Het wordt aanbevolen om de eerste dosis zo kort mogelijk voor de toediening klaar te maken om de kans zo groot mogelijk te maken dat het volledige infuus wordt toegediend in geval van een IRR.

|  |
| --- |
| **Tabel 5: Infusiesnelheden voor de toediening van Rybrevant elke 3 weken** |
| **Lichaamsgewicht minder dan 80 kg** |
| **Week** | **Dosis****(in een infuuszak van 250 ml)** | **Initiële infusiesnelheid** | **Vervolg-infusiesnelheid†** |
| **Week 1 (dosis via gesplitste infusie)** |  |
| Week 1 *dag 1* | 350 mg | 50 ml/uur | 75 ml/uur |
| Week 1 *dag 2* | 1.050 mg | 33 ml/uur | 50 ml/uur |
| **Week 2** | 1.400 mg | 65 ml/uur |
| **Week 3** | 1.400 mg | 85 ml/uur |
| **Week 4** | 1.400 mg | 125 ml/uur |
| **Volgende weken**\* | 1.750 mg | 125 ml/uur |
| **Lichaamsgewicht 80 kg of meer** |
| **Week** | **Dosis****(in een infuuszak van 250 ml)** | **Initiële infusiesnelheid** | **Vervolg-infusiesnelheid†** |
| **Week 1 (dosis via gesplitste infusie)** |  |
| Week 1 *dag 1* | 350 mg | 50 ml/uur | 75 ml/uur |
| Week 1 *dag 2* | 1.400 mg | 25 ml/uur | 50 ml/uur |
| **Week 2** | 1.750 mg | 65 ml/uur |
| **Week 3** | 1.750 mg | 85 ml/uur |
| **Week 4** | 1.750 mg | 125 ml/uur |
| **Volgende weken**\* | 2.100 mg | 125 ml/uur |
| \* Vanaf week 7 krijgen de patiënten de toedieningen elke 3 weken.† Verhoog bij afwezigheid van infusiegerelateerde reacties na 2 uur de initiële infusiesnelheid tot de vervolg-infusiesnelheid. |

|  |
| --- |
| **Tabel 6: Infusiesnelheden voor de toediening van Rybrevant elke 2 weken** |
| **Lichaamsgewicht minder dan 80 kg** |
| **Week** | **Dosis****(in een infuuszak van 250 ml)** | **Initiële infusiesnelheid** | **Vervolg-infusiesnelheid‡** |
| **Week 1** **(dosis via gesplitste infusie)** |  |
| Week 1 *dag 1* | 350 mg | 50 ml/uur | 75 ml/uur |
| Week 1 *dag 2* | 700 mg | 50 ml/uur | 75 ml/uur |
| **Week 2** | 1.050 mg | 85 ml/uur |
| **Volgende weken\*** | 1.050 mg | 125 ml/uur |
| **Lichaamsgewicht 80 kg of meer** |
| **Week** | **Dosis****(in een infuuszak van 250 ml)** | **Initiële infusiesnelheid** | **Vervolg-infusiesnelheid‡** |
| **Week 1 (dosis via gesplitste infusie)** |  |
| Week 1 *dag 1* | 350 mg | 50 ml/uur | 75 ml/uur |
| Week 1 *dag 2* | 1.050 mg | 35 ml/uur | 50 ml/uur |
| **Week 2** | 1.400 mg | 65 ml/uur |
| **Week 3** | 1.400 mg | 85 ml/uur |
| **Volgende weken\*** | 1.400 mg | 125 ml/uur |
| \* Na week 5 krijgen de patiënten de toedieningen elke 2 weken.‡ Verhoog bij afwezigheid van IRR’s na 2 uur de initiële infusiesnelheid tot de vervolg-infusiesnelheid. |

**4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infusiegerelateerde reacties

Bij patiënten die werden behandeld met amivantamab kwamen infusiegerelateerde reacties vaak voor (zie rubriek 4.8).

Vóór de eerste infusie (week 1) moeten antihistaminica, antipyretica en glucocorticoïden worden toegediend om het risico op IRR’s te verkleinen. Bij volgende dosistoedieningen moeten antihistaminica en antipyretica worden toegediend. Het eerste infuus moet in week 1 in gesplitste doses worden toegediend op dag 1 en dag 2.

Patiënten moeten worden behandeld in een setting met de juiste medische ondersteuning om IRR’s te behandelen. Infusies moeten bij het eerste teken van IRR’s van om het even welke ernst worden onderbroken en na de infusie moeten geneesmiddelen op klinische indicatie worden toegediend. Na verdwijnen van de symptomen moet het infuus worden hervat op 50% van de eerdere snelheid. Bij terugkerende IRR’s van graad 3 of graad 4 moet Rybrevant definitief worden gestopt (zie rubriek 4.2).

Interstitiële longziekte

Interstitiële longziekte (ILD) of op ILD lijkende bijwerkingen (bijv. pneumonitis), waaronder fatale voorvallen, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met amivantamab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen die wijzen op ILD/pneumonitis (bijv. dyspneu, hoesten, koorts). Als zich symptomen ontwikkelen, moet de behandeling met Rybrevant worden onderbroken in afwachting van onderzoek van deze symptomen. Vermoedelijke ILD of op ILD lijkende bijwerkingen moeten worden beoordeeld en zo nodig moet gepaste behandeling worden ingesteld. Bij patiënten met bevestigde ILD of op ILD lijkende bijwerkingen moet Rybrevant definitief worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) bij gelijktijdig gebruik met lazertinib

Bij patiënten die Rybrevant in combinatie met lazertinib kregen, werden voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gemeld, waaronder diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE), waaronder fatale voorvallen (zie rubriek 4.8). In overeenstemming met de klinische richtlijnen moeten patiënten profylactisch een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) of een laagmoleculairgewicht heparine (LMWH) krijgen. Het gebruik van vitamine K‑antagonisten wordt niet aanbevolen.

Klachten en verschijnselen van voorvallen van VTE moeten worden gemonitord. Patiënten met voorvallen van VTE moeten op klinische indicatie worden behandeld met antistolling. Bij voorvallen van VTE die gepaard gaan met klinische instabiliteit, moet de behandeling worden onderbroken totdat de patiënt klinisch stabiel is. Daarna kunnen beide geneesmiddelen in dezelfde dosis worden hervat.

In het geval van recidief ondanks gepaste antistolling moet Rybrevant worden gestaakt. De behandeling kan worden voortgezet met lazertinib in dezelfde dosis (zie rubriek 4.2).

Huid- en nagelreacties

Rash (waaronder acneïforme dermatitis), pruritus en droge huid kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met amivantamab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten de instructie krijgen om blootstelling aan zon te beperken tijdens de behandeling met Rybrevant en gedurende 2 maanden na de behandeling. Beschermende kleding en gebruik van een breedspectrum-UVA-/UVB-zonbescherming worden geadviseerd. Voor droge huidzones wordt een verzachtende crème zonder alcohol aanbevolen. Een profylactische benadering om rash te voorkomen dient te worden overwogen. Dit omvat profylactische therapie met een oraal antibioticum (bijv. doxycycline of minocycline, 100 mg tweemaal daags) beginnend op dag 1 gedurende de eerste 12 weken van de behandeling. Gebruik na voltooiing van de orale antibioticatherapie een topische antibiotische lotion voor de hoofdhuid (bijv. clindamycine 1%) gedurende de volgende 9 maanden van de behandeling. Gebruik vanaf dag 1 niet‑comedogene vochtinbrengende huidcrème voor het gezicht en het hele lichaam (behalve de hoofdhuid) en chloorhexidineoplossing om handen en voeten te wassen en ga hiermee door gedurende de eerste 12 maanden van de behandeling.

Het wordt aanbevolen dat voorschriften voor topische en/of orale antibiotica en topische corticosteroïden beschikbaar zijn op het moment van de eerste toediening om vertraging in de reactieve behandeling zoveel mogelijk te beperken in het geval dat zich, ondanks profylactische behandeling, rash zou ontwikkelen. Als zich huidreacties ontwikkelen, moeten er topische corticosteroïden en topische en/of orale antibiotica worden toegediend. Bij graad 3-voorvallen of slecht verdragen graad 2-voorvallen moeten tevens systemische antibiotica en orale steroïden worden toegediend. Patiënten die zich presenteren met ernstige rash die er atypisch uitziet of een atypische verdeling heeft, of die niet verbetert binnen 2 weken, moeten onmiddellijk naar een dermatoloog worden verwezen. De dosis van Rybrevant moet worden verlaagd, of toediening moet onderbroken of definitief stopgezet worden, afhankelijk van de ernst (zie rubriek 4.2)*.*

Toxische epidermale necrolyse (TEN) is gemeld. Behandeling met dit geneesmiddel moet worden stopgezet als TEN wordt bevestigd.

Oogaandoeningen

Oogaandoeningen, waaronder keratitis, traden op bij patiënten die werden behandeld met amivantamab (zie rubriek 4.8). Patiënten die zich presenteren met verergerende symptomen aan de ogen, moeten onmiddellijk naar een oogarts worden verwezen en moeten stoppen met het gebruik van contactlenzen totdat de symptomen zijn beoordeeld. Voor dosisaanpassingen voor graad 3- of graad 4-oogaandoeningen, zie rubriek 4.2.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is. Dit geneesmiddel kan worden verdund in natriumchlorideoplossing voor infusie van 9 mg/ml (0,9%). Hiermee dient men rekening te houden bij patiënten op een gecontroleerd natriumdieet (zie rubriek 6.6).

Polysorbaatgehalte

Dit geneesmiddel bevat 0,6 mg polysorbaat 80 in elke ml. Dit komt overeen met 4,2 mg per injectieflacon van 7 ml. Polysorbaten kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken.

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd. Voor amivantamab is het – als monoklonaal IgG1-antilichaam – onwaarschijnlijk dat uitscheiding via de nieren en door leverenzymen gemedieerde metabolisatie van intact amivantamab belangrijke eliminatieroutes zijn. Er wordt bijgevolg niet verwacht dat variaties in de enzymen die geneesmiddelen metaboliseren, van invloed zouden zijn op de eliminatie van amivantamab. Als gevolg van de hoge affiniteit met een unieke epitoop op EGFR en MET, wordt niet verwacht dat amivantamab geneesmiddel-metaboliserende enzymen modificeert.

Vaccins

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van vaccinaties bij patiënten die amivantamab gebruiken. Vermijd het gebruik van levende of levende verzwakte vaccins wanneer patiënten amivantamab gebruiken.

**4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met amivantamab en gedurende 3 maanden na beëindiging daarvan.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit onderzoek bij mensen om het risico van gebruik van amivantamab tijdens de zwangerschap te beoordelen. Er werden geen reproductiestudies bij dieren uitgevoerd die gegevens kunnen leveren over een geneesmiddelgerelateerd risico. Toediening van EGFR- en MET-remmende moleculen aan zwangere dieren resulteerde in een verhoogde incidentie van vertraging in de embryo-foetale ontwikkeling, embryoletaliteit en abortus. Op basis van zijn werkingsmechanisme en bevindingen in diermodellen zou amivantamab dus schade bij de foetus kunnen veroorzaken als het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Amivantamab mag niet worden gegeven tijdens de zwangerschap, tenzij men van oordeel is dat het voordeel van behandeling voor de vrouw opweegt tegen mogelijke risico’s voor de foetus. Indien de patiënt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel zwanger wordt, moet zij op de hoogte worden gebracht van het mogelijke risico voor de foetus (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of amivantamab bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij de mens is bekend dat IgG’s tijdens de eerste dagen na de geboorte worden uitgescheiden in de moedermelk, en snel daarna afnemen tot lage concentraties. Risico voor een kind dat borstvoeding krijgt, kan tijdens deze korte periode net na de geboorte niet worden uitgesloten, hoewel het aannemelijk is dat IgG’s worden afgebroken in het maag‑darmkanaal van het kind dat borstvoeding krijgt en niet worden geabsorbeerd. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met amivantamab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van amivantamab op de vruchtbaarheid bij de mens. Effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet geëvalueerd in dieronderzoek.

**4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Rybrevant kan matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zie rubriek 4.8 (bijv. duizeligheid, vermoeidheid, gezichtsvermogen afgenomen). Als patiënten aan de behandeling gerelateerde symptomen ervaren, waaronder bijwerkingen die hun zicht of concentratie- en reactievermogen beïnvloeden, wordt aanbevolen dat ze geen voertuig besturen of machines bedienen tot het effect afneemt.

**4.8 Bijwerkingen**

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de dataset van amivantamab als monotherapie (N=380) waren de meest frequent waargenomen bijwerkingen van alle graden: rash (76%), infusiegerelateerde reacties (67%), nageltoxiciteit (47%), hypoalbuminemie (31%), oedeem (26%), vermoeidheid (26%), stomatitis (24%), nausea (23%) en constipatie (23%). Ernstige bijwerkingen waren onder andere: ILD (1,3%), IRR (1,1%) en rash (1,1%). 3% van de patiënten stopte met Rybrevant vanwege bijwerkingen. De bijwerkingen die het vaakst leidden tot stoppen met de behandeling waren: IRR (1,1%), ILD (0,5%) en nageltoxiciteit (0,5%).

Tabel met bijwerkingen

Tabel 7 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die optraden bij patiënten die amivantamab als monotherapie kregen toegediend.

De gegevens zijn een weergave van de blootstelling aan amivantamab van 380 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom na falen van op platina gebaseerde chemotherapie. Patiënten kregen amivantamab 1.050 mg (voor patiënten < 80 kg) of 1.400 mg (voor patiënten ≥ 80 kg). De mediane blootstelling aan amivantamab was 4,1 maanden (bereik: 0,0 tot 39,7 maanden).

Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

|  |
| --- |
| **Tabel 7: Bijwerkingen bij patiënten die amivantamab als monotherapie kregen toegediend** |
| **Systeem/orgaanklasse**Bijwerking | **Frequentie-****categorie** | **Alle graden (%)** | **Graad 3‑4 (%)** |
| **Voedings- en stofwisselingsstoornissen** |
| Hypoalbuminemie\* (zie rubriek 5.1) | Zeer vaak | 31 | 2† |
| Verminderde eetlust | 16 | 0,5† |
| Hypocalciëmie | 10 | 0,3† |
| Hypokaliëmie | Vaak | 9 | 2 |
| Hypomagnesiëmie | 8 | 0 |
| **Zenuwstelselaandoeningen** |
| Duizeligheid\* | Zeer vaak | 13 | 0,3† |
| **Oogaandoeningen** |
| Gezichtsvermogen afgenomen\* | Vaak | 3 | 0 |
| Groei van de wimpers\* | 1 | 0 |
| Overige oogaandoeningen\* | 6 | 0 |
| Keratitis | Soms | 0,5 | 0 |
| Uveïtis | 0,3 | 0 |
| **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen** |
| Interstitiële longziekte\* | Vaak | 3 | 0,5† |
| **Maagdarmstelselaandoeningen** |
| Diarree | Zeer vaak | 11 | 2† |
| Stomatitis\* | 24 | 0,5† |
| Nausea | 23 | 0,5† |
| Constipatie | 23 | 0 |
| Braken | 12 | 0,5† |
| Buikpijn\* | Vaak | 9 | 0,8† |
| Hemorroïden | 3,7 | 0 |
| **Lever- en galaandoeningen** |
| Alanine-aminotransferase verhoogd | Zeer vaak | 15 | 2 |
| Aspartaat-aminotransferase verhoogd | 13 | 1 |
| Bloed alkalische fosfatase verhoogd | 12 | 0,5† |
| **Huid- en onderhuidaandoeningen** |
| Rash\* | Zeer vaak | 76 | 3† |
| Nageltoxiciteit\* | 47 | 2† |
| Droge huid\* | 19 | 0 |
| Pruritus | 18 | 0 |
| Toxische epidermale necrolyse | Soms | 0,3 | 0,3† |
| **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen** |
| Myalgie | Zeer vaak | 11 | 0,3† |
| **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen** |
| Oedeem\* | Zeer vaak | 26 | 0,8† |
| Vermoeidheid\* | 26 | 0,8† |
| Pyrexie | 11 | 0 |
| **Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties** |
| Infusiegerelateerde reactie | Zeer vaak | 67 | 2 |

|  |
| --- |
| \* Gegroepeerde termen† Enkel graad 3-voorvallen |

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de dataset van amivantamab in combinatie met carboplatine en pemetrexed (N=301), waren de meest frequent waargenomen bijwerkingen van alle graden: rash (83%), neutropenie (57%), nageltoxiciteit (53%), infusiegerelateerde reacties (51%), vermoeidheid (43%), stomatitis (39%), nausea (43%), trombocytopenie (40%), constipatie (40%), oedeem (40%), verminderde eetlust (33%), hypoalbuminemie (32%), alanine‑aminotransferase verhoogd (26%), aspartaataminotransferase verhoogd (23%), braken (22%) en hypokaliëmie (20%). Ernstige bijwerkingen waren onder andere: rash (2,7%), veneuze trombo‑embolie (2,3%), trombocytopenie (2,3%) en ILD (2,0%). Acht procent van de patiënten stopte met Rybrevant vanwege bijwerkingen. De bijwerkingen die het vaakst leidden tot stoppen met de behandeling waren: IRR (2,7%), rash (2,3%), ILD (2,3%) en nageltoxiciteit (1,0%).

Tabel 8 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die optraden bij patiënten die amivantamab in combinatie met chemotherapie kregen toegediend.

De gegevens zijn een weergave van de blootstelling aan amivantamab in combinatie met carboplatine en pemetrexed van 301 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom. Patiënten kregen amivantamab 1.400 mg (voor patiënten < 80 kg) of 1.750 mg (voor patiënten ≥ 80 kg) eenmaal per week gedurende 4 weken. Vanaf week 7 kregen patiënten 1.750 mg amivantamab (voor patiënten < 80 kg) of 2.100 mg (voor patiënten ≥ 80 kg) elke 3 weken. De mediane blootstelling aan amivantamab in combinatie met carboplatine en pemetrexed was 7,7 maanden (bereik: 0,0 tot 28,1 maanden).

Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

|  |
| --- |
| **Tabel 8: Bijwerkingen bij patiënten die amivantamab in combinatie met carboplatine en pemetrexed kregen toegediend** |
| **Systeem/orgaanklasse**Bijwerking | **Frequentie-****categorie** | **Alle graden (%)** | **Graad 3‑4 (%)** |
| **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**  |
| Neutropenie | Zeer vaak | 57 | 39 |
| Trombocytopenie | 40 | 12 |
| **Voedings- en stofwisselingsstoornissen** |
| Verminderde eetlust | Zeer vaak | 33 | 1,3 |
| Hypoalbuminemie\* | 32 | 3,7 |
| Hypokaliëmie | 20 | 6,6 |
| Hypomagnesiëmie | 13 | 1,3 |
| Hypocalciëmie | 12 | 1,0 |
| **Zenuwstelselaandoeningen** |
| Duizeligheid\* | Vaak | 10 | 0,3 |
| **Bloedvataandoeningen** |
| Veneuze trombo-embolie\* | Zeer vaak | 14 | 3,0 |
| **Oogaandoeningen** |
| Overige oogaandoeningen\* | Vaak | 7,3 | 0 |
| Gezichtsvermogen afgenomen\* | 3,0 | 0 |
| Groei van de wimpers | Soms | 0,3 | 0 |
| Keratitis | 0,3 | 0 |
| Uveïtis | 0,3 | 0 |
| **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen** |
| Interstitiële longziekte\* | Vaak | 2,3 | 1,7 |
| **Maagdarmstelselaandoeningen** |
| Nausea | Zeer vaak | 43 | 1,0 |
| Constipatie | 40 | 0,3 |
| Stomatitis\* | 39 | 3,0 |
| Braken | 22 | 2,0 |
| Diarree | 19 | 2,3 |
| Buikpijn\* | Vaak | 11 | 0,3 |
| Hemorroïden | 9,3 | 0,7 |
| **Lever- en galaandoeningen** |
| Alanine-aminotransferase verhoogd | Zeer vaak | 26 | 4,3 |
| Aspartaataminotransferase verhoogd | 23 | 0,7 |
| Bloed alkalische fosfatase verhoogd | Vaak | 10 | 0,3 |
| **Huid- en onderhuidaandoeningen** |
| Rash\* | Zeer vaak | 83 | 14 |
| Nageltoxiciteit\* | 53 | 4,3 |
| Droge huid\* | 16 | 0 |
| Pruritus | 10 | 0 |
| **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen** |
| Myalgie | Vaak | 5,0 | 0,7 |
| **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen** |
| Vermoeidheid\* | Zeer vaak | 43 | 4,7 |
| Oedeem\* | 40 | 1,3 |
| Pyrexie | 14 | 0 |
| **Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties** |
| Infusiegerelateerde reactie | Zeer vaak | 51 | 3,0 |
| \* Gegroepeerde termen |

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de dataset van amivantamab in combinatie met lazertinib (N=421), waren de meest voorkomende bijwerkingen van alle graden: rash (89%), nageltoxiciteit (71%), infusiegerelateerde reacties (63%), hypoalbuminemie (48%), hepatotoxiciteit (47%), oedeem (47%), stomatitis (43%), veneuze trombo‑embolie (37%), paresthesie (lazertinib) (34%), vermoeidheid (32%), diarree (29%), constipatie (29%), droge huid (26%), pruritus (24%), verminderde eetlust (24%), hypocalciëmie (21%), nausea (21%) en overige oogaandoeningen (21%). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren onder andere: veneuze trombo‑embolie (11%), pneumonie (4,0%), rash (3,1%), ILD/pneumonitis (2,9%), hepatotoxiciteit (2,4%), COVID‑19 (2,4%) en IRR en pleurale effusie (2,1%). Drieëntwintig procent van de patiënten stopte met Rybrevant vanwege bijwerkingen. De bijwerkingen die het vaakst leidden tot stoppen met Rybrevant waren: rash (5,5%), infusiegerelateerde reacties (4,5%), nageltoxiciteit (3,6%), ILD (2,9%) en VTE (2,9%).

Tabel 9 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die optraden bij patiënten die amivantamab in combinatie met lazertinib kregen.

De gegevens weerspiegelen de blootstelling aan amivantamab in combinatie met lazertinib bij 421 patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker. Patiënten kregen amivantamab 1.050 mg (voor patiënten < 80 kg) of 1.400 mg (voor patiënten ≥ 80 kg) eenmaal per week gedurende 4 weken, daarna elke 2 weken. De mediane blootstelling aan de studiebehandeling in de groep met de combinatie amivantamab en lazertinib was 18,5 maanden (bereik: 0,2 tot 31,4 maanden).

Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

|  |
| --- |
| **Tabel 9: Bijwerkingen bij patiënten die amivantamab in combinatie met lazertinib kregen** |
| **Systeem-/orgaanklasse**Bijwerking | **Frequentiecategorie** | **Elke graad (%)** | **Graad 3‑4 (%)** |
| **Voedings- en stofwisselingsstoornissen** |
| Hypoalbuminemie\* | Zeer vaak | 48 | 5 |
| Verminderde eetlust | 24 | 1,0 |
| Hypocalciëmie | 21 | 2,1 |
| Hypokaliëmie | 14 | 3,1 |
| Hypomagnesiëmie | Vaak | 5,0 | 0 |
| **Zenuwstelselaandoeningen** |
| Paresthesie\*‡ | Zeer vaak | 34 | 1,7 |
| Duizeligheida\* | 13 | 0 |
| **Bloedvataandoeningen** |
| Veneuze trombo‑embolie\* | Zeer vaak | 37 | 11 |
| **Oogaandoeningen** |
| Overige oogaandoeningen\* | Zeer vaak | 21 | 0,5 |
| Gezichtsvermogen afgenomen\* | Vaak | 4,5 | 0 |
| Keratitis | 2,6 | 0,5 |
| Groei van de wimpers\* | 1,9 | 0 |
| **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen** |
| Interstitiële longziekte/pneumonitis\* | Vaak | 3,1 | 1,2 |
| **Maagdarmstelselaandoeningen** |
| Stomatitis\* | Zeer vaak | 43 | 2,4 |
| Diarree  | 29 | 2,1 |
| Constipatie  | 29 | 0 |
| Nausea | 21 | 1,2 |
| Braken | 12 | 0,5 |
| Buikpijn\* | 11 | 0 |
| Hemorroïden | Vaak | 10 | 0,2 |
| **Lever- en galaandoeningen** |
| Hepatotoxiciteit† | Zeer vaak | 47 | 9 |
| **Huid‑ en onderhuidaandoeningen** |
| Rash\* | Zeer vaak | 89 | 27 |
| Nageltoxiciteit\* | 71 | 11 |
| Droge huid\* | 26 | 1,0 |
| Pruritus | 24 | 0,5 |
| Palmoplantair erytrodysesthesiesyndroom | Vaak | 6 | 0,2 |
| Urticaria | 1,2 | 0 |
| **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen** |
| Spierspasmen | Zeer vaak | 17 | 0,5 |
| Myalgie | 13 | 0,7 |
| **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen** |
| Oedeem\* | Zeer vaak | 47 | 2,9 |
| Vermoeidheid\* | 32 | 3,8 |
| Pyrexie | 12 | 0 |
| **Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties**  |
| Infusie gerelateerde reactie | Zeer vaak | 63 | 6 |
| \* Gegroepeerde termen‡ Beoordeeld als bijwerking van alleen lazertinib.† De meest voorkomende voorvallen waren onder andere ALAT verhoogd (36%), ASAT verhoogd (29%) en bloed alkalische fosfatase verhoogd (12%). |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*Infusiegerelateerde reacties*

Bij patiënten die werden behandeld met amivantamab monotherapie traden infusiegerelateerde reacties op bij 67% van de patiënten. 98% van de IRR’s waren graad 1- of 2-reacties. 99% van de IRR’s traden op bij de eerste infusie, met een mediane tijd tot ontstaan van de reactie van 60 minuten en de meerderheid optredend binnen 2 uur na het starten van de infusie. De meest voorkomende klachten en verschijnselen zijn onder andere koude rillingen, dyspneu, nausea, overmatig blozen, borstongemak en braken (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten die werden behandeld met amivantamab in combinatie met carboplatine en pemetrexed, traden infusiegerelateerde reacties op bij 50% van de patiënten. Meer dan 94% van de IRR’s waren graad 1- of 2-reacties. De meeste IRR’s traden op bij de eerste infusie, met een mediane tijd van 60 minuten (bereik: 0-7 uur) tot ontstaan van de reactie en de meerderheid optredend binnen 2 uur na het starten van de infusie.Incidenteel kan een IRR optreden na hervatting van amivantamab na langdurige dosisonderbreking van meer dan 6 weken.

Bij patiënten die werden behandeld met amivantamab in combinatie met lazertinib, traden infusiegerelateerde reacties op bij 63% van de patiënten. Vierennegentig procent van de IRR’s waren reacties van graad 1 of 2. Een meerderheid van IRR’s trad op bij de eerste infusie, met een mediane tijd van 1 uur tot ontstaan van de reactie en de meerderheid trad op binnen 2 uur na het starten van de infusie. De meest voorkomende klachten en verschijnselen waren onder andere koude rillingen, dyspneu, nausea, overmatig blozen, borstongemak en braken (zie rubriek 4.4).

Incidenteel kan een IRR optreden na hervatting van amivantamab na langdurige dosisonderbreking van meer dan 6 weken.

*Interstitiële longziekte*

Interstitiële longziekte of ILD-achtige bijwerkingen zijn zowel gemeld bij het gebruik van amivantamab als met andere EGFR-remmers. Interstitiële longziekte of pneumonitis werd gemeld bij 2,6% van de patiënten behandeld met amivantamab monotherapie, bij 2,3% van de patiënten behandeld met amivantamab in combinatie met carboplatine en pemetrexed en bij 3,1% van de patiënten behandeld met amivantamab in combinatie met lazertinib, waaronder 1 fataal voorval (0,2%). Patiënten met een medische voorgeschiedenis van ILD, geneesmiddel-geïnduceerde ILD, bestralingspneumonitis waarvoor behandeling met een steroïd nodig was, of enig bewijs van klinisch actieve ILD werden van de klinische studie uitgesloten (zie rubriek 4.4).

*Voorvallen van veneuze trombo‑embolie (VTE) bij gelijktijdig gebruik met lazertinib*

Wanneer Rybrevant werd gebruikt in combinatie met lazertinib werden voorvallen van VTE, waaronder diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) gemeld bij 37% van de 421 patiënten die Rybrevant in combinatie met lazertinib kregen. De meeste gevallen waren van graad 1 of 2; voorvallen van graad 3-4 traden op bij 11% van de patiënten die Rybrevant in combinatie met lazertinib kregen, en overlijden bij 0,5% van de patiënten die Rybrevant in combinatie met lazertinib kregen. Voor informatie over profylactische anticoagulantia en de behandeling van VTE‑voorvallen, zie rubrieken 4.2 en 4.4.

Bij patiënten die Rybrevant in combinatie met lazertinib kregen, was de mediane tijd tot het begin van een VTE‑voorval 84 dagen. Voorvallen van VTE leidden bij 2,9% van de patiënten tot stopzetting van de behandeling met Rybrevant.

*Huid- en nagelreacties*

Rash (waaronder acneïforme dermatitis), pruritus en droge huid kwamen voor bij 76% van de patiënten die behandeld werden met amivantamab alleen. De meeste gevallen waren van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van graad 3-rash optraden bij 3% van de patiënten. Rash die leidde tot het stoppen met amivantamab kwam voor bij 0,3% van de patiënten. Rash ontwikkelde zich doorgaans binnen de eerste 4 behandelweken, met een mediane tijd tot ontstaan van 14 dagen. Nageltoxiciteit kwam voor bij met amivantamab behandelde patiënten. De meeste gevallen waren van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van graad 3-nageltoxiciteit optraden bij 1,8% van de patiënten.

Rash (waaronder acneïforme dermatitis) kwam voor bij 83% van de patiënten die behandeld werden met amivantamab in combinatie met carboplatine en pemetrexed. De meeste gevallen waren van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van rash van graad 3 optraden bij 14% van de patiënten. Rash die leidde tot het stoppen met amivantamab kwam voor bij 2,3% van de patiënten. Rash ontwikkelde zich doorgaans binnen de eerste 4 behandelweken, met een mediane tijd tot ontstaan van 14 dagen. Nageltoxiciteit kwam voor bij patiënten die behandeld werden met amivantamab in combinatie met carboplatine en pemetrexed. De meeste gevallen waren van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van nageltoxiciteit van graad 3 optraden bij 4,3% van de patiënten (zie rubriek 4.4).

Rash (waaronder acneïforme dermatitis) kwam voor bij 89% van de patiënten die behandeld werden met amivantamab in combinatie met lazertinib. De meeste gevallen waren van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van rash van graad 3 optraden bij 27% van de patiënten. Rash die leidde tot het stoppen met amivantamab kwam voor bij 5,5% van de patiënten. Rash ontwikkelde zich doorgaans binnen de eerste 4 behandelweken, met een mediane tijd tot ontstaan van 14 dagen. Nageltoxiciteit kwam voor bij patiënten die werden behandeld met amivantamab in combinatie met lazertinib. De meeste gevallen waren van graad 1 of 2, terwijl nageltoxiciteit van graad 3 optrad bij 11% van de patiënten (zie rubriek 4.4).

*Oogaandoeningen*

Oogaandoeningen, waaronder keratitis (0,5%), kwamen voor bij 9% van de patiënten behandeld met amivantamab alleen. Andere gemelde bijwerkingen zijn onder andere groei van de wimpers, gezichtsvermogen afgenomen en overige oogaandoeningen. Alle voorvallen waren van graad 1 of 2.

Oogaandoeningen, waaronder keratitis (0,3%), kwamen voor bij 11% van de patiënten die behandeld werden met amivantamab in combinatie met carboplatine en pemetrexed. Andere gemelde bijwerkingen zijn onder andere groei van de wimpers, gezichtsvermogen afgenomen, uveïtis en andere oogaandoeningen. Alle voorvallen waren van graad 1 of 2 (zie rubriek 4.4).

Oogaandoeningen, waaronder keratitis (2,6%), kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met amivantamab in combinatie met lazertinib. Andere gemelde bijwerkingen waren onder andere groei van de wimpers, gezichtsvermogen afgenomen en overige oogaandoeningen. De meeste voorvallen waren van graad 1‑2 (zie rubriek 4.4).

Speciale patiëntengroepen

*Ouderen*

Er zijn beperkte klinische gegevens over amivantamab bij patiënten van 75 jaar of ouder (zie rubriek 5.1). Er werden over het algemeen geen verschillen in veiligheid gezien tussen patiënten die ≥ 65 jaar waren en patiënten < 65 jaar.

Immunogeniciteit

Net als bij alle therapeutische eiwitten is er de mogelijkheid van het optreden van immunogeniciteit. In klinische studies bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC behandeld met amivantamab, hadden 4 van de 1.862 (0,2%) deelnemers die met Rybrevant waren behandeld en evalueerbaar waren voor de aanwezigheid van antilichamen tegen geneesmiddelen (*anti‑drug antibodies*, ADA), een positieve testuitslag voor antilichamen tegen amivantamab die na het begin van de behandeling waren ontstaan. Er was geen bewijs van een veranderd farmacokinetisch, werkzaamheids- of veiligheidsprofiel als gevolg van antilichamen tegen amivantamab.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Overdosering**

Er is geen maximale verdraagbare dosis vastgesteld in een klinische studie waarin patiënten tot maximaal 2.100 mg intraveneus kregen toegediend. Er is geen specifiek antidotum bekend voor overdosering met amivantamab. In het geval van een overdosering moet de behandeling met Rybrevant worden stopgezet, moet de patiënt worden gecontroleerd op klachten of verschijnselen van bijwerkingen en moeten onmiddellijk gepaste algemene ondersteunende maatregelen worden ingesteld totdat de klinische toxiciteit is afgenomen of verdwenen.

**5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Monoklonale antilichamen en antilichaam‑geneesmiddel‑conjugaten, ATC-code: L01FX18.

Werkingsmechanisme

Amivantamab is een op volledig humaan IgG1 gebaseerd bispecifiek antilichaam, laag in fucose, tegen EGFR-MET, met een immuuncel-aansturende activiteit die is gericht tegen tumoren met activerende EGFR-mutaties zoals exon 19‑deleties, exon 21‑L858R‑substituties en exon 20‑insertiemutaties. Amivantamab bindt aan de extracellulaire domeinen van EGFR en MET.

Amivantamab verstoort de signaalfuncties van EGFR en MET door het blokkeren van de ligandbinding en het bevorderen van de afbraak van EGFR en MET, waardoor groei en progressie van de tumor worden voorkomen. De aanwezigheid van EGFR en MET op het oppervlak van tumorcellen maakt het ook mogelijk dat deze cellen doelwit worden voor afbraak door immuun-effectorcellen, zoals ‘natural killer’-cellen en macrofagen, respectievelijk door middel van het mechanisme van antilichaam-afhankelijke cytotoxiciteit (ADCC) en dat van trogocytose.

Farmacodynamische effecten

*Albumine*

Amivantamab verlaagde de albumineconcentratie in serum, een farmacodynamisch effect van MET-remming, vooral gedurende de eerste 8 weken (zie rubriek 4.8); vervolgens stabiliseerde de albumineconcentratie zich gedurende de rest van de behandeling met amivantamab.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

*Eerder onbehandelde NSCLC met EGFR‑mutaties bestaande uit exon 19‑deleties of exon 21‑L858R‑substitutiemutaties (MARIPOSA)*

NSC3003 (MARIPOSA) is een gerandomiseerde, open-label, multicentrische fase III‑studie met actieve controle waarin de werkzaamheid en veiligheid van Rybrevant in combinatie met lazertinib worden beoordeeld in vergelijking met osimertinib als monotherapie bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met EGFR‑mutaties die niet in aanmerking komen voor een curatieve behandeling. Patiëntmonsters moesten een van de twee veel voorkomende EGFR‑mutaties hebben (exon 19‑deletie of exon 21 L858R‑substitutiemutatie), zoals geïdentificeerd aan de hand van lokale tests. Tumorweefsel (94%) en/of plasmamonsters (6%) van alle patiënten werden lokaal getest om de EGFR‑exon 19‑deletie en/of ‑exon 21‑L858R‑substitutiemutatiestatus te bepalen, bij 65% van de patiënten met gebruikmaking van de polymerasekettingreactie (PCR) en bij 35% met *next generation sequencing* (NGS).

In totaal werden 1.074 patiënten gerandomiseerd (2:2:1) voor het krijgen van Rybrevant in combinatie met lazertinib, osimertinib als monotherapie, of lazertinib als monotherapie, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Rybrevant werd gedurende 4 weken eenmaal per week intraveneus toegediend in een dosis van 1.050 mg (voor patiënten < 80 kg) of 1.400 mg (voor patiënten ≥ 80 kg), daarna vanaf week 5 elke 2 weken. Lazertinib werd eenmaal daags oraal toegediend in een dosis van 240 mg. Osimertinib werd eenmaal daags oraal toegediend in een dosis van 80 mg. De randomisatie werd gestratificeerd op basis van EGFR‑mutatietype (exon 19‑deletie of exon 21‑L858R), ras (Aziatisch of niet‑Aziatisch) en voorgeschiedenis van hersenmetastase (ja of nee).

De demografische gegevens en ziektekenmerken bij aanvang waren evenwichtig verdeeld over de behandelingsgroepen. De mediane leeftijd was 63 (bereik: 25‑88) jaar met 45% van de patiënten ≥ 65 jaar, 62% was vrouw en 59% was Aziatisch en 38% was blank. De Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performantiestatus op *baseline* was 0 (34%) of 1 (66%); 69% had nooit gerookt; 41% had eerdere hersenmetastasen; en 90% had stadium IV-kanker bij de initiële diagnose. Met betrekking tot de EGFR‑mutatiestatus waren 60% exon 19‑deleties en 40% exon 21‑L858R‑substitutiemutaties.

Rybrevant in combinatie met lazertinib toonde een statistisch significante verbetering van de progressievrije overleving (PFS) volgens BICR‑beoordeling.

Met een mediane *follow‑up* van ongeveer 31 maanden was de OS HR 0,77; (95%-BI: 0,61; 0,96; p = 0,0185). Dit was niet statistisch significant bij vergelijking met een 2-zijdig significantieniveau van 0,00001.

|  |
| --- |
| **Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten in MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant + lazertinib****(N = 429)** | **Osimertinib****(N = 429)** |
| **Progressievrije overleving (PFS)a** |
| Aantal voorvallen | 192 (45%)  | 252 (59%) |
| Mediaan, maanden (95%‑BI) | 23,7 (19,1; 27,7) | 16,6 (14,8; 18,5) |
| *Hazard ratio* (95%-BI); p‑waarde | 0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002 |
| **Algehele overleving (OS)** |
| Aantal voorvallen | 142 (33%) | 177 (41%) |
| Mediaan, maanden (95%‑BI) | NE (NE; NE) | 37,3 (32,5; NE) |
| *Hazard ratio* (95%-BI); p‑waardeb | 0,77 (0,61; 0,96); p = 0,0185 |
| **Objectief responspercentage (ORR)a,c** |
| ORR % (95%‑BI) | 80% (76%; 84%) | 77% (72%; 81%) |
| **Responsduur (DOR)a,c** |
| Mediaan, maanden (95%‑BI) | 25,8 (20,3; 33,9) | 18,1 (14,8; 20,1) |
| BICR = geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling; BI = betrouwbaarheidsinterval; NE = niet te schatten (*not estimable*).PFS‑resultaten zijn van de *cut‑off*‑datum van 11 augustus 2023 met een mediane *follow-up* van 22,0 maanden. OS-, DOR- en ORR-resultaten zijn van de *cut‑off*‑datum van 13 mei 2024 met een mediane *follow-up* van 31,3 maanden.a BICR volgens RECIST v1.1.b De p‑waarde wordt vergeleken met een 2‑zijdig significantieniveau van 0,00001. De OS-resultaten zijn dus niet statistisch significant bij de laatste interim-analyse.c Gebaseerd op bevestigde responders. |

**Figuur 1: Kaplan-Meier‑curve van de PFS bij eerder onbehandelde NSCLC-patiënten, volgens BICR‑oordeel**



**Figuur 2: Kaplan-Meier curve van de OS bij eerder onbehandelde NSCLC-patiënten**



Intracraniële ORR en DOR volgens BICR waren vooraf gespecificeerde eindpunten in MARIPOSA. In de subgroep van patiënten met intracraniële laesies op *baseline* toonde de combinatie van Rybrevant en lazertinib een vergelijkbare intracraniële ORR als de controle. Per protocol kregen alle patiënten in MARIPOSA seriële MRI’s van de hersenen om de intracraniële respons en de duur te beoordelen. De resultaten staan samengevat in tabel 11.

|  |
| --- |
| **Tabel 11: Intracraniële ORR en DOR volgens BICR‑oordeel bij proefpersonen met intracraniële laesies op baseline - MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant + lazertinib****(N = 180)** | **Osimertinib****(N = 186)** |
| **Beoordeling van de intracraniële tumorrespons** |
| Intracraniële ORR(CR + PR), % (95%‑BI) | 77%(70%; 83%) | 77%(70%; 82%) |
| Complete response  | 63% | 59% |
| **Intracraniële DOR** |
| Aantal responders | 139 | 144 |
| Mediaan, maanden (95%‑BI) | NE (21,4; NE) | 24,4 (22,1; 31,2) |
| BI = betrouwbaarheidsintervalNE = niet te schatten (*not estimable*)Resultaten van intracraniële ORR en DOR zijn afkomstig van de *cut‑off‑*datum van 13 mei 2024, met een mediane *follow-up* van 31,3 maanden. |

*Eerder behandelde NSCLC met EGFR‑mutaties bestaande uit exon 19‑deleties of exon 21‑L858R‑substitutie (MARIPOSA‑2)*

MARIPOSA‑2 is een gerandomiseerde (2:2:1) open‑label, multicentrische fase III-studie bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met EGFR-mutaties bestaande uit exon 19‑deleties of exon 21‑L858R‑substituties (mutatietests kunnen tijdens of na de diagnose van lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte zijn uitgevoerd. Als de EGFR-mutatiestatus eerder werd vastgesteld, hoefden de tests bij opname in de studie niet te worden herhaald) na falen van eerdere therapie waaronder een EGFR-tyrosinekinaseremmer (TKI) van de derde generatie. In totaal werden 657 patiënten in de studie gerandomiseerd, van wie er 263 carboplatine en pemetrexed (CP) kregen en 131 die Rybrevant in combinatie met carboplatine en pemetrexed (Rybrevant‑CP) kregen. Daarnaast werden er 263 patiënten gerandomiseerd voor het krijgen van Rybrevant in combinatie met lazertinib, carboplatine en pemetrexed in een afzonderlijke arm van de studie. Rybrevant werd intraveneus toegediend in een dosis van 1.400 mg (voor patiënten < 80 kg) of 1.750 mg (voor patiënten ≥ 80 kg) eenmaal per week gedurende 4 weken, daarna iedere 3 weken in een dosis van 1.750 mg (voor patiënten < 80 kg) of 2.100 mg (voor patiënten ≥ 80 kg), te beginnen in week 7 tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Carboplatine werd eenmaal per 3 weken intraveneus toegediend met een *area under the concentration*‑tijdcurve van 5 mg/ml per minuut (AUC 5) gedurende maximaal 12 weken. Pemetrexed werd eenmaal per 3 weken intraveneus toegediend met 500 mg/m2 tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Patiënten werden gestratificeerd naar osimertinib-therapielijn (eerste- of tweedelijn), eerdere hersenmetastasen (ja of nee) en Aziatische afkomst (ja of nee).

Van de 394 patiënten gerandomiseerd naar de Rybrevant‑CP‑arm of de CP‑arm was de mediane leeftijd 62 jaar (bereik: 31‑85), waarbij 38% van de patiënten ≥ 65 jaar was; 60% was vrouw; en 48% was Aziatisch en 46% was blank. De *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performantiestatus op *baseline* was 0 (40%) of 1 (60%); 66% had nooit gerookt; 45% had een voorgeschiedenis van hersenmetastasen en 92% had bij de eerste diagnose stadium IV‑kanker.

Rybrevant in combinatie met carboplatine en pemetrexed toonde een statistisch significante verbetering in progressievrije overleving (*progression‑free survival*, PFS) vergeleken met carboplatine en pemetrexed, met een HR van 0,48 (95%‑BI: 0,36; 0,64; p < 0,0001). Ten tijde van de tweede interim-analyse voor de algehele overleving (*overall survival*, OS), met een mediane *follow‑up* van ongeveer 18,6 maanden voor Rybrevant‑CP en ongeveer 17,8 maanden voor CP, was de OS HR 0,73 (95%-BI: 0,54; 0,99; p = 0,0386). Dit was statistisch niet significant (getest op een vooraf gespecificeerd significantieniveau van 0,0142).

De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 12.

|  |
| --- |
| **Tabel 12: Werkzaamheidsresultaten in MARIPOSA-2** |
|  | **Rybrevant+****carboplatine+****pemetrexed****(N = 131)** | **carboplatine+****pemetrexed****(N = 263)** |
| **Progressievrije overleving (PFS)a** |
| Aantal voorvallen (%) | 74 (57) | 171 (65) |
| Mediaan, maanden (95%-BI) | 6,3 (5,6; 8,4) | 4,2 (4,0; 4,4) |
| HR (95%-BI); p‑waarde | 0,48 (0,36; 0,64); p < 0,0001 |
| **Algehele overleving (OS)** |
| Aantal voorvallen (%) | 65 (50) | 143 (54) |
| Mediaan, maanden (95%-BI) | 17,7 (16,0; 22,4) | 15,3 (13,7; 16,8) |
| HR (95%-BI); p‑waardeb | 0,73 (0,54; 0,99); p = 0,0386 |
| **Objectief responspercentagea** |
| ORR, % (95%-BI) | 64% (55%; 72%) | 36% (30%; 42%) |
| *Odds ratio* (95%-BI); p‑waarde | 3,10 (2,00; 4,80); p < 0,0001 |
| **Responsduur (DOR)a** |
| Mediaan, maanden (95%-BI) | 6,90 (5,52; NE) | 5,55 (4,17; 9,56) |
| Patiënten met DOR ≥ 6 maanden | 31,9% | 20,0% |
| BI = BetrouwbaarheidsintervalNE = niet te schatten (*not estimable*)PFS-, DOR- en ORR‑resultaten zijn van de *cut‑off‑*datum van 10 juli 2023 toen de hypothese werd getest en de definitieve analyse voor deze eindpunten werd uitgevoerd. OS‑resultaten zijn van de *cut‑off‑*datum van 26 april 2024 uit de tweede interim-analyse voor OS.a Naar oordeel BICRb De p-waarde werd vergeleken met een tweezijdig significantieniveau van 0,0142. De OS‑resultaten zijn dus niet significant vanaf de tweede interim‑analyse. |

**Figuur 3: Kaplan‑Meier‑curve van de PFS bij eerder behandelde patiënten met NSCLC verdeeld naar BICR-oordeel**



Het voordeel in PFS met Rybrevant‑CP in vergelijking met CP was consistent over alle van tevoren gedefinieerde geanalyseerde subgroepen, waaronder etniciteit, leeftijd, gender, voorgeschiedenis van roken, en status van CZS-metastasen bij opname in de studie.

**Figuur 4: Kaplan-Meier‑curve van de OS bij eerder behandelde patiënten met NSCLC**



*Gegevens over werkzaamheid op intracraniële metastasen*

Patiënten met asymptomatische of eerder behandelde en stabiele intracraniële metastasen kwamen in aanmerking voor randomisatie in MARIPOSA‑2.

Behandeling met Rybrevant‑CP ging gepaard met een numerieke toename van intracraniële ORR (23,3% voor Rybrevant‑CP versus 16,7% voor CP, *odds ratio* 1,52; 95%‑BI (0,51; 4,50)), en intracraniële DOR (13,3 maanden; 95%‑BI (1,4; niet te schatten [*not estimable*, NE]) in de Rybrevant‑CP‑arm tegenover 2,2 maanden; 95%‑BI (1,4; NE) in de CP‑arm). De mediane *follow‑up* voor Rybrevant‑CP was ongeveer 18,6 maanden.

*Niet eerder behandeld niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met insertiemutaties in het exon 20-gen (PAPILLON)*

PAPILLON is een gerandomiseerde, openlabel, multicentrische fase III-studie waarin behandeling met Rybrevant in combinatie met carboplatine en pemetrexed wordt vergeleken met alleen chemotherapie (carboplatine en pemetrexed) bij patiënten met behandelingsnaïeve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met activerende insertiemutaties in het exon 20-gen van EGFR. Monsters van tumorweefsel (92,2%) en/of plasma (7,8%) werden voor alle 308 patiënten lokaal getest om de insertiemutatiestatus in het exon 20-gen van EGFR te bepalen, met behulp van *next generation sequencing* (NGS) bij 55,5% van de patiënten en/of met een polymerasekettingreactie (PCR) bij 44,5% van de patiënten. Er werden ook centrale tests uitgevoerd met gebruikmaking van de AmoyDx® LC10 weefseltest, de Thermo Fisher Oncomine Dx Target Test, en de Guardant 360® CDx plasmatest.

Patiënten met hersenmetastasen bij screening kwamen in aanmerking voor deelname zodra ze definitief werden behandeld, klinisch stabiel en asymptomatisch waren, en gedurende minimaal 2 weken vóór de randomisatie niet waren behandeld met corticosteroïden.

Rybrevant werd intraveneus toegediend in een dosis van 1.400 mg (voor patiënten < 80 kg) of 1.750 mg (voor patiënten ≥ 80 kg) eenmaal per week gedurende 4 weken, daarna elke 3 weken met een dosis van 1.750 mg (voor patiënten < 80 kg) of 2.100 mg (voor patiënten ≥ 80 kg), te beginnen in week 7 tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. Carboplatine werd eenmaal per 3 weken intraveneus toegediend met een oppervlak onder de concentratie-tijdcurve van 5 mg/ml per minuut (AUC 5), gedurende maximaal 12 weken. Pemetrexed werd eenmaal per 3 weken intraveneus toegediend met 500 mg/m2 tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. Randomisatie werd gestratificeerd naar ECOG-performantiestatus (0 of 1) en eerdere hersenmetastasen (ja of nee). Aan patiënten gerandomiseerd naar de arm met carboplatine en pemetrexed bij wie ziekteprogressie was bevestigd, werd toegestaan om over te stappen op het krijgen van Rybrevant monotherapie.

In totaal werden er 308 proefpersonen gerandomiseerd (1:1) naar Rybrevant in combinatie met carboplatine en pemetrexed (N = 153) of naar carboplatine en pemetrexed (N = 155). De mediane leeftijd was 62 (bereik: 27 tot 92) jaar, waarbij 39% van de proefpersonen ≥ 65 jaar was; 58% was vrouw en 61% was Aziatisch en 36% blank. De *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-performantiestatus bij aanvang was 0 (35%) of 1 (64%); 58% had nooit gerookt; 23% had een voorgeschiedenis van hersenmetastase en 84% had bij de eerste diagnose stadium IV-kanker.

Het primaire eindpunt van PAPILLON was progressievrije overleving (*progression‑free survival*, PFS), zoals beoordeeld door BICR. De mediane *follow‑up* was 14,9 (bereik: 0,3 tot 27,0) maanden.

De resultaten voor de werkzaamheid staan samengevat in tabel 13.

|  |
| --- |
| **Tabel 13: Werkzaamheidsresultaten in PAPILLON** |
|  | **Rybrevant+****carboplatine+****pemetrexed****(N = 153)** | **carboplatine+****pemetrexed****(N = 155)** |
| **Progressievrije overleving (PFS)a** |
| Aantal voorvallen | 84 (55%) | 132 (85%) |
| Mediaan, maanden (95%-BI) | 11,4 (9,8; 13,7) | 6,7 (5,6; 7,3) |
| HR (95%-BI); p‑waarde | 0,395 (0,29; 0,52); p < 0,0001 |
| **Objectief responspercentagea, b** |
| ORR, % (95%-BI) | 73% (65%; 80%) | 47% (39%; 56%) |
| *Odds ratio* (95%-BI); p‑waarde | 3,0 (1,8; 4,8); p < 0,0001 |
| Complete respons | 3,9% | 0,7% |
| Partiële respons | 69% | 47% |
| **Algehele overleving (OS)c** |
| Aantal voorvallen | 40 | 52 |
| Mediane OS, maanden (95%-BI) | NE (28,3; NE) | 28,6 (24,4; NE) |
| HR (95%-BI); p‑waarde | 0,756 (0,50; 1,14); p = 0,1825 |
| BI = betrouwbaarheidsintervalNE = niet te schatten (*not estimable*)a Geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling met RECIST v1.1b Op basis van Kaplan‑Meier-schatting.c Op basis van de resultaten van een geactualiseerde OS met mediane *follow-up* van 20,9 maanden. De analyse van de OS werd niet gecorrigeerd voor de potentiële verwarring door de effecten van *cross-over* (78 [50,3%] patiënten in de arm met carboplatine + pemetrexed die vervolgens een behandeling kregen met Rybrevant monotherapie). |

**Figuur 5: Kaplan-Meier-curve van de PFS bij niet eerder behandelde patiënten met NSCLC verdeeld naar BICR-oordeel**



Het voordeel voor de PFS met Rybrevant in combinatie met carboplatine en pemetrexed in vergelijking met carboplatine en pemetrexed was consistent voor alle van tevoren gedefinieerde subgroepen: hersenmetastasen bij start van de studie (ja of nee), leeftijd (< 65 of ≥ 65), geslacht (man of vrouw), ras (Aziatisch of niet-Aziatisch), gewicht (< 80 kg of ≥ 80 kg), ECOG-performantiestatus (0 of 1) en voorgeschiedenis van roken (ja of nee).

**Figuur 6: Kaplan-Meier-curve van de OS bij niet eerder behandelde patiënten met NSCLC verdeeld naar BICR-oordeel**



**Maanden**

**Aantal met risico**

**Deel dat overleefde**

*Eerder behandeld niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met insertiemutaties in het exon 20-gen (CHRYSALIS)*

CHRYSALIS is een multicentrische open-label-studie met meerdere cohorten, uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van Rybrevant vast te stellen bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC. De werkzaamheid werd geëvalueerd bij 114 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC die EGFR-exon20-insertiemutaties hadden, bij wie de ziekte progressie vertoonde tijdens of na chemotherapie gebaseerd op platina, en die een mediane *follow‑up*‑tijd hadden van 12,5 maanden. Tumorweefsel (93%) en/of plasmamonsters (10%) van alle patiënten werden lokaal getest om een EGFR-exon20-insertiemutatiestatus vast te stellen met behulp van *next generation sequencing* (NGS) bij 46% van de patiënten, en/of een polymerasekettingreactie (*polymerase chain reaction*, PCR) bij 41% van de patiënten; bij 4% werd de methode niet gemeld. Patiënten met onbehandelde hersenmetastasen of een geschiedenis van ILD die behandeld moest worden met langwerkende steroïden of andere immunosuppressieve medicatie in de afgelopen 2 jaar, mochten niet deelnemen aan de studie. Rybrevant werd intraveneus toegediend in een dosis van 1.050 mg voor patiënten van < 80 kg of 1.400 mg voor patiënten van ≥ 80 kg, eenmaal per week gedurende 4 weken, vervolgens elke 2 weken, te beginnen in week 5, totdat er verlies optrad van klinisch voordeel of tot onaanvaardbare toxiciteit. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was het door de onderzoeker beoordeelde algehele responspercentage (*overall response rate*, ORR), gedefinieerd als bevestigde complete respons (CR) of partiële respons (PR), gebaseerd op RECIST v1.1. Bovendien werd het primaire eindpunt beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordelingscommissie (*blinded independent central review*, BICR). Een van de secundaire eindpunten voor werkzaamheid was responsduur (*duration of response*, DOR).

De mediane leeftijd was 62 jaar (bereik: 36–84), waarbij 41% van de patiënten ≥ 65 jaar was; 61% was vrouw; en 52% was Aziatisch en 37% was blank. Het mediane aantal eerdere therapieën was 2 (bereik: 1 tot 7 therapieën). Op *baseline* had 29% een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-performantiestatus van 0 en 70% had een ECOG-performantiestatus van 1; 57% had nooit gerookt; 100% had stadium IV-kanker; en 25% had eerdere behandeling gekregen voor hersenmetastasen. Inserties in exon 20 werden waargenomen bij 8 verschillende varianten; de meest voorkomende varianten waren A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) en N771 (11%).

De resultaten voor de werkzaamheid staan samengevat in tabel 14.

|  |
| --- |
| **Tabel 14: Werkzaamheidsresultaten in CHRYSALIS** |
|  | **Beoordeling door de****onderzoeker****(N = 114)** |
| **Algehele responspercentage**a, b (95%-BI) | 37% (28%; 46%) |
| Complete respons | 0% |
| Partiële respons | 37% |
| **Responsduur (DOR)** |
| Mediaanc (95%-BI), maanden | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Patiënten met DOR ≥ 6 maanden | 64% |
| BI = Betrouwbaarheidsintervala Bevestigde responsb De resultaten van ORR en DOR bij beoordeling door de onderzoeker waren consistent met de resultaten die waren gemeld bij beoordeling door de BICR; bij beoordeling door de BICR was de ORR 43% (34%; 53%), met een CR-percentage van 3% en een PR-percentage van 40%, de mediane DOR bij beoordeling door de BICR was 10,8 maanden (95%-BI: 6,9; 15,0) en het percentage patiënten met een DOR ≥ 6 maanden was bij beoordeling door de BICR 55%.c Op basis van Kaplan-Meier-schatting. |

Bij bestudeerde mutatiesubtypes werd antitumoractiviteit waargenomen.

Ouderen

Er werd in het algemeen geen verschil in doeltreffendheid waargenomen tussen patiënten ≥ 65 jaar en patiënten < 65 jaar.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rybrevant in alle subgroepen van pediatrische patiënten met niet-kleincellige longkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

**5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Op basis van de gegevens over Rybrevant monotherapie neemt het oppervlak onder de concentratie-tijdcurve (AUC1 week) van amivantamab proportioneel toe over een dosisbereik van 350 tot 1.750 mg.

Op basis van simulaties uit het populatiefarmacokinetische model, was de AUC1 week bij het tweewekelijkse toedieningsschema na de vijfde dosis met ongeveer een factor 2,8 verhoogd en bij het driewekelijkse toedieningsschema na de vierde dosis met ongeveer een factor 2,6 verhoogd. *Steady‑state*-concentraties van amivantamab werden zowel voor het tweewekelijkse als het driewekelijkse toedieningsschema in week 13 bereikt en de systemische accumulatie was 1,9 maal verhoogd.

Distributie

Op basis van de schattingen van de individuele amivantamab PK-parameters in de populatie-PK-analyse is het geometrisch gemiddelde (CV%) totale verdelingsvolume, na toediening van de aanbevolen dosis Rybrevant 5,12 (27,8%) liter.

Eliminatie

Op basis van de schattingen van de individuele amivantamab PK-parameters in de populatie-PK-analyse is de geometrisch gemiddelde (CV%) lineaire klaring (CL) en de terminale halfwaardetijd geassocieerd met de lineaire klaring respectievelijk 0,266 (30,4%) l/dag en 13,7 (31,9%) dagen.

Bijzondere populaties

*Ouderen*

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van amivantamab op basis van leeftijd (21‑88 jaar).

*Nierinsufficiëntie*

Er werden geen klinisch betekenisvolle effecten waargenomen op de farmacokinetiek van amivantamab bij patiënten met lichte (60 ≤ creatinineklaring [CrCl] < 90 ml/min), matige (29 ≤ CrCl < 60 ml/min) of ernstige (15 ≤ CrCl < 29 ml/min) nierinsufficiëntie. Gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie zijn beperkt (n = 1), maar er zijn geen aanwijzingen dat het bij deze patiënten nodig is om de dosis aan te passen. Het effect van terminale nierziekte (CrCl < 15 ml/min) op de farmacokinetiek van amivantamab is onbekend.

*Leverinsufficiëntie*

Het is onwaarschijnlijk dat veranderingen in de leverfunctie enig effect hebben op de eliminatie van amivantamab, aangezien op IgG1 gebaseerde moleculen zoals amivantamab niet via de lever worden gemetaboliseerd.

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van amivantamab bij patiënten met lichte ([totaalbilirubine ≤ ULN en ASAT > ULN] of [ULN < totaalbilirubine ≤ 1,5 x ULN]) of matige (1,5 × ULN < totaalbilirubine ≤ 3 × ULN en elke ASAT-waarde) leverinsufficiëntie. Gegevens bij patiënten met matige leverinsufficiëntie zijn beperkt (n = 1), maar er zijn geen aanwijzingen dat het bij deze patiënten nodig is om de dosis aan te passen. Het effect van ernstige (totaalbilirubine > 3 maal ULN) leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van amivantamab is onbekend.

*Pediatrische patiënten*

De farmacokinetiek van Rybrevant is niet bij pediatrische patiënten onderzocht.

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering.

Carcinogeniteit en mutageniteit

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van amivantamab te bepalen. Standaard genotoxiciteits- en carcinogeniciteitsstudies zijn in het algemeen niet van toepassing op biologische geneesmiddelen, aangezien grote eiwitten niet de cellen in kunnen diffunderen en geen interactie kunnen aangaan met DNA of chromosomaal materiaal.

Reproductietoxicologie

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om de effecten op de reproductie en foetale ontwikkeling te evalueren, maar op basis van het werkingsmechanisme kan amivantamab schade aan de foetus of afwijkingen in de ontwikkeling veroorzaken. Zoals gemeld in de literatuur kan vermindering, eliminatie of verstoring van embryo-foetale of maternale EGFR‑signalering implantatie verhinderen, verlies van embryo of foetus veroorzaken tijdens diverse stadia van de zwangerschap (via effecten op de ontwikkeling van de placenta), ontwikkelingsafwijkingen veroorzaken in meerdere organen of vroegtijdig overlijden veroorzaken bij foetussen die levend ter wereld kwamen. Op dezelfde wijze was *knock-out* van MET of de eraan bindende hepatocytengroeifactor (HGF) embryoletaal als gevolg van ernstige defecten in de ontwikkeling van de placenta, en foetussen vertoonden defecten in spierontwikkeling in meerdere organen. Het is bekend dat humaan IgG1 de placenta passeert. Daarom kan amivantamab van de moeder naar de ontwikkelende foetus worden doorgegeven.

**6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Ethyleendiaminetetra-azijnzuur (EDTA)

L-histidine

L-histidine-hydrochloridemonohydraat

L-methionine

Polysorbaat 80 (E433)

Sucrose

Water voor injecties

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

**6.3 Houdbaarheid**

Niet‑geopende injectieflacon

3 jaar

Na verdunning

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 10 uur bij 15 °C tot 25 °C bij kamerlicht. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product meteen gebruikt worden, tenzij de verdunningsmethode het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Als het niet meteen gebruikt wordt, zijn de bewaartijden en omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

7 ml concentraat in een type-1-glazen injectieflacon met elastomeerstop, aluminium afsluiting en een flip-offdop, met daarin 350 mg amivantamab. Verpakking met 1 injectieflacon.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Maak de oplossing voor infusie als volgt klaar en ga daarbij aseptisch te werk:

Bereiding

* Bepaal de benodigde dosis en het aantal injectieflacons Rybrevant dat nodig is op basis van het gewicht van de patiënt bij aanvang van de behandeling (zie rubriek 4.2). Elke injectieflacon bevat 350 mg amivantamab.
* Voor tweewekelijkse toediening ontvangen patiënten < 80 kg eenmaal per week 1.050 mg en patiënten ≥ 80 kg eenmaal per week 1.400 mg, met in totaal 4 doses, daarna vanaf week 5 elke 2 weken.
* Voor driewekelijkse toediening ontvangen patiënten < 80 kg eenmaal per week 1.400 mg, met in totaal 4 doses, daarna vanaf week 7 elke 3 weken 1.750 mg. Patiënten ≥ 80 kg krijgen eenmaal per week 1.750 mg met in totaal 4 doses, daarna vanaf week 7 elke 3 weken 2.100 mg.
* Controleer of de Rybrevant‑oplossing kleurloos tot lichtgeel is. Gebruik het product niet indien verkleuring of zichtbare deeltjes aanwezig zijn.
* Trek uit de infuuszak van 250 ml een volume op van ofwel 5%-glucoseoplossing ofwel natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) dat gelijk is aan het benodigde volume van de Rybrevant-oplossing dat moet worden toegevoegd en spuit het opgetrokken volume dan weg (gooi voor elke injectieflacon 7 ml verdunningsmiddel uit de infuuszak weg). Infuuszakken moeten zijn gemaakt van polyvinylchloride (PVC), polypropyleen (PP), polyethyleen (PE) of polyolefinemengsel (PP+PE).
* Trek uit elke benodigde injectieflacon 7 ml Rybrevant op en voeg dit vervolgens toe aan de infuuszak. Elke injectieflacon bevat 0,5 ml extra om te zorgen dat er voldoende volume uit geëxtraheerd kan worden. Het uiteindelijke volume in de infuuszak moet 250 ml zijn. Gooi ongebruikte restanten uit de injectieflacon weg.
* Meng de oplossing door de zak voorzichtig om te keren. Niet schudden.
* Doe een visuele inspectie op vaste deeltjes en verkleuring alvorens toe te dienen. Gebruik het product niet indien verkleuring of zichtbare deeltjes aanwezig zijn.

Toediening

* Dien de verdunde oplossing toe via intraveneuze infusie met een infuusset voorzien van een debietregelaar en van een steriele, niet-pyrogene inlinefilter met lage eiwitbinding (poriegrootte 0,22 of 0,20 micrometer) van polyethersulfon (PES). Toedieningssets moeten gemaakt zijn van polyurethaan (PU), polybutadieen (PBD), PVC, PP of PE.
* De toedieningsset met filter moet voor het beginnen met elke Rybrevant-infusie geprimed worden met ofwel een 5%-glucoseoplossing of een 0,9%-natriumchloride-oplossing.
* Infundeer Rybrevant niet tegelijk met andere middelen in dezelfde intraveneuze lijn.
* De verdunde oplossing moet worden toegediend binnen 10 uur (inclusief infusietijd) bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C) en bij kamerlicht.
* Vanwege de frequentie van IRR’s bij de eerste toediening moet amivantamab in week 1 en week 2 worden geïnfundeerd via een perifere ader; in de weken daarna, als het risico op een IRR lager is, kan het infuus worden toegediend via een centrale lijn. Zie de infusiesnelheden in rubriek 4.2.

Verwijdering

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik en al het ongebruikte product dat niet binnen 10 uur wordt toegediend moet worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1594/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 december 2021

Datum van laatste verlenging: 11 september 2023

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rybrevant 1.600 mg oplossing voor injectie

Rybrevant 2.240 mg oplossing voor injectie

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Rybrevant 1.600 mg oplossing voor injectie

Eén ml oplossing voor injectie bevat 160 mg amivantamab.

Eén 10 ml injectieflacon met oplossing voor injectie bevat 1.600 mg amivantamab.

Rybrevant 2.240 mg oplossing voor injectie

Eén ml oplossing voor injectie bevat 160 mg amivantamab.

Eén 14 ml injectieflacon met oplossing voor injectie bevat 2.240 mg amivantamab.

Amivantamab is een op volledig humaan immunoglobuline G1 (IgG1) gebaseerd bispecifiek antilichaam dat is gericht tegen de epidermale‑groeifactor (EGF)-receptoren en tegen de mesenchymale‑epitheliale transitie (MET)-receptoren, geproduceerd door een zoogdiercellijn (ovariumcellen van de Chinese hamster, CHO) met behulp van recombinant-DNA-techniek.

Hulpstof met bekend effect

Eén ml oplossing bevat 0,6 mg polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

De oplossing is kleurloos tot lichtgeel.

**4. KLINISCHE GEGEVENS**

**4.1 Therapeutische indicaties**

Rybrevant subcutane formulering is geïndiceerd:

* in combinatie met lazertinib voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met EGFR Exon 19-deleties of exon 21‑L858R‑substitutiemutaties.
* als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd NSCLC met activerende insertiemutaties in het exon 20-gen van de EGFR, na falen van op platina gebaseerde therapie.

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met Rybrevant subcutane formulering moet worden ingesteld door en onder toezicht staan van een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Voordat behandeling met Rybrevant subcutane formulering wordt ingesteld, moet de EGFR‑mutatiestatus in monsters van tumorweefsel of plasma worden vastgesteld aan de hand van een gevalideerde testmethode. Als er geen mutatie in een plasmamonster wordt gedetecteerd, moet tumorweefsel, indien in voldoende hoeveelheid en van voldoende kwaliteit beschikbaar, worden getest vanwege de mogelijkheid van vals-negatieve resultaten bij het gebruik van een plasmatest. De test hoeft niet te worden herhaald als de EGFR‑mutatiestatus eenmaal is vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Rybrevant subcutane formulering moet worden toegediend door een medisch zorgverlener met toegang tot gepaste medische ondersteuning voor het behandelen van toedieningsgerelateerde reacties, als deze optreden.

Dosering

Premedicatie moet worden toegediend om het risico op toedieningsgerelateerde reacties bij Rybrevant subcutane formulering te verkleinen (zie ‘Dosisaanpassingen’ en ‘Aanbevolen gelijktijdige geneesmiddelen’ hieronder).

De aanbevolen doseringen van Rybrevant subcutane formulering bij gebruik in combinatie met lazertinib of als monotherapie op basis van het lichaamsgewicht bij aanvang, worden weergegeven in tabel 1.

|  |
| --- |
| **Tabel 1: Aanbevolen dosering Rybrevant subcutane formulering** |
| **Lichaamsgewicht bij aanvang\*** | **Aanbevolen dosis** | **Doseringsschema** |
| Minder dan 80 kg | 1.600 mg | * Elke week (totaal 4 doses) van week 1 t/m 4
* Vanaf week 5 elke 2 weken
 |
| 80 kg of meer | 2.240 mg | * Elke week (totaal 4 doses) van week 1 t/m 4
* Vanaf week 5 elke 2 weken
 |
| \* Dosisaanpassing niet vereist bij latere veranderingen in lichaamsgewicht. |

Bij toediening in combinatie met lazertinib wordt aanbevolen om Rybrevant subcutane formulering op enig tijdstip na lazertinib toe te dienen als het op dezelfde dag wordt toegediend. Raadpleeg rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken van lazertinib voor informatie over de aanbevolen dosering van lazertinib.

*Behandelduur*

Het wordt aanbevolen om patiënten met Rybrevant subcutane formulering te behandelen tot progressie van de ziekte of tot onaanvaardbare toxiciteit.

*Gemiste dosis*

Als een dosis Rybrevant subcutane formulering wordt overgeslagen tussen week 1 tot en met 4, moet deze binnen 24 uur worden toegediend. Als een dosis Rybrevant subcutane formulering wordt overgeslagen vanaf week 5, moet deze binnen 7 dagen worden toegediend. Anders moet de gemiste dosis niet worden toegediend en moet de volgende dosis volgens het gebruikelijke doseringsschema worden toegediend.

*Dosisaanpassingen*

De toediening moet worden onderbroken bij bijwerkingen van graad 3 of graad 4, totdat de bijwerking afneemt tot ≤ graad 1 of het aanvangsniveau. Duurt een onderbreking 7 dagen of minder, hervat de behandeling dan met de huidige dosis. Duurt een onderbreking langer dan 7 dagen, dan wordt aanbevolen de behandeling te hervatten met een verlaagde dosis, zoals is weergegeven in tabel 2. Zie ook specifieke dosisaanpassingen voor specifieke bijwerkingen onder tabel 2.

Bij gebruik in combinatie met lazertinib: raadpleeg rubriek 4.2 van de Samenvatting van de productkenmerken van lazertinib voor informatie over dosisaanpassingen van lazertinib.

|  |
| --- |
| **Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen vanwege bijwerkingen** |
| **Dosis\*** | **Dosis na 1e onderbreking vanwege bijwerking** | **Dosis na 2e onderbreking vanwege bijwerking** | **Dosis na 3e onderbreking vanwege bijwerking** |
| 1.600 mg | 1.050 mg | 700 mg | Stop met Rybrevant subcutane formulering |
| 2.240 mg | 1.600 mg | 1.050 mg |
| \* Dosis waarbij de bijwerking optrad |

*Toedieningsgerelateerde reacties*

Premedicatie moet worden toegediend om het risico op toedieningsgerelateerde reacties met Rybrevant subcutane formulering te verminderen (zie ‘Aanbevolen gelijktijdige geneesmiddelen’). Injecties moeten worden onderbroken bij het eerste teken van toedieningsgerelateerde reacties. Op klinische indicatie moeten aanvullende ondersteunende geneesmiddelen (bijv. aanvullende glucocorticoïden, antihistaminica, antipyretica en anti-emetica) worden toegediend (zie rubriek 4.4).

* Graad 1-3 (licht-ernstig): hervat de injecties met Rybrevant subcutane formulering na herstel van de symptomen. Bij de volgende dosistoediening moeten gelijktijdige geneesmiddelen worden toegediend (met inbegrip van dexamethason (20 mg) of gelijkwaardig) (zie tabel 3).
* Terugkerend graad 3 of graad 4 (levensbedreigend): stop definitief met Rybrevant.

*Voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) bij gelijktijdig gebruik met lazertinib*

Bij aanvang van de behandeling moeten profylactische anticoagulantia worden toegediend om voorvallen van VTE te voorkomen bij patiënten die Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib krijgen. In overeenstemming met de klinische richtlijnen moeten patiënten profylactisch een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) of een laagmoleculairgewicht heparine (LMWH) krijgen. Het gebruik van vitamine K‑antagonisten wordt niet aanbevolen.

Bij voorvallen van VTE die gepaard gaan met klinische instabiliteit (bijv. respiratoir falen of cardiale disfunctie), moeten beide geneesmiddelen worden onderbroken totdat de patiënt klinisch stabiel is. Daarna kunnen beide geneesmiddelen in dezelfde dosis worden hervat. In het geval van recidief ondanks gepaste antistolling moet Rybrevant worden gestaakt. De behandeling kan worden voortgezet met lazertinib in dezelfde dosis (zie rubriek 4.4).

*Huid- en nagelreacties*

Patiënten moeten de instructie krijgen om blootstelling aan de zon te beperken tijdens en gedurende 2 maanden na de Rybrevant-therapie. Voor droge huidzones wordt verzachtende crème zonder alcohol aanbevolen. Zie rubriek 4.4 voor meer informatie over profylaxe voor huid- en nagelreacties. Als de patiënt een graad 1-2-reactie van huid of nagel ontwikkelt, moet ondersteunende zorg worden ingesteld. Als er na 2 weken geen verbetering optreedt, moet dosisverlaging worden overwogen voor aanhoudende graad 2-rash (zie tabel 2). Als de patiënt een graad 3-reactie van huid of nagel ontwikkelt, moet ondersteunende zorg worden ingesteld en moet onderbreking van Rybrevant subcutane formulering worden overwogen totdat de bijwerking verbetert. Na verbetering van de huid- of nagelreactie tot ≤ graad 2, moet Rybrevant subcutane formulering in een verlaagde dosis worden hervat. Als de patiënt een graad 4-reactie van huid ontwikkelt, stop dan definitief met Rybrevant (zie rubriek 4.4).

*Interstitiële longziekte*

Behandeling met Rybrevant subcutane formulering moet tijdelijk worden gestaakt als interstitiële longziekte (ILD) of op ILD lijkende bijwerkingen (pneumonitis) worden vermoed. Als bevestigd is dat de patiënt ILD of op ILD lijkende bijwerkingen (bijv. pneumonitis) heeft, stop dan definitief met Rybrevant (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen gelijktijdige geneesmiddelen

Vóór de eerste toediening (week 1, dag 1) moeten antihistaminica, antipyretica en glucocorticoïden worden toegediend om het risico op toedieningsgerelateerde reacties te verkleinen (zie tabel 3). Voor volgende dosistoedieningen is het nodig om antihistaminica en antipyretica toe te dienen. Glucocorticoïden moeten na langdurige dosisonderbrekingen ook opnieuw worden ingesteld. Anti-emetica moeten zo nodig worden toegediend.

|  |
| --- |
| **Tabel 3: Doseringsschema van premedicatie** |
| **Premedicatie** | **Dosis** | **Wijze van toediening** | **Aanbevolen toedieningsvenster vóór toediening van Rybrevant subcutane formulering** |
| **Antihistaminicum\*** | Difenhydramine (25 tot 50 mg) of gelijkwaardig | intraveneus | 15 tot 30 minuten |
| oraal | 30 tot 60 minuten |
| **Antipyreticum\*** | Paracetamol (650 tot 1.000 mg) of gelijkwaardig | intraveneus | 15 tot 30 minuten |
| oraal | 30 tot 60 minuten |
| **Glucocorticoïd**† | Dexamethason (20 mg) of gelijkwaardig | intraveneus | 45 tot 60 minuten |
| oraal | minstens 60 minuten |
| **Glucocorticoïd**‡ | Dexamethason (10 mg) of gelijkwaardig | intraveneus | 45 tot 60 minuten |
| oraal | 60 tot 90 minuten |
| \* Vereist bij alle toedieningen.† Vereist bij de eerste toediening (week 1, dag 1); of bij de volgende toediening in geval van een toedieningsgerelateerde reactie.‡ Optioneel bij latere toedieningen. |

Bijzondere populaties

*Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van amivantamab bij pediatrische patiënten bij de behandeling van NSCLC.

*Ouderen*

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig (zie rubriek 4.8, rubriek 5.1 en rubriek 5.2).

*Nierinsufficiëntie*

Er zijn geen formele studies met amivantamab uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Op basis van populatie-farmacokinetische (PK-) analyses is er geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, aangezien amivantamab bij deze patiëntenpopulatie niet is onderzocht (zie rubriek 5.2). Als de behandeling wordt opgestart, moeten patiënten worden gecontroleerd op bijwerkingen, met dosisaanpassingen volgens de aanbevelingen hierboven.

*Leverinsufficiëntie*

Er zijn geen formele studies met amivantamab uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Op basis van populatie-PK-analyses is er geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie, aangezien amivantamab bij deze patiëntenpopulatie niet is onderzocht (zie rubriek 5.2). Als de behandeling wordt opgestart, moeten patiënten worden gecontroleerd op bijwerkingen, met dosisaanpassingen volgens de aanbevelingen hierboven.

Wijze van toediening

Rybrevant oplossing voor injectie is uitsluitend voor subcutaan gebruik.

Rybrevant subcutane formulering is niet bestemd voor intraveneuze toediening en mag alleen worden toegediend via subcutane injectie, volgens de aangegeven doses. Zie rubriek 6.6 voor instructies over het hanteren van het geneesmiddel vóór toediening.

Injecteer het vereiste volume Rybrevant subcutane formulering in het subcutane weefsel van de buik gedurende ongeveer 5 minuten.Niet op andere plaatsen van het lichaam toedienen, aangezien hierover geen gegevens beschikbaar zijn.

Pauzeer of vertraag de toedieningssnelheid als de patiënt pijn ervaart. Als de pijn niet wordt verlicht door te pauzeren of de toedieningssnelheid te vertragen, kan een tweede injectieplaats aan de andere kant van de buik worden gekozen om de rest van de dosis toe te dienen.

Bij toediening met een subcutane infusieset moet ervoor worden gezorgd dat de volledige dosis via de infusieset wordt toegediend. Er mag een natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) worden gebruikt om het resterende geneesmiddel door de lijn te spoelen.

Injecteer niet in tatoeages of littekens of gebieden waar de huid rood, gekneusd, gevoelig, hard of beschadigd is of binnen 5 cm rond het periumbilicale gebied.

Bij opeenvolgende injecties moeten de injectieplaatsen worden afgewisseld.

**4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Toedieningsgerelateerde reacties

Toedieningsgerelateerde reacties kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met Rybrevant subcutane formulering (zie rubriek 4.8).

Vóór de eerste injectie (week 1, dag 1) moeten antihistaminica, antipyretica en glucocorticoïden worden toegediend om het risico op toedieningsgerelateerde reacties te verkleinen. Bij volgende dosistoedieningen moeten antihistaminica en antipyretica worden toegediend.

Patiënten moeten worden behandeld in een setting met de juiste medische ondersteuning om toedieningsgerelateerde reacties te behandelen. Injecties moeten, indien deze nog gaande zijn, bij het eerste teken van toedieningsgerelateerde reacties van om het even welke ernst worden onderbroken, en na de injectie moeten geneesmiddelen op klinische indicatie worden toegediend. Na verdwijnen van de symptomen moet de injectie worden hervat. Bij terugkerende toedieningsgerelateerde reacties van graad 3 of graad 4 moet Rybrevant definitief worden gestopt (zie rubriek 4.2).

Interstitiële longziekte

Interstitiële longziekte (ILD) of op ILD lijkende bijwerkingen (bijv. pneumonitis), waaronder fatale voorvallen, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met amivantamab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen die wijzen op ILD/pneumonitis (bijv. dyspneu, hoesten, koorts). Als zich symptomen ontwikkelen, moet de behandeling met Rybrevant worden onderbroken in afwachting van onderzoek van deze symptomen. Vermoedelijke ILD of op ILD lijkende bijwerkingen moeten worden beoordeeld en zo nodig moet gepaste behandeling worden ingesteld. Bij patiënten met bevestigde ILD of op ILD lijkende bijwerkingen moet Rybrevant definitief worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) bij gelijktijdig gebruik met lazertinib

Bij patiënten die amivantamab in combinatie met lazertinib kregen, werden voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gemeld, waaronder diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) (zie rubriek 4.8). Er werden fatale voorvallen geobserveerd met amivantamab intraveneuze formulering.

In overeenstemming met de klinische richtlijnen moeten patiënten profylactisch een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) of een laagmoleculairgewicht heparine (LMWH) krijgen. Het gebruik van vitamine K‑antagonisten wordt niet aanbevolen.

Klachten en verschijnselen van voorvallen van VTE moeten worden gemonitord. Patiënten met voorvallen van VTE moeten op klinische indicatie worden behandeld met antistolling. Bij voorvallen van VTE die gepaard gaan met klinische instabiliteit, moet de behandeling worden onderbroken totdat de patiënt klinisch stabiel is. Daarna kunnen beide geneesmiddelen in dezelfde dosis worden hervat.

In het geval van recidief ondanks gepaste antistolling moet Rybrevant worden gestaakt. De behandeling kan worden voortgezet met lazertinib in dezelfde dosis (zie rubriek 4.2).

Huid- en nagelreacties

Rash (waaronder acneïforme dermatitis), pruritus en droge huid kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met amivantamab (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten de instructie krijgen om blootstelling aan zon te beperken tijdens de behandeling met Rybrevant en gedurende 2 maanden na de behandeling. Beschermende kleding en gebruik van een breedspectrum-UVA-/UVB-zonbescherming worden geadviseerd. Voor droge huidzones wordt een verzachtende crème zonder alcohol aanbevolen. Een profylactische benadering om rash te voorkomen dient te worden overwogen. Dit omvat profylactische therapie met een oraal antibioticum (bijv. doxycycline of minocycline, 100 mg tweemaal daags) beginnend op dag 1 gedurende de eerste 12 weken van de behandeling. Gebruik na voltooiing van de orale antibioticatherapie een topische antibiotische lotion voor de hoofdhuid (bijv. clindamycine 1%) gedurende de volgende 9 maanden van de behandeling. Gebruik vanaf dag 1 niet‑comedogene vochtinbrengende huidcrème voor het gezicht en het hele lichaam (behalve de hoofdhuid) en chloorhexidineoplossing om handen en voeten te wassen en ga hiermee door gedurende de eerste 12 maanden van de behandeling.

Het wordt aanbevolen dat voorschriften voor topische en/of orale antibiotica en topische corticosteroïden beschikbaar zijn op het moment van de eerste toediening om vertraging in de reactieve behandeling zoveel mogelijk te beperken in het geval dat zich, ondanks profylactische behandeling, rash zou ontwikkelen. Als zich huidreacties ontwikkelen, moeten er topische corticosteroïden en topische en/of orale antibiotica worden toegediend. Bij graad 3-voorvallen of slecht verdragen graad 2-voorvallen moeten tevens systemische antibiotica en orale steroïden worden toegediend. Patiënten die zich presenteren met ernstige rash die er atypisch uitziet of een atypische verdeling heeft, of die niet verbetert binnen 2 weken, moeten onmiddellijk naar een dermatoloog worden verwezen. De dosis van Rybrevant moet worden verlaagd, of toediening moet onderbroken of definitief stopgezet worden, afhankelijk van de ernst (zie rubriek 4.2)*.*

Toxische epidermale necrolyse (TEN) is gemeld. Behandeling met dit geneesmiddel moet worden stopgezet als TEN wordt bevestigd.

Oogaandoeningen

Oogaandoeningen, waaronder keratitis, traden op bij patiënten die werden behandeld met amivantamab (zie rubriek 4.8). Patiënten die zich presenteren met verergerende symptomen aan de ogen, moeten onmiddellijk naar een oogarts worden verwezen en moeten stoppen met het gebruik van contactlenzen totdat de symptomen zijn beoordeeld. Voor dosisaanpassingen voor graad 3- of graad 4-oogaandoeningen, zie rubriek 4.2.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is (zie rubriek 6.6).

Polysorbaatgehalte

Dit geneesmiddel bevat 0,6 mg polysorbaat 80 in elke ml. Dit komt overeen met 6 mg per injectieflacon van 10 ml of 8,4 mg per injectieflacon van 14 ml. Polysorbaten kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken.

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd. Voor amivantamab is het – als monoklonaal IgG1-antilichaam – onwaarschijnlijk dat uitscheiding via de nieren en door leverenzymen gemedieerde metabolisatie van intact amivantamab belangrijke eliminatieroutes zijn. Er wordt bijgevolg niet verwacht dat variaties in de enzymen die geneesmiddelen metaboliseren, van invloed zouden zijn op de eliminatie van amivantamab. Als gevolg van de hoge affiniteit met een unieke epitoop op EGFR en MET, wordt niet verwacht dat amivantamab geneesmiddel-metaboliserende enzymen modificeert.

Vaccins

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van vaccinaties bij patiënten die amivantamab gebruiken. Vermijd het gebruik van levende of levende verzwakte vaccins wanneer patiënten amivantamab gebruiken.

**4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met amivantamab en gedurende 3 maanden na beëindiging daarvan.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit onderzoek bij mensen om het risico van gebruik van amivantamab tijdens de zwangerschap te beoordelen. Er werden geen reproductiestudies bij dieren uitgevoerd die gegevens kunnen leveren over een geneesmiddelgerelateerd risico. Toediening van EGFR- en MET-remmende moleculen aan zwangere dieren resulteerde in een verhoogde incidentie van vertraging in de embryo-foetale ontwikkeling, embryoletaliteit en abortus. Op basis van zijn werkingsmechanisme en bevindingen in diermodellen zou amivantamab dus schade bij de foetus kunnen veroorzaken als het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Amivantamab mag niet worden gegeven tijdens de zwangerschap, tenzij men van oordeel is dat het voordeel van behandeling voor de vrouw opweegt tegen mogelijke risico’s voor de foetus. Indien de patiënt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel zwanger wordt, moet zij op de hoogte worden gebracht van het mogelijke risico voor de foetus (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of amivantamab bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij de mens is bekend dat IgG’s tijdens de eerste dagen na de geboorte worden uitgescheiden in de moedermelk, en snel daarna afnemen tot lage concentraties. Risico voor een kind dat borstvoeding krijgt, kan tijdens deze korte periode net na de geboorte niet worden uitgesloten, hoewel het aannemelijk is dat IgG’s worden afgebroken in het maag‑darmkanaal van het kind dat borstvoeding krijgt en niet worden geabsorbeerd. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met amivantamab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van amivantamab op de vruchtbaarheid bij de mens. Effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet geëvalueerd in dieronderzoek.

**4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Rybrevant kan matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zie rubriek 4.8 (bijv. duizeligheid, vermoeidheid, gezichtsvermogen afgenomen). Als patiënten aan de behandeling gerelateerde symptomen ervaren, waaronder bijwerkingen die hun zicht of concentratie- en reactievermogen beïnvloeden, wordt aanbevolen dat ze geen voertuig besturen of machines bedienen tot het effect afneemt.

**4.8 Bijwerkingen**

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

*Rybrevant als monotherapie*

In de dataset van Rybrevant intraveneuze formulering als monotherapie (N = 380) waren de meest frequent waargenomen bijwerkingen van alle graden: rash (76%), infusiegerelateerde reacties (67%), nageltoxiciteit (47%), hypoalbuminemie (31%), oedeem (26%), vermoeidheid (26%), stomatitis (24%), nausea (23%) en constipatie (23%). Ernstige bijwerkingen waren onder andere: ILD (1,3%), IRR (1,1%) en rash (1,1%). 3% van de patiënten stopte met Rybrevant vanwege bijwerkingen. De bijwerkingen die het vaakst leidden tot stoppen met de behandeling waren: IRR (1,1%), ILD (0,5%) en nageltoxiciteit (0,5%).

Tabel met bijwerkingen

Tabel 4 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die optraden bij patiënten die Rybrevant als monotherapie kregen toegediend.

De gegevens zijn een weergave van de blootstelling aan Rybrevant intraveneuze formulering van 380 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom na falen van op platina gebaseerde chemotherapie. Patiënten kregen amivantamab 1.050 mg (voor patiënten < 80 kg) of 1.400 mg (voor patiënten ≥ 80 kg). De mediane blootstelling aan amivantamab was 4,1 maanden (bereik: 0,0 tot 39,7 maanden).

Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

|  |
| --- |
| **Tabel 4: Bijwerkingen bij patiënten die Rybrevant als monotherapie kregen toegediend (N = 380)** |
| **Systeem/orgaanklasse**Bijwerking | **Frequentie-****categorie** | **Alle graden (%)** | **Graad 3‑4 (%)** |
| **Voedings- en stofwisselingsstoornissen** |
| Hypoalbuminemie\* (zie rubriek 5.1) | Zeer vaak | 31 | 2† |
| Verminderde eetlust | 16 | 0,5† |
| Hypocalciëmie | 10 | 0,3† |
| Hypokaliëmie | Vaak | 9 | 2 |
| Hypomagnesiëmie | 8 | 0 |
| **Zenuwstelselaandoeningen** |
| Duizeligheid\* | Zeer vaak | 13 | 0,3† |
| **Oogaandoeningen** |
| Gezichtsvermogen afgenomen\* | Vaak | 3 | 0 |
| Groei van de wimpers\* | 1 | 0 |
| Overige oogaandoeningen\* | 6 | 0 |
| Keratitis | Soms | 0,5 | 0 |
| Uveïtis | 0,3 | 0 |
| **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen** |
| Interstitiële longziekte\* | Vaak | 3 | 0,5† |
| **Maagdarmstelselaandoeningen** |
| Diarree | Zeer vaak | 11 | 2† |
| Stomatitis\* | 24 | 0,5† |
| Nausea | 23 | 0,5† |
| Constipatie | 23 | 0 |
| Braken | 12 | 0,5† |
| Buikpijn\* | Vaak | 9 | 0,8† |
| Hemorroïden | 3,7 | 0 |
| **Lever- en galaandoeningen** |
| Alanine-aminotransferase verhoogd | Zeer vaak | 15 | 2 |
| Aspartaat-aminotransferase verhoogd | 13 | 1 |
| Bloed alkalische fosfatase verhoogd | 12 | 0,5† |
| **Huid- en onderhuidaandoeningen** |
| Rash\* | Zeer vaak | 76 | 3† |
| Nageltoxiciteit\* | 47 | 2† |
| Droge huid\* | 19 | 0 |
| Pruritus | 18 | 0 |
| Toxische epidermale necrolyse | Soms | 0,3 | 0,3† |
| **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen** |
| Myalgie | Zeer vaak | 11 | 0,3† |
| **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen** |
| Oedeem\* | Zeer vaak | 26 | 0,8† |
| Vermoeidheid\* | 26 | 0,8† |
| Pyrexie | 11 | 0 |
| **Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties** |
| Infusiegerelateerde reactie | Zeer vaak | 67 | 2 |
| \* Gegroepeerde termen† Enkel graad 3-voorvallen |

*Rybrevant in combinatie met lazertinib*

Over het geheel genomen was het veiligheidsprofiel van Rybrevant subcutane formulering consistent met het vastgestelde veiligheidsprofiel van Rybrevant intraveneuze formulering, waarbij de incidentie van toedieningsgerelateerde reacties en VTE's waargenomen met de subcutane formulering lager is in vergelijking met de intraveneuze formulering.

In de dataset van Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) in combinatie met lazertinib (N = 752), waren de meest voorkomende bijwerkingen van alle graden (≥ 20% van de patiënten) rash (87%), nageltoxiciteit (67%), hypoalbuminemie (48%), hepatotoxiciteit (43%), stomatitis (43%), oedeem (42%), vermoeidheid (35%), paresthesie (29%), constipatie (26%), diarree (26%), droge huid (25%), verminderde eetlust (24%), nausea (24%) en pruritus (23%).

Klinisch relevante verschillen tussen de intraveneuze en de subcutane formuleringen, wanneer gegeven in combinatie met lazertinib, werden waargenomen voor toedieningsgerelateerde reacties (63% voor intraveneus versus 14% voor subcutaan) en VTE (37% voor intraveneus versus 11% voor subcutaan).

Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 14% van de patiënten die Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib kregen, waaronder ILD (4,2%), VTE (2,7%), hepatotoxiciteit (2,1%) en vermoeidheid (1,5%). Zeven procent van de patiënten stopte met de Rybrevant subcutane formulering vanwege bijwerkingen. Bij patiënten behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib waren de meest voorkomende bijwerkingen van alle graden (≥ 1% van de patiënten) die leidden tot stopzetting van Rybrevant subcutane formulering ILD (3,6%) en rash (1,5%).

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen voor Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) bij gebruik in combinatie met lazertinib zijn samengevat in tabel 5.

De veiligheidsgegevens hieronder weerspiegelen de blootstelling aan Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) in combinatie met lazertinib bij 752 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC, waaronder 421 patiënten in MARIPOSA, 125 patiënten in cohort 1 en 6 van PALOMA‑2 en 206 patiënten in de subcutane groep van PALOMA‑3. Patiënten kregen Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. De mediane duur van de totale behandeling met amivantamab voor zowel intraveneuze als subcutane formuleringen was 9,9 maanden (bereik: 0,1 tot 31,4 maanden). De mediane behandelduur voor de subcutane formulering was 5,7 maanden (bereik: 0,1 tot 13,2 maanden), terwijl de mediane behandelduur voor de intraveneuze formulering 18,5 maanden was (bereik: 0,2 tot 31,4 maanden).

Bijwerkingen die tijdens klinische studies zijn waargenomen, staan hieronder vermeld naar frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

|  |
| --- |
| **Tabel 5: Bijwerkingen voor Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) wanneer toegediend in combinatie met lazertinib (N = 752)** |
| **Systeem-/orgaanklasse**Bijwerking | **Frequentie-****categorie** | **Alle graden (%)** | **Graad 3‑4 (%)** |
| **Voedings- en stofwisselingsstoornissen** |
| Hypoalbuminemie\* | Zeer vaak | 48 | 4,5 |
| Verminderde eetlust | 24 | 0,8 |
| Hypocalciëmie | 19 | 1,2 |
| Hypokaliëmie | 13 | 2,7 |
| Hypomagnesiëmie | Vaak | 6 | 0 |
| **Zenuwstelselaandoeningen** |
| Paresthesie\*, a | Zeer vaak | 29 | 1,3 |
| Duizeligheid\* | 12 | 0 |
| **Oogaandoeningen** |
| Overige oogaandoeningen\* | Zeer vaak | 19 | 0,5 |
| Gezichtsvermogen afgenomen\* | Vaak | 3,6 | 0 |
| Keratitis | 1,7 | 0,3 |
| Groei van de wimpers\* | 1,7 | 0 |
| **Bloedvataandoeningen** |
| Veneuze trombo-embolie |
| Amivantamab intraveneus\*, b | Zeer vaak | 37 | 11 |
| Amivantamab subcutaan\*, c | Zeer vaak | 11 | 0,9 |
| **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen** |
| Interstitiële longziekte\* | Vaak | 3,6 | 1,7 |
| **Maagdarmstelselaandoeningen** |
| Stomatitis\* | Zeer vaak | 43 | 2,0 |
| Constipatie | 26 | 0 |
| Diarree | 26 | 1,7 |
| Nausea | 24 | 0,8 |
| Braken | 15 | 0,5 |
| Buikpijn\* | 10 | 0,1 |
| Hemorroïden | Vaak  | 8 | 0,1 |
| **Lever- en galaandoeningen** |
| Hepatotoxiciteit\* | Zeer vaak | 43 | 7 |
| **Huid- en onderhuidaandoeningen** |
| Rash\* | Zeer vaak | 87 | 23 |
| Nageltoxiciteit\* | 67 | 8 |
| Droge huid\* | 25 | 0,7 |
| Pruritus | 23 | 0,3 |
| Palmoplantair erytrodysesthesiesyndroom | Vaak | 3,9 | 0,1 |
| Urticaria | 1,6 | 0 |
| **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen** |
| Myalgie | Zeer vaak | 15 | 0,5 |
| Spierspasmen | 13 | 0,4 |
| **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen** |
| Oedeem\* | Zeer vaak | 42 | 2,7 |
| Vermoeidheid\* | 35 | 3,5 |
| Pyrexie | 11 | 0 |
| Injectieplaatsreacties\*, c, d | Vaak | 8 | 0 |
| **Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties** |
| Infusie-/toedieningsgerelateerde reacties |
| Amivantamab intraveneusb, e | Zeer vaak | 63 | 6 |
| Amivantamab subcutaanc, f | Zeer vaak | 14 | 0,3 |
| \* Gegroepeerde termen.a Alleen van toepassing op lazertinib.b Frequentie alleen gebaseerd op studie met intraveneus amivantamab (MARIPOSA [N = 421]).c Frequentie alleen gebaseerd op studies met subcutaan amivantamab (PALOMA‑2 cohorten 1 en 6 [N = 125] en PALOMA‑3 subcutane groep [N = 206]).d Injectieplaatsreacties zijn lokale klachten en verschijnselen geassocieerd met de subcutane toedieningswijze.e Infusiegerelateerde reacties zijn systemische klachten en verschijnselen geassocieerd met intraveneuze infusie van amivantamab.f Toedieningsgerelateerde reacties zijn systemische klachten en verschijnselen geassocieerd met subcutane toediening van amivantamab. |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*Toedieningsgerelateerde reacties*

Over het geheel genomen kwamen toedieningsgerelateerde reacties voor bij 14% van de patiënten die werden behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib. In PALOMA‑3 werden toedieningsgerelateerde reacties gemeld bij 13% van de patiënten die werden behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib in vergelijking met 66% bij behandeling met Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib. De meest voorkomende klachten en verschijnselen van toedieningsgerelateerde reacties zijn dyspneu, overmatig blozen, koorts, koude rillingen, nausea en borstongemak. De mediane tijd tot het optreden van de eerste toedieningsgerelateerde reacties was 2,1 uur ( bereik: 0,0 tot 176,5 uur). De meeste toedieningsgerelateerde reacties (98%) waren van graad 1 of 2 in ernst.

*Injectieplaatsreacties*

In totaal kwamen injectieplaatsreacties voor bij 8% van de patiënten die werden behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib. Alle injectieplaatsreacties waren graad 1 of 2 in ernst. Het meest voorkomende symptoom van injectieplaatsreacties was erytheem.

*Interstitiële longziekte*

Interstitiële longziekte (ILD) of ILD-achtige bijwerkingen zijn zowel gemeld bij het gebruik van amivantamab als met andere EGFR-remmers. ILD werd gemeld bij 3,6% van de patiënten die werden behandeld met Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) in combinatie met lazertinib, waaronder 2 (0,3%) patiënten met een fatale reactie. Patiënten met een medische voorgeschiedenis van ILD, met inbegrip van door geneesmiddelen veroorzaakte ILD of bestralingspneumonitis, werden uitgesloten van PALOMA‑2 en PALOMA‑3.

*Voorvallen van veneuze trombo-embolie (VTE) bij gelijktijdig gebruik met lazertinib*

Voorvallen van VTE, waaronder diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE), werden gemeld bij 11% van de patiënten die in PALOMA‑2 en PALOMA‑3 Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib kregen. De meeste gevallen waren van graad 1 of 2, waarbij voorvallen van graad 3 bij 3 (0,9%) patiënten voorkwamen. Bovendien gebruikten 269 (81%) van deze 331 patiënten die Rybrevant subcutane formulering kregen, profylactische anticoagulantia met een direct oraal anticoagulans of laagmoleculairgewicht heparine binnen de eerste vier maanden van de studiebehandeling. In PALOMA‑3 was de incidentie van VTE-reacties 9% voor patiënten behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib, in vergelijking met 13% bij behandeling met Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib, met vergelijkbare percentages van profylactisch gebruik van anticoagulantia in beide behandelingsgroepen (80% in de subcutane groep vs. 81% in de intraveneuze groep). Voor patiënten die geen profylactische anticoagulantia kregen, was de totale incidentie van VTE 17% voor patiënten behandeld met Rybrevant subcutane formulering in combinatie met lazertinib, waarbij alle VTE-reacties werden gemeld als graad 1‑2 en ernstige VTE-reacties werden gemeld bij 4,8% van deze patiënten, vergeleken met een totale incidentie van 23% bij patiënten behandeld met Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib, waarbij VTE-reacties van graad 3 werden gemeld bij 10% en ernstige VTE-reacties werden gemeld bij 8% van deze patiënten.

*Huid- en nagelreacties*

Rash (waaronder acneïforme dermatitis), pruritus en droge huid kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering) in combinatie met lazertinib. Rash kwam voor bij 87% van de patiënten, wat bij 0,7% van de patiënten leidde tot stopzetting van Rybrevant. De meeste gevallen waren van graad 1 of 2, waarbij graad 3‑ en graad 4‑reacties respectievelijk bij 23% en 0,1% van de patiënten voorkwamen.

*Oogaandoeningen*

Oogaandoeningen, waaronder keratitis (1,7%), kwamen voor bij patiënten die werden behandeld met Rybrevant (intraveneuze of subcutane formulering). Andere gemelde bijwerkingen zijn onder andere groei van de wimpers, gezichtsvermogen afgenomen en overige oogaandoeningen.

Speciale patiëntengroepen

*Ouderen*

Er zijn beperkte klinische gegevens over amivantamab bij patiënten van 75 jaar of ouder (zie rubriek 5.1). Er werden over het algemeen geen verschillen in veiligheid gezien tussen patiënten die ≥ 65 jaar waren en patiënten < 65 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Overdosering**

Er is geen informatie over overdosering met Rybrevant subcutane formulering en er is geen specifiek antidotum voor overdosering bekend. In het geval van een overdosering moet de behandeling met Rybrevant worden stopgezet, moet de patiënt worden gecontroleerd op klachten of verschijnselen van bijwerkingen en moeten onmiddellijk gepaste algemene ondersteunende maatregelen worden ingesteld totdat de klinische toxiciteit is afgenomen of verdwenen.

**5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Monoklonale antilichamen en antilichaam‑geneesmiddel‑conjugaten, ATC-code: L01FX18.

Rybrevant subcutane formulering bevat recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20). rHuPH20 werkt lokaal en tijdelijk om hyaluronan ((HA), een natuurlijk voorkomend glycoaminoglycaan dat overal in het lichaam voorkomt) in de extracellulaire matrix van de subcutane ruimte af te breken door de koppeling tussen de twee suikers (N-acetylglucosamine en glucuronzuur), waaruit HA bestaat, te splitsen.

Werkingsmechanisme

Amivantamab is een op volledig humaan IgG1 gebaseerd bispecifiek antilichaam, laag in fucose, tegen EGFR-MET, met een immuuncel-aansturende activiteit die is gericht tegen tumoren met activerende EGFR-mutaties zoals exon 19‑deleties, exon 21 L858R‑substituties en exon 20‑insertiemutaties. Amivantamab bindt aan de extracellulaire domeinen van EGFR en MET.

Amivantamab verstoort de signaalfuncties van EGFR en MET door het blokkeren van de ligandbinding en het bevorderen van de afbraak van EGFR en MET, waardoor groei en progressie van de tumor worden voorkomen. De aanwezigheid van EGFR en MET op het oppervlak van tumorcellen maakt het ook mogelijk dat deze cellen doelwit worden voor afbraak door immuun-effectorcellen, zoals ‘natural killer’-cellen en macrofagen, respectievelijk door middel van het mechanisme van antilichaam-afhankelijke cytotoxiciteit (ADCC) en dat van trogocytose.

Farmacodynamische effecten

Na de eerste volledige dosis van de Rybrevant subcutane formulering daalden de gemiddelde serumconcentraties van EGFR en MET aanzienlijk en bleven deze voor alle bestudeerde doses onderdrukt tijdens de duur van de behandeling.

*Albumine*

Rybrevant subcutane formulering verlaagde de albumineconcentratie in serum, een farmacodynamisch effect van MET-remming, vooral gedurende de eerste 8 weken (zie rubriek 4.8); vervolgens stabiliseerde de albumineconcentratie zich gedurende de rest van de behandeling met amivantamab.

Klinische ervaring met Rybrevant subcutane formulering

De werkzaamheid van de Rybrevant subcutane formulering bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met EGFR‑mutaties is gebaseerd op het bereiken van een niet-inferieure PK-blootstelling ten opzichte van intraveneuze amivantamab in de niet-inferioriteitsstudie PALOMA‑3 (zie rubriek 5.2). De studie toonde de niet-inferieure werkzaamheid aan van subcutane amivantamab ten opzichte van intraveneuze amivantamab in combinatie met lazertinib bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met EGFR‑mutaties bij wie de ziekte progressie vertoonde tijdens of na behandeling met osimertinib en op platina gebaseerde chemotherapie.

Klinische ervaring met Rybrevant intraveneuze formulering

*Eerder onbehandelde NSCLC met EGFR‑mutaties bestaande uit exon 19‑deleties of exon 21‑L858R‑substitutiemutaties (MARIPOSA)*

NSC3003 (MARIPOSA) is een gerandomiseerde, open-label, multicentrische fase III‑studie met actieve controle waarin de werkzaamheid en veiligheid van Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib worden beoordeeld in vergelijking met osimertinib als monotherapie bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met EGFR‑mutaties die niet in aanmerking komen voor een curatieve behandeling. Patiëntmonsters moesten een van de twee veel voorkomende EGFR‑mutaties hebben (exon 19‑deletie of exon 21 L858R‑substitutiemutatie), zoals geïdentificeerd aan de hand van lokale tests. Tumorweefsel (94%) en/of plasmamonsters (6%) van alle patiënten werden lokaal getest om de EGFR‑exon 19‑deletie en/of ‑exon 21‑L858R‑substitutiemutatiestatus te bepalen, bij 65% van de patiënten met gebruikmaking van de polymerasekettingreactie (PCR) en bij 35% met *next generation sequencing* (NGS).

In totaal werden 1.074 patiënten gerandomiseerd (2:2:1) voor het krijgen van Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib, osimertinib als monotherapie, of lazertinib als monotherapie, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Rybrevant intraveneuze formulering werd gedurende 4 weken eenmaal per week intraveneus toegediend in een dosis van 1.050 mg (voor patiënten < 80 kg) of 1.400 mg (voor patiënten ≥ 80 kg), daarna vanaf week 5 elke 2 weken. Lazertinib werd eenmaal daags oraal toegediend in een dosis van 240 mg. Osimertinib werd eenmaal daags oraal toegediend in een dosis van 80 mg. De randomisatie werd gestratificeerd op basis van EGFR‑mutatietype (exon 19‑deletie of exon 21‑L858R), ras (Aziatisch of niet‑Aziatisch) en voorgeschiedenis van hersenmetastase (ja of nee).

De demografische gegevens en ziektekenmerken bij aanvang waren evenwichtig verdeeld over de behandelingsgroepen. De mediane leeftijd was 63 (bereik: 25‑88) jaar met 45% van de patiënten ≥ 65 jaar, 62% was vrouw en 59% was Aziatisch en 38% was blank. De Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performantiestatus op *baseline* was 0 (34%) of 1 (66%); 69% had nooit gerookt; 41% had eerdere hersenmetastasen; en 90% had stadium IV-kanker bij de initiële diagnose. Met betrekking tot de EGFR‑mutatiestatus waren 60% exon 19‑deleties en 40% exon 21‑L858R‑substitutiemutaties.

Rybrevant intraveneuze formulering in combinatie met lazertinib toonde een statistisch significante verbetering van de progressievrije overleving (PFS) volgens BICR‑beoordeling.

Met een mediane *follow‑up* van ongeveer 31 maanden was de OS HR 0,77; (95%-BI: 0,61; 0,96; p = 0,0185). Dit was niet statistisch significant bij vergelijking met een 2-zijdig significantieniveau van 0,00001.

|  |
| --- |
| **Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten in MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant intraveneuze formulering + lazertinib****(N = 429)** | **Osimertinib****(N = 429)** |
| **Progressievrije overleving (PFS)a** |
| Aantal voorvallen | 192 (45%)  | 252 (59%) |
| Mediaan, maanden (95%‑BI) | 23,7 (19,1; 27,7) | 16,6 (14,8; 18,5) |
| *Hazard ratio* (95%-BI); p‑waarde | 0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002 |
| **Algehele overleving (OS)** |
| Aantal voorvallen | 142 (33%) | 177 (41%) |
| Mediaan, maanden (95%‑BI) | NE (NE; NE) | 37,3 (32,5; NE) |
| *Hazard ratio* (95%-BI); p‑waardeb | 0,77 (0,61; 0,96); p = 0,0185 |
| **Objectief responspercentage (ORR)a,c** |
| ORR % (95%‑BI) | 80% (76%; 84%) | 77% (72%; 81%) |
| **Responsduur (DOR)a,c** |
| Mediaan, maanden (95%‑BI) | 25,8 (20,3; 33,9) | 18,1 (14,8; 20,1) |
| BICR = geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling; BI = betrouwbaarheidsinterval; NE = niet te schatten (*not estimable*).PFS‑resultaten zijn van de *cut‑off*‑datum van 11 augustus 2023 met een mediane *follow-up* van 22,0 maanden. OS-, DOR- en ORR-resultaten zijn van de *cut‑off*‑datum van 13 mei 2024 met een mediane *follow-up* van 31,3 maanden.a BICR volgens RECIST v1.1.b De p‑waarde wordt vergeleken met een 2‑zijdig significantieniveau van 0,00001. De OS-resultaten zijn dus niet statistisch significant bij de laatste interim-analyse.c Gebaseerd op bevestigde responders. |

**Figuur 1: Kaplan-Meier‑curve van de PFS bij eerder onbehandelde NSCLC-patiënten, volgens BICR‑oordeel**



**Figuur 2: Kaplan-Meier curve van de OS bij eerder onbehandelde NSCLC-patiënten**



Intracraniële ORR en DOR volgens BICR waren vooraf gespecificeerde eindpunten in MARIPOSA. In de subgroep van patiënten met intracraniële laesies op *baseline* toonde de combinatie van Rybrevant intraveneuze formulering en lazertinib een vergelijkbare intracraniële ORR als de controle. Per protocol kregen alle patiënten in MARIPOSA seriële MRI’s van de hersenen om de intracraniële respons en de duur te beoordelen. De resultaten staan samengevat in tabel 7.

|  |
| --- |
| **Tabel 7: Intracraniële ORR en DOR volgens BICR‑oordeel bij proefpersonen met intracraniële laesies op baseline - MARIPOSA** |
|  | **Rybrevant intraveneuze formulering + lazertinib****(N = 180)** | **Osimertinib****(N = 186)** |
| **Beoordeling van de intracraniële tumorrespons** |
| Intracraniële ORR(CR + PR), % (95%‑BI) | 77%(70%; 83%) | 77%(70%; 82%) |
| Complete response  | 63% | 59% |
| **Intracraniële DOR** |
| Aantal responders | 139 | 144 |
| Mediaan, maanden (95%‑BI) | NE (21,4; NE) | 24,4 (22,1; 31,2) |
| BI = betrouwbaarheidsintervalNE = niet te schatten (*not estimable*)Resultaten van intracraniële ORR en DOR zijn afkomstig van de *cut‑off‑*datum van 13 mei 2024, met een mediane *follow-up* van 31,3 maanden. |

*Eerder behandeld niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met insertiemutaties in het exon 20-gen (CHRYSALIS)*

CHRYSALIS is een multicentrische open-label-studie met meerdere cohorten, uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van Rybrevant intraveneuze formulering vast te stellen bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC. De werkzaamheid werd geëvalueerd bij 114 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC die EGFR-exon20-insertiemutaties hadden, bij wie de ziekte progressie vertoonde tijdens of na chemotherapie gebaseerd op platina, en die een mediane *follow‑up*‑tijd hadden van 12,5 maanden. Tumorweefsel (93%) en/of plasmamonsters (10%) van alle patiënten werden lokaal getest om een EGFR-exon20-insertiemutatiestatus vast te stellen met behulp van *next generation sequencing* (NGS) bij 46% van de patiënten, en/of een polymerasekettingreactie (*polymerase chain reaction*, PCR) bij 41% van de patiënten; bij 4% werd de methode niet gemeld. Patiënten met onbehandelde hersenmetastasen of een geschiedenis van ILD die behandeld moest worden met langwerkende steroïden of andere immunosuppressieve medicatie in de afgelopen 2 jaar, mochten niet deelnemen aan de studie. Rybrevant intraveneuze formulering werd intraveneus toegediend in een dosis van 1.050 mg voor patiënten van < 80 kg of 1.400 mg voor patiënten van ≥ 80 kg, eenmaal per week gedurende 4 weken, vervolgens elke 2 weken, te beginnen in week 5, totdat er verlies optrad van klinisch voordeel of tot onaanvaardbare toxiciteit. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was het door de onderzoeker beoordeelde algehele responspercentage (*overall response rate*, ORR), gedefinieerd als bevestigde complete respons (CR) of partiële respons (PR), gebaseerd op RECIST v1.1. Bovendien werd het primaire eindpunt beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordelingscommissie (*blinded independent central review*, BICR). Een van de secundaire eindpunten voor werkzaamheid was responsduur (*duration of response*, DOR).

De mediane leeftijd was 62 jaar (bereik: 36–84), waarbij 41% van de patiënten ≥ 65 jaar was; 61% was vrouw; en 52% was Aziatisch en 37% was blank. Het mediane aantal eerdere therapieën was 2 (bereik: 1 tot 7 therapieën). Op *baseline* had 29% een ECOG-performantiestatus van 0 en 70% had een ECOG-performantiestatus van 1; 57% had nooit gerookt; 100% had stadium IV-kanker; en 25% had eerdere behandeling gekregen voor hersenmetastasen. Inserties in exon 20 werden waargenomen bij 8 verschillende varianten; de meest voorkomende varianten waren A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) en N771 (11%).

De resultaten voor de werkzaamheid staan samengevat in tabel 8.

|  |
| --- |
| **Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten in CHRYSALIS** |
|  | **Beoordeling door de****onderzoeker****(N = 114)** |
| **Algehele responspercentage**a, b (95%-BI) | 37% (28%; 46%) |
| Complete respons | 0% |
| Partiële respons | 37% |
| **Responsduur (DOR)** |
| Mediaanc (95%-BI), maanden | 12,5 (6,5; 16,1) |
| Patiënten met DOR ≥ 6 maanden | 64% |
| BI = Betrouwbaarheidsintervala Bevestigde responsb De resultaten van ORR en DOR bij beoordeling door de onderzoeker waren consistent met de resultaten die waren gemeld bij beoordeling door de BICR; bij beoordeling door de BICR was de ORR 43% (34%; 53%), met een CR-percentage van 3% en een PR-percentage van 40%, de mediane DOR bij beoordeling door de BICR was 10,8 maanden (95%-BI: 6,9; 15,0) en het percentage patiënten met een DOR ≥ 6 maanden was bij beoordeling door de BICR 55%.c Op basis van Kaplan-Meier-schatting. |

Bij bestudeerde mutatiesubtypes werd antitumoractiviteit waargenomen.

Immunogeniciteit

Antilichamen tegen geneesmiddelen (*anti‑drug antibodies*, ADA) werden zelden waargenomen na behandeling met Rybrevant subcutane formulering. Er werd geen bewijs waargenomen van effect van ADA op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid. Onder de 389 deelnemers die Rybrevant subcutane formulering als monotherapie of als onderdeel van combinatietherapie kregen, waren 37 deelnemers (10%) positief voor antilichamen tegen rHuPH20 die na het begin van de behandeling waren ontstaan. De immunogeniciteit tegen rHuPH20 die bij deze deelnemers werd waargenomen, had geen invloed op de farmacokinetiek van amivantamab.

Ouderen

Er werd in het algemeen geen verschil in doeltreffendheid waargenomen tussen patiënten ≥ 65 jaar en patiënten < 65 jaar.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rybrevant in alle subgroepen van pediatrische patiënten met NSCLC (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

**5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Absorptie

Na subcutane toediening is het geometrisch gemiddelde (%CV) van de biologische beschikbaarheid van amivantamab 66,6% (14,9%) met een mediane tijd tot het bereiken van de maximale concentratie van 3 dagen, op basis van de schattingen van de individuele amivantamab PK-parameters voor deelnemers die subcutane toediening kregen in de populatie-PK-analyse.

Voor het subcutane doseringsschema om de 2 weken was de geometrisch gemiddelde (%CV) maximale dalconcentratie van amivantamab na de 4e wekelijkse dosis 335 µg/ml (32,7%). De gemiddelde AUC1week steeg 3,5 maal vanaf de eerste dosis tot dag 1 van cyclus 2. De maximale dalconcentratie van amivantamab na subcutane toediening als monotherapie en in combinatie met lazertinib wordt gewoonlijk waargenomen aan het einde van de wekelijkse dosering (dag 1 van cyclus 2). De *steady state*-concentratie van amivantamab wordt ongeveer bereikt in week 13. De geometrisch gemiddelde (%CV) *steady-state*-dalconcentratie van amivantamab op dag 1 van cyclus 4 was 206 µg/ml (39,1%).

Tabel 9 toont de waargenomen geometrisch gemiddelde (%CV) maximale dalconcentraties (Cdal op dag 1 van cyclus 2) en het gebied onder de concentratie-tijdcurve (AUCdag 1-15) van cyclus 2 na de aanbevolen doses amivantamab subcutaan en intraveneus toegediend bij patiënten met NSCLC. Deze PK-eindpunten vormden de basis voor het aantonen van niet-inferioriteit die de overbrugging van intraveneus naar subcutaan ondersteunt.

|  |
| --- |
| **Tabel 9: Samenvatting van serumfarmacokinetische parameters van amivantamab bij patiënten met NSCLC (PALOMA-3-studie)** |
| **Parameter** | **Rybrevant subcutane formulering****1.600 mg****(2.240 mg voor lichaamsgewicht ≥ 80 kg)** | **Rybrevant intraveneuze formulering****1.050 mg****(1.400 mg voor lichaamsgewicht ≥ 80 kg)** |
| **Geometrisch gemiddelde (%CV)** |
| Cdal (µg/ml) op dag 1 van cyclus 2 | 335 (32,7%) | 293 (31,7%) |
| AUC(Dag1-15) (µg/ml) van cyclus 2 | 135.861 (30,7%) | 131.704 (24,0%) |

Distributie

Op basis van de schattingen van de individuele amivantamab PK-parameters voor deelnemers die subcutane toediening kregen in de populatie-PK-analyse is het geometrisch gemiddelde (CV%) totale verdelingsvolume voor subcutaan toegediende amivantamab 5,69 l (23,8%).

Eliminatie

Op basis van de schattingen van de individuele amivantamab PK-parameters voor deelnemers die subcutane toediening kregen in de populatie-PK-analyse is de geschatte geometrisch gemiddelde (CV%) lineaire klaring (CL) en de terminale halfwaardetijd geassocieerd met de lineaire klaring respectievelijk 0,224 l/dag (26,0%) en 18,8 dagen (34,3%).

Bijzondere populaties

*Ouderen*

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van amivantamab op basis van leeftijd (21‑88 jaar).

*Nierinsufficiëntie*

Er werden geen klinisch betekenisvolle effecten waargenomen op de farmacokinetiek van amivantamab bij patiënten met lichte (60 ≤ creatinineklaring [CrCl] < 90 ml/min), matige (29 ≤ CrCl < 60 ml/min) of ernstige (15 ≤ CrCl < 29 ml/min) nierinsufficiëntie. Gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie zijn beperkt (n = 1), maar er zijn geen aanwijzingen dat het bij deze patiënten nodig is om de dosis aan te passen. Het effect van terminale nierziekte (CrCl < 15 ml/min) op de farmacokinetiek van amivantamab is onbekend.

*Leverinsufficiëntie*

Het is onwaarschijnlijk dat veranderingen in de leverfunctie enig effect hebben op de eliminatie van amivantamab, aangezien op IgG1 gebaseerde moleculen zoals amivantamab niet via de lever worden gemetaboliseerd.

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van amivantamab bij patiënten met lichte ([totaalbilirubine ≤ ULN en ASAT > ULN] of [ULN < totaalbilirubine ≤ 1,5 x ULN]) of matige (1,5 × ULN < totaalbilirubine ≤ 3 × ULN en elke ASAT-waarde) leverinsufficiëntie. Gegevens bij patiënten met matige leverinsufficiëntie zijn beperkt (n = 1), maar er zijn geen aanwijzingen dat het bij deze patiënten nodig is om de dosis aan te passen. Het effect van ernstige (totaalbilirubine > 3 maal ULN) leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van amivantamab is onbekend.

*Pediatrische patiënten*

De PK van amivantamab werd niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering.

Carcinogeniteit en mutageniteit

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van amivantamab te bepalen. Standaard genotoxiciteits- en carcinogeniciteitsstudies zijn in het algemeen niet van toepassing op biologische geneesmiddelen, aangezien grote eiwitten niet de cellen in kunnen diffunderen en geen interactie kunnen aangaan met DNA of chromosomaal materiaal.

Reproductietoxicologie

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om de effecten op de reproductie en foetale ontwikkeling te evalueren, maar op basis van het werkingsmechanisme kan amivantamab schade aan de foetus of afwijkingen in de ontwikkeling veroorzaken. Zoals gemeld in de literatuur kan vermindering, eliminatie of verstoring van embryo-foetale of maternale EGFR‑signalering implantatie verhinderen, verlies van embryo of foetus veroorzaken tijdens diverse stadia van de zwangerschap (via effecten op de ontwikkeling van de placenta), ontwikkelingsafwijkingen veroorzaken in meerdere organen of vroegtijdig overlijden veroorzaken bij foetussen die levend ter wereld kwamen. Op dezelfde wijze was *knock-out* van MET of de eraan bindende hepatocytengroeifactor (HGF) embryoletaal als gevolg van ernstige defecten in de ontwikkeling van de placenta, en foetussen vertoonden defecten in spierontwikkeling in meerdere organen. Het is bekend dat humaan IgG1 de placenta passeert. Daarom kan amivantamab van de moeder naar de ontwikkelende foetus worden doorgegeven.

**6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20)

EDTA-dinatriumzout-dihydraat

IJsazijn

L‑methionine

Polysorbaat 80 (E433)

Natriumacetaat-trihydraat

Sucrose

Water voor injecties

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

**6.3 Houdbaarheid**

Niet‑geopende injectieflacon

2 jaar

Bereide spuit

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond tot 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, gevolgd door maximaal 24 uur bij 15 °C tot 30 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product meteen gebruikt worden, tenzij de methode van dosisbereiding het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Als het niet meteen gebruikt wordt, zijn de bewaartijden en omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na bereiding van de spuit, zie rubriek 6.3.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

10 ml oplossing in een type-1-glazen injectieflacon met elastomeerstop, aluminium afsluiting en een flip-offdop, met daarin 1.600 mg amivantamab. Verpakking met 1 injectieflacon.

14 ml oplossing in een type-1-glazen injectieflacon met elastomeerstop, aluminium afsluiting en een flip-offdop, met daarin 2.240 mg amivantamab. Verpakking met 1 injectieflacon.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Rybrevant subcutane formulering is uitsluitend voor eenmalig gebruik en is gebruiksklaar.

Maak de oplossing voor injectie als volgt klaar en ga daarbij aseptisch te werk:

Bereiding

* Bepaal de benodigde dosis en de geschikte injectieflacon Rybrevant subcutane formulering die nodig is op basis van het gewicht van de patiënt bij aanvang (zie rubriek 4.2).
* Van week 1 tot en met 4 krijgen patiënten < 80 kg wekelijks 1.600 mg en patiënten ≥ 80 kg wekelijks 2.240 mg, daarna vanaf week 5 elke 2 weken.
* Haal de geschikte injectieflacon met Rybrevant subcutane formulering uit de koelkast (2 °C tot 8 °C).
* Controleer of de Rybrevant-oplossing kleurloos tot lichtgeel is. Niet gebruiken als er ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes aanwezig zijn.
* Laat de Rybrevant subcutane formulering minstens 15 minuten op kamertemperatuur komen (15 °C tot 30 °C). Rybrevant subcutane formulering niet op een andere manier opwarmen. Niet schudden.
* Trek het vereiste injectievolume van de Rybrevant subcutane formulering op uit de injectieflacon met behulp van een overloopnaald en breng dit in een spuit van geschikte grootte. Kleinere spuiten vereisen minder kracht tijdens bereiding en toediening.
* Rybrevant subcutane formulering is compatibel met roestvrijstalen injectienaalden, spuiten van polypropyleen en polycarbonaat en subcutane infusiesets van polyethyleen, polyurethaan en polyvinylchloride. Indien nodig kan ook een natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) worden gebruikt om een infusieset door te spoelen.
* Vervang de overloopnaald door de juiste hulpstukken voor transport of toediening. Het gebruik van een 21G tot 23G naald of infusieset wordt aanbevolen om een gemakkelijke toediening te garanderen.

Bewaren van de bereide injectiespuit

De bereide spuit dient onmiddellijk toegediend te worden. Als onmiddellijke toediening niet mogelijk is, bewaar de bereide spuit dan gekoeld bij 2 °C tot 8 °C gedurende maximaal 24 uur, gevolgd door maximaal 24 uur op kamertemperatuur van 15 °C tot 30 °C. De bereide spuit moet worden weggegooid als deze langer dan 24 uur gekoeld of langer dan 24 uur bij kamertemperatuur wordt bewaard. Als de oplossing in de koelkast wordt bewaard, moet deze vóór toediening op kamertemperatuur komen.

Verwijdering

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1594/002

EU/1/21/1594/003

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 december 2021

Datum van laatste verlenging: 11 september 2023

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

**BIJLAGE II**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Janssen Sciences Ireland UC

Barnahely

Ringaskiddy, Co. Cork

Ierland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan bijzonder en beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

* **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

* **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

* op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
* steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico’s of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico’s tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**

**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rybrevant 350 mg concentraat voor oplossing voor infusie

amivantamab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén injectieflacon van 7 ml bevat 350 mg amivantamab (50 mg/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: ethyleendiaminetetra-azijnzuur (EDTA), L-histidine, L‑histidine-hydrochloridemonohydraat, L-methionine, polysorbaat 80, sucrose en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus gebruik na verdunning.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Niet schudden.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1594/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

Rybrevant 350 mg steriel concentraat

amivantamab

i.v.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

7 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rybrevant 1.600 mg oplossing voor injectie

amivantamab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén injectieflacon van 10 ml bevat 1.600 mg amivantamab (160 mg/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20), EDTA-dinatriumzout-dihydraat, ijsazijn, L‑methionine, polysorbaat 80, natriumacetaat-trihydraat, sucrose en water voor injecties.

Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1.600 mg/10 ml

1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Niet schudden.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1594/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

Rybrevant 1.600 mg oplossing voor injectie

amivantamab

Subcutaan gebruik

SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Uitsluitend voor subcutaan gebruik.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1.600 mg/10 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rybrevant 2.240 mg oplossing voor injectie

amivantamab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén injectieflacon van 14 ml bevat 2.240 mg amivantamab (160 mg/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20), EDTA-dinatriumzout-dihydraat, ijsazijn, L‑methionine, polysorbaat 80, natriumacetaat-trihydraat, sucrose en water voor injecties.

Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

2.240 mg/14 ml

1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Niet schudden.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1594/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

Rybrevant 2.240 mg oplossing voor injectie

amivantamab

Subcutaan gebruik

SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Uitsluitend voor subcutaan gebruik.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

2.240 mg/14 ml

**6. OVERIGE**

B. BIJSLUITER

**Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Rybrevant, 350 mg, concentraat voor oplossing voor infusie**

amivantamab

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

* Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
* Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
* Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

**Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Rybrevant en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

4. Mogelijke bijwerkingen

5. Hoe bewaart u dit middel?

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

**1. Wat is Rybrevant en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

**Wat is Rybrevant?**

Rybrevant is een medicijn tegen kanker. Er zit de werkzame stof ‘amivantamab’ in. Dat is een antilichaam (een type eiwit). Het eiwit is zó gemaakt dat het bepaalde doelwitten in het lichaam herkent en zich eraan vasthecht.

**Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Rybrevant wordt gebruikt bij volwassenen met een bepaald soort longkanker die ‘niet-kleincellige longkanker’ heet. Het middel wordt gebruikt als de kanker al naar andere delen van het lichaam is verspreid en als er in de kanker bepaalde veranderingen zijn. Die veranderingen zitten in een gen (een stukje erfelijk materiaal) met de naam ‘EGFR’.

De arts kan Rybrevant aan u voorschrijven:

* als het eerste medicijn dat u voor uw kanker krijgt, in combinatie met lazertinib;
* in combinatie met chemotherapie, nadat eerdere behandeling niet werkte. Bij die eerdere behandeling moet u een zogenaamde EGFR‑tyrosinekinaseremmer (TKI) hebben gehad;
* als het eerste medicijn dat u voor uw kanker krijgt, in combinatie met chemotherapie, of
* wanneer chemotherapie niet meer werkt tegen uw kanker.

**Hoe werkt dit middel?**

De werkzame stof in Rybrevant, amivantamab, heeft als doelwitten twee eiwitten die op kankercellen zitten:

* EGFR; dat staat voor ‘epidermale-groeifactor-receptor’;
* MET; dat staat voor ‘mesenchymale‑epitheliale transitiefactor’.

Dit medicijn werkt door zich vast te hechten aan deze eiwitten. Dit kan ervoor zorgen dat uw longkanker langzamer groeit of stopt met groeien. Het kan uw tumor ook kleiner maken.

Rybrevant kan in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker worden gegeven. Het is belangrijk dat u ook de bijsluiters van die andere geneesmiddelen leest. Heeft u vragen over deze geneesmiddelen? Stel ze dan aan uw arts.

**2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

**Wanneer mag u dit middel niet krijgen?**

* U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Gebruik dit medicijn niet als het bovenstaande op u van toepassing is. Twijfelt u? Praat dan eerst met uw arts of verpleegkundige voordat u dit medicijn krijgt.

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt:

* als u een longontsteking heeft gehad met de naam ‘interstitiële longziekte’ of ‘pneumonitis’.

**Vertel het uw arts of verpleegkundige meteen als u een van de volgende bijwerkingen krijgt terwijl u dit medicijn gebruikt (in rubriek 4 vindt u meer informatie).**

* Op het moment dat u dit medicijn in uw ader krijgt: meld élke bijwerking meteen.
* Als u plotseling moeilijk kunt ademhalen, moet hoesten of koorts krijgt. Dit kan wijzen op een longontsteking. Deze aandoening kan levensbedreigend zijn en daarom zullen zorgverleners u controleren op mogelijke verschijnselen.
* Bij gebruik in combinatie met een ander medicijn met de naam lazertinib kunnen levensbedreigende bijwerkingen (door bloedpropjes in de aderen) optreden. Uw arts geeft u tijdens de behandeling extra medicijn om bloedpropjes te helpen voorkomen en kijkt regelmatig of u daar verschijnselen van heeft.
* Problemen met uw huid. U kunt zelf zorgen dat u minder huidproblemen krijgt: blijf uit de zon, draag beschermende kleren en smeer u in met een zonnebrandmiddel. Smeer uw huid en nagels ook regelmatig in met een vochtinbrengende crème of lotion, zolang u dit medicijn krijgt. Ga hiermee door tot 2 maanden na uw laatste behandeling. Krijgt u tijdens de behandeling huidreacties? Uw arts kan u aanraden om met een of meer geneesmiddelen te beginnen om huidproblemen te voorkomen. De arts kan u ook met een of meer geneesmiddelen behandelen, of u doorverwijzen naar een huidspecialist (dermatoloog).
* Problemen met uw ogen. Kunt u slechter zien? Of doen uw ogen pijn? Vertel dat dan meteen aan uw arts of verpleegkundige. Draagt u contactlenzen? Stop daar dan mee als u last krijgt van uw ogen en neem direct contact op met uw arts.

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Kinderen of jongeren onder de 18 jaar mogen dit medicijn niet krijgen. Dat is omdat niet bekend is of het middel bij deze leeftijdsgroep veilig is en helpt.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Rybrevant nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts of verpleegkundige.

**Anticonceptie**

* Kunt u zwanger worden? Dan moet u beslist zorgen voor goede anticonceptie (voorbehoedsmiddelen zoals de pil of een spiraaltje). U moet dat gebruiken zolang u wordt behandeld met Rybrevant. Is de behandeling gestopt? Ga dan nog 3 maanden door met de anticonceptie.

**Zwangerschap**

* Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel krijgt.
* Het kan zijn dat dit middel slecht is voor uw ongeboren baby. Wordt u zwanger terwijl u wordt behandeld met dit medicijn? Zeg dat dan meteen tegen uw arts of verpleegkundige. U beslist samen met uw arts of het voordeel van het medicijn groter is dan het risico voor uw ongeboren baby.

**Borstvoeding**

Het is niet bekend of Rybrevant in de moedermelk komt. Neem contact op met uw arts voordat u dit middel krijgt. U en uw arts zullen beslissen of het voordeel van borstvoeding groter is dan het risico voor uw baby.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Voelt u zich na de behandeling met Rybrevant moe of duizelig? Of zijn uw ogen geïrriteerd of ziet u slechter? Bestuur dan geen voertuig en bedien geen machines.

**Rybrevant bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is. Maar het kan zijn dat Rybrevant wordt gemengd met een vloeistof waar natrium in zit. Dit gebeurt voordat het aan u wordt gegeven. Zeg het tegen uw arts als u zoutarm moet eten.

**Rybrevant bevat polysorbaat**

Dit middel bevat 0,6 mg polysorbaat 80 per milliliter. Dit komt overeen met 4,2 mg in een injectieflacon met 7 milliliter. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

**3. Hoe wordt dit middel gegeven?**

**Hoeveel wordt er gegeven?**

Uw arts rekent de juiste dosis Rybrevant voor u uit. Dat hangt af van hoeveel u weegt op het moment dat u met de behandeling begint. U krijgt een behandeling met Rybrevant 1x per 2 of 3 weken. Dat hangt af van welke behandeling de arts voor u kiest.

De aanbevolen dosering van Rybrevant elke 2 weken is:

* 1.050 mg als u minder weegt dan 80 kg;
* 1.400 mg als u 80 kg of meer weegt.

De aanbevolen dosering van Rybrevant elke 3 weken is:

* 1.400 mg voor de eerste 4 doses en 1.750 mg voor de doses daarna als u minder weegt dan 80 kg;
* 1.750 mg voor de eerste 4 doses en 2.100 mg voor de doses daarna als u 80 kg of meer weegt.

**Hoe wordt het geneesmiddel gegeven?**

Een arts of verpleegkundige zal dit middel bij u toedienen. Het wordt druppelsgewijs toegediend in een ader. Dat heet een ‘intraveneuze infusie’. De infusie duurt een aantal uren.

Dit middel wordt zo gegeven:

* de eerste 4 weken: 1x per week;
* daarna: 1x per 2 weken; dit begint in week 5. Of 1x per 3 weken; dit begint in week 7. De behandeling gaat door zolang deze u blijft helpen.

In de eerste week geeft uw arts u het medicijn verdeeld over 2 dagen.

**Medicijnen die worden gegeven tijdens de behandeling met dit middel**

Voorafgaand aan elke infusie met dit middel krijgt u medicijnen om de kans op reacties op het infuus te verlagen. Dat kunnen deze medicijnen zijn:

* medicijnen tegen een allergische reactie (antihistaminica);
* medicijnen tegen ontsteking (corticosteroïden);
* medicijnen tegen koorts (zoals paracetamol).

U kunt ook extra medicijnen krijgen, afhankelijk van welke klachten u heeft.

**Heeft u te veel van dit middel gekregen?**

Dit middel wordt toegediend door uw arts of verpleegkundige. Het is onwaarschijnlijk dat u te veel van dit middel krijgt toegediend (een overdosering). Als dit toch gebeurt, controleert uw arts of u bijwerkingen heeft.

**Bent u uw afspraak voor toediening van Rybrevant vergeten?**

Het is erg belangrijk dat u naar alle afspraken gaat. Heeft u een afspraak overgeslagen? Maak dan zo snel mogelijk een nieuwe afspraak.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

**4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Ernstige bijwerkingen**

Zeg het meteen tegen uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt:

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

* Klachten door een reactie op het infuus terwijl u het medicijn krijgt – zoals:
	+ koude rillingen;
	+ kortademig zijn;
	+ misselijk zijn;
	+ erg veel blozen;
	+ ongemakkelijk gevoel op de borst;
	+ overgeven.

Dit kan vooral tijdens de eerste toediening gebeuren. Uw arts kan u hiervoor andere medicijnen geven. Of het kan nodig zijn om het infuus langzamer te laten druppelen of om ermee te stoppen.

* Als u dit middel samen met een ander medicijn krijgt met de naam lazertinib, kan er een bloedpropje in de aderen komen, vooral in de longen of de benen. Dit kunt u merken aan:
	+ scherpe pijn op de borst;
	+ snel buiten adem zijn;
	+ snelle ademhaling;
	+ pijn in de benen;
	+ zwelling van uw armen of benen.
* Huidproblemen – zoals:
	+ huiduitslag (waaronder puistjes);
	+ infectie van de huid rond de nagels;
	+ een droge huid;
	+ jeuk;
	+ pijn;
	+ roodheid.

Zeg het tegen uw arts als uw huidproblemen of nagelproblemen erger worden.

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

* Oogproblemen – zoals:
	+ droge ogen;
	+ een gezwollen ooglid;
	+ jeuk aan de ogen;
	+ problemen met zien;
	+ langer worden van de wimpers.
* Tekenen van longontsteking – zoals:
	+ plotseling moeilijk ademhalen;
	+ hoesten;
	+ koorts.

Dit kan uw longen blijvend beschadigen. Dat heet ‘interstitiële longziekte’. Als u deze bijwerking krijgt, wil uw arts misschien dat u met dit middel stopt.

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

* ontsteking van het hoornvlies (de voorste laag van het oog);
* ontsteking van het binnenste van het oog, waardoor u slechter kunt zien;
* levensbedreigende huiduitslag met blaren en afschilferende huid over een groot deel van het lichaam. Dit heet ‘toxische epidermale necrolyse’.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken met Rybrevant in combinatie met lazertinib:

**Andere bijwerkingen**

Zeg het tegen uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

* nagelproblemen;
* weinig van het eiwit ‘albumine’ in het bloed;
* zwelling door ophoping van vocht in het lichaam;
* zweertjes in de mond;
* meer leverenzymen in het bloed;
* beschadiging van zenuwen; daardoor kunt u last krijgen van tintelingen, een verdoofd gevoel, pijn of juist geen pijn meer voelen;
* zich erg moe voelen;
* verstopping;
* diarree;
* minder eetlust;
* weinig calcium (kalk) in het bloed;
* misselijk gevoel;
* ongewild samentrekken van spieren;
* weinig kalium in het bloed;
* zich duizelig voelen;
* spierpijn;
* overgeven (braken);
* koorts;
* buikpijn.

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

* aambeien
* roodheid, zwelling, afschilferende of gevoelige huid, voornamelijk op de handen of voeten (‘hand-voet-syndroom’);
* weinig magnesium in het bloed;
* jeukende huiduitslag (netelroos).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken met Rybrevant als het als enige middel werd gegeven:

**Andere bijwerkingen**

Zeg het tegen uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

* weinig van het eiwit ‘albumine’ in het bloed;
* zwelling door ophoping van vocht in het lichaam;
* zich erg moe voelen;
* zweertjes in de mond;
* verstopping of diarree;
* minder eetlust;
* meer van het leverenzym ‘alanine-aminotransferase’ in het bloed, wat kan wijzen op problemen met uw lever;
* meer van het leverenzym ‘aspartaat-aminotransferase’ in het bloed, wat kan wijzen op problemen met uw lever;
* zich duizelig voelen;
* meer van het enzym ‘alkalische fosfatase’ in het bloed;
* spierpijn;
* koorts;
* weinig calcium (kalk) in het bloed.

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

* maagpijn;
* weinig kalium in het bloed;
* weinig magnesium in het bloed;
* aambeien.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken met Rybrevant in combinatie met chemotherapie:

**Andere bijwerkingen**

Zeg het tegen uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

* weinig van een soort witte bloedcel (neutropenie)
* weinig ‘bloedplaatjes’ (cellen die het bloed helpen stollen)
* bloedstolsel in de aders;
* zich erg moe voelen;
* misselijk zijn;
* zweertjes in de mond;
* verstopping;
* zwelling door ophoping van vocht in het lichaam;
* minder eetlust;
* weinig van het eiwit ‘albumine’ in het bloed;
* meer van het leverenzym ‘alanine-aminotransferase’ in het bloed, wat kan wijzen op problemen met uw lever;
* meer van het leverenzym ‘aspartaat-aminotransferase’ in het bloed, wat kan wijzen op problemen met uw lever;
* braken;
* weinig kalium in het bloed;
* diarree;
* koorts;
* weinig magnesium in het bloed;
* weinig calcium (kalk) in het bloed.

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

* meer van het enzym ‘alkalische fosfatase’ in het bloed;
* maagpijn;
* zich duizelig voelen;
* aambeien;
* spierpijn.

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Rybrevant wordt bewaard in het ziekenhuis.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de flacon na ‘EXP’. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 10 uur bij 15 °C tot 25 °C bij kamerlicht. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product meteen gebruikt worden, tenzij de verdunningsmethode het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Als het niet meteen gebruikt wordt, zijn de bewaartijden en omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Uw zorgverlener zal geneesmiddelen weggooien die niet meer worden gebruikt. Deze maatregelen helpen het milieu te beschermen.

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

* De werkzame stof in dit middel is amivantamab. In één milliliter concentraat voor oplossing voor infusie zit 50 milligram amivantamab. In één injectieflacon met 7 milliliter concentraat zit 350 milligram amivantamab.
* De andere stoffen in dit middel zijn: ethyleendiaminetetra-azijnzuur (EDTA), L-histidine, L-histidine-hydrochloridemonohydraat, L-methionine, polysorbaat 80, sucrose en water voor injecties (zie rubriek 2).

**Hoe ziet Rybrevant eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Rybrevant is een concentraat voor oplossing voor infusie. Het is een kleurloze tot lichtgele vloeistof. Dit middel is beschikbaar in een kartonnen doos met 1 glazen injectieflacon met 7 ml concentraat.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

**Fabrikant**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Janssen-Cilag NVTel/Tél: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com | **Lietuva**UAB “JOHNSON & JOHNSON”Tel: +370 5 278 68 88lt@its.jnj.com |
| **България**„Джонсън & Джонсън България” ЕООДТел.: +359 2 489 94 00jjsafety@its.jnj.com | **Luxembourg/Luxemburg**Janssen-Cilag NVTél/Tel: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com |
| **Česká republika**Janssen-Cilag s.r.o.Tel: +420 227 012 227 | **Magyarország**Janssen-Cilag Kft.Tel.: +36 1 884 2858janssenhu@its.jnj.com |
| **Danmark**Janssen-Cilag A/STlf.: +45 4594 8282jacdk@its.jnj.com | **Malta**AM MANGION LTDTel: +356 2397 6000 |
| **Deutschland**Janssen-Cilag GmbHTel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955jancil@its.jnj.com | **Nederland**Janssen-Cilag B.V.Tel: +31 76 711 1111janssen@jacnl.jnj.com |
| **Eesti**UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaalTel: +372 617 7410ee@its.jnj.com | **Norge**Janssen-Cilag ASTlf: +47 24 12 65 00jacno@its.jnj.com |
| **Ελλάδα**Janssen-Cilag Φαρμακευτική ΜονοπρόσωπηΑ.Ε.Β.Ε.Tηλ: +30 210 80 90 000 | **Österreich**Janssen-Cilag Pharma GmbHTel: +43 1 610 300 |
| **España**Janssen-Cilag, S.A.Tel: +34 91 722 81 00contacto@its.jnj.com | **Polska**Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.Tel.: +48 22 237 60 00 |
| **France**Janssen-CilagTél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03medisource@its.jnj.com | **Portugal**Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.Tel: +351 214 368 600 |
| **Hrvatska**Johnson & Johnson S.E. d.o.o.Tel: +385 1 6610 700jjsafety@JNJCR.JNJ.com | **România**Johnson & Johnson România SRLTel: +40 21 207 1800 |
| **Ireland**Janssen Sciences Ireland UCTel: 1 800 709 122medinfo@its.jnj.com | **Slovenija**Johnson & Johnson d.o.o.Tel: +386 1 401 18 00Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com |
| **Ísland**Janssen-Cilag ABc/o Vistor hf.Sími: +354 535 7000janssen@vistor.is | **Slovenská republika**Johnson & Johnson, s.r.o.Tel: +421 232 408 400 |
| **Italia**Janssen-Cilag SpATel: 800.688.777 / +39 02 2510 1janssenita@its.jnj.com | **Suomi/Finland**Janssen-Cilag OyPuh/Tel: +358 207 531 300jacfi@its.jnj.com |
| **Κύπρος**Βαρνάβας Χατζηπαναγής ΛτδΤηλ: +357 22 207 700 | **Sverige**Janssen-Cilag ABTfn: +46 8 626 50 00jacse@its.jnj.com |
| **Latvija**UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle LatvijāTel: +371 678 93561lv@its.jnj.com | **United Kingdom (Northern Ireland)**Janssen Sciences Ireland UCTel: +44 1 494 567 444 |

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**.

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen, behalve de hieronder genoemde middelen.

Maak de oplossing voor infusie als volgt klaar en ga daarbij aseptisch te werk:

Bereiding

* Bepaal de benodigde dosis en het aantal injectieflacons Rybrevant dat nodig is op basis van het gewicht van de patiënt bij aanvang van de behandeling. Elke injectieflacon bevat 350 mg amivantamab.
* Voor tweewekelijkse toediening ontvangen patiënten < 80 kg eenmaal per week 1.050 mg en patiënten ≥ 80 kg eenmaal per week 1.400 mg, met in totaal 4 doses, daarna vanaf week 5 elke 2 weken.
* Voor driewekelijkse toediening ontvangen patiënten < 80 kg eenmaal per week 1.400 mg, met in totaal 4 doses, daarna vanaf week 7 elke 3 weken 1.750 mg. Patiënten ≥ 80 kg krijgen eenmaal per week 1.750 mg met in totaal 4 doses, daarna vanaf week 7 elke 3 weken 2.100 mg.
* Controleer of de Rybrevant‑oplossing kleurloos tot lichtgeel is. Gebruik het product niet indien verkleuring of zichtbare deeltjes aanwezig zijn.
* Trek uit de infuuszak van 250 ml een volume op van ofwel 5% glucoseoplossing ofwel natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) dat gelijk is aan het benodigde volume van de Rybrevant-oplossing dat moet worden toegevoegd en spuit het opgetrokken volume dan weg (gooi voor elke injectieflacon 7 ml verdunningsmiddel uit de infuuszak weg). Infuuszakken moeten zijn gemaakt van polyvinylchloride (PVC), polypropyleen (PP), polyethyleen (PE) of polyolefinemengsel (PP+PE).
* Trek uit elke benodigde injectieflacon 7 ml Rybrevant op en voeg dit vervolgens toe aan de infuuszak. Elke injectieflacon bevat 0,5 ml extra om te zorgen dat er voldoende volume uit geëxtraheerd kan worden. Het uiteindelijke volume in de infuuszak moet 250 ml zijn. Gooi ongebruikte restanten uit de injectieflacon weg.
* Meng de oplossing door de zak voorzichtig om te keren. Niet schudden.
* Doe een visuele inspectie op vaste deeltjes en verkleuring alvorens toe te dienen. Gebruik het product niet indien verkleuring of zichtbare deeltjes aanwezig zijn.

Toediening

* Dien de verdunde oplossing toe via intraveneuze infusie met een infuusset voorzien van een debietregelaar en van een steriele, niet-pyrogene inlinefilter met lage eiwitbinding (poriegrootte 0,22 of 0,20 micrometer) van polyethersulfon (PES). Toedieningssets moeten zijn gemaakt van polyurethaan (PU), polybutadieen (PBD), PVC, PP of PE.
* De toedieningsset met filter **moet** voor het beginnen met elke Rybrevant-infusie geprimed worden met ofwel een 5%-glucoseoplossing of een 0,9%-natriumchloride-oplossing.
* Infundeer Rybrevant niet tegelijk met andere middelen in dezelfde intraveneuze lijn.
* De verdunde oplossing moet worden toegediend binnen 10 uur (inclusief infusietijd) bij kamertemperatuur (15 °C tot 25 °C) en bij kamerlicht.
* Vanwege de frequentie van IRR’s bij de eerste toediening moet amivantamab in week 1 en week 2 worden geïnfundeerd via een perifere ader; in de weken daarna, als het risico op een IRR lager is, kan het infuus worden toegediend via een centrale lijn.

Verwijdering

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik en al het ongebruikte product dat niet binnen 10 uur wordt toegediend, moet worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Rybrevant 1.600 mg oplossing voor injectie**

**Rybrevant 2.240 mg oplossing voor injectie**

amivantamab

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

* Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
* Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
* Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

**Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Rybrevant en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

4. Mogelijke bijwerkingen

5. Hoe bewaart u dit middel?

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

**1. Wat is Rybrevant en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

**Wat is Rybrevant?**

Rybrevant is een medicijn tegen kanker. Er zit de werkzame stof ‘amivantamab’ in. Dat is een antilichaam (een type eiwit). Het eiwit is zó gemaakt dat het bepaalde doelwitten in het lichaam herkent en zich eraan vasthecht.

**Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Rybrevant wordt gebruikt bij volwassenen met een bepaald soort longkanker die ‘niet-kleincellige longkanker’ heet. Het middel wordt gebruikt als de kanker al naar andere delen van het lichaam is verspreid en als er in de kanker bepaalde veranderingen zijn. Die veranderingen zitten in een gen (een stukje erfelijk materiaal) met de naam ‘EGFR’.

De arts kan Rybrevant aan u voorschrijven:

* als het eerste medicijn dat u voor uw kanker krijgt, in combinatie met lazertinib, of
* wanneer chemotherapie niet meer werkt tegen uw kanker.

**Hoe werkt dit middel?**

De werkzame stof in Rybrevant, amivantamab, heeft als doelwitten twee eiwitten die op kankercellen zitten:

* EGFR; dat staat voor ‘epidermale-groeifactor-receptor’;
* MET; dat staat voor ‘mesenchymale‑epitheliale transitiefactor’.

Dit medicijn werkt door zich vast te hechten aan deze eiwitten. Dit kan ervoor zorgen dat uw longkanker langzamer groeit of stopt met groeien. Het kan uw tumor ook kleiner maken.

Rybrevant kan in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker worden gegeven. Het is belangrijk dat u ook de bijsluiters van die andere geneesmiddelen leest. Heeft u vragen over deze geneesmiddelen? Stel ze dan aan uw arts.

**2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

**Wanneer mag u dit middel niet krijgen?**

* U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Gebruik dit medicijn niet als het bovenstaande op u van toepassing is. Twijfelt u? Praat dan eerst met uw arts of verpleegkundige voordat u dit medicijn krijgt.

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt:

* als u een longontsteking heeft gehad met de naam ‘interstitiële longziekte’ of ‘pneumonitis’.

**Vertel het uw arts of verpleegkundige meteen als u een van de volgende bijwerkingen krijgt terwijl u dit medicijn gebruikt (in rubriek 4 vindt u meer informatie).**

* Op het moment dat u dit medicijn ingespoten krijgt: meld élke bijwerking meteen.
* Als u plotseling moeilijk kunt ademhalen, moet hoesten of koorts krijgt. Dit kan wijzen op een longontsteking. Deze aandoening kan levensbedreigend zijn en daarom zullen zorgverleners u controleren op mogelijke verschijnselen.
* Bij gebruik in combinatie met een ander medicijn met de naam lazertinib kunnen levensbedreigende bijwerkingen (door bloedpropjes in de aderen) optreden. Uw arts geeft u tijdens de behandeling extra medicijn om bloedpropjes te helpen voorkomen en kijkt regelmatig of u daar verschijnselen van heeft.
* Problemen met uw huid. U kunt zelf zorgen dat u minder huidproblemen krijgt: blijf uit de zon, draag beschermende kleren en smeer u in met een zonnebrandmiddel. Smeer uw huid en nagels ook regelmatig in met een vochtinbrengende crème of lotion, zolang u dit medicijn krijgt. Ga hiermee door tot 2 maanden na uw laatste behandeling. Krijgt u tijdens de behandeling huidreacties? Uw arts kan u aanraden om met een of meer geneesmiddelen te beginnen om huidproblemen te voorkomen. De arts kan u ook met een of meer geneesmiddelen behandelen, of u doorverwijzen naar een huidspecialist (dermatoloog).
* Problemen met uw ogen. Kunt u slechter zien? Of doen uw ogen pijn? Vertel dat dan meteen aan uw arts of verpleegkundige. Draagt u contactlenzen? Stop daar dan mee als u last krijgt van uw ogen en neem direct contact op met uw arts.

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Kinderen of jongeren onder de 18 jaar mogen dit medicijn niet krijgen. Dat is omdat niet bekend is of het middel bij deze leeftijdsgroep veilig is en helpt.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Rybrevant nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts of verpleegkundige.

**Anticonceptie**

* Kunt u zwanger worden? Dan moet u beslist zorgen voor goede anticonceptie (voorbehoedsmiddelen zoals de pil of een spiraaltje). U moet dat gebruiken zolang u wordt behandeld met Rybrevant. Is de behandeling gestopt? Ga dan nog 3 maanden door met de anticonceptie.

**Zwangerschap**

* Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel krijgt.
* Het kan zijn dat dit middel slecht is voor uw ongeboren baby. Wordt u zwanger terwijl u wordt behandeld met dit medicijn? Zeg dat dan meteen tegen uw arts of verpleegkundige. U beslist samen met uw arts of het voordeel van het medicijn groter is dan het risico voor uw ongeboren baby.

**Borstvoeding**

Het is niet bekend of Rybrevant in de moedermelk komt. Neem contact op met uw arts voordat u dit middel krijgt. U en uw arts zullen beslissen of het voordeel van borstvoeding groter is dan het risico voor uw baby.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Voelt u zich na de behandeling met Rybrevant moe of duizelig? Of zijn uw ogen geïrriteerd of ziet u slechter? Bestuur dan geen voertuig en bedien geen machines.

**Rybrevant bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

**Rybrevant bevat polysorbaat**

Dit middel bevat 0,6 mg polysorbaat 80 per milliliter. Dit komt overeen met 6 mg in een injectieflacon met 10 milliliter of 8,4 mg in een injectieflacon met 14 ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

**3. Hoe wordt dit middel gegeven?**

**Hoeveel wordt er gegeven?**

Uw arts rekent de juiste dosis Rybrevant voor u uit. Dat hangt af van hoeveel u weegt op het moment dat u met de behandeling begint.

De aanbevolen dosering van Rybrevant is:

* 1.600 mg als u minder weegt dan 80 kg;
* 2.240 mg als u 80 kg of meer weegt.

**Hoe wordt het geneesmiddel gegeven?**

Een arts of verpleegkundige zal Rybrevant bij u toedienen als een injectie onder uw huid (subcutane injectie) gedurende ongeveer 5 minuten. Het wordt gegeven in de maagstreek (buik), niet op andere plaatsen van het lichaam, en niet op plaatsen van de buik waar de huid rood, gekneusd, gevoelig of hard is of waar tatoeages of littekens zitten.

Heeft u pijn tijdens de injectie? Dan kan de arts of verpleegkundige de injectie onderbreken en u de rest van de injectie op een andere plek van uw buik geven.

Dit middel wordt zo gegeven:

* de eerste 4 weken: 1x per week;
* daarna: 1x per 2 weken; dit begint in week 5. De behandeling gaat door zolang deze u blijft helpen.

**Medicijnen die worden gegeven tijdens de behandeling met dit middel**

Voorafgaand aan elke injectie met dit middel krijgt u medicijnen om de kans op reacties op de toediening te verlagen. Dat kunnen deze medicijnen zijn:

* medicijnen tegen een allergische reactie (antihistaminica);
* medicijnen tegen ontsteking (corticosteroïden);
* medicijnen tegen koorts (zoals paracetamol).

U kunt ook extra medicijnen krijgen, afhankelijk van welke klachten u heeft.

**Heeft u te veel van dit middel gekregen?**

Dit middel wordt toegediend door uw arts of verpleegkundige. Het is onwaarschijnlijk dat u te veel van dit middel krijgt toegediend (een overdosering). Als dit toch gebeurt, controleert uw arts of u bijwerkingen heeft.

**Bent u uw afspraak voor toediening van Rybrevant vergeten?**

Het is erg belangrijk dat u naar alle afspraken gaat. Heeft u een afspraak overgeslagen? Maak dan zo snel mogelijk een nieuwe afspraak.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

**4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Ernstige bijwerkingen**

Zeg het meteen tegen uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt:

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

* Klachten door een reactie op de injectie terwijl u het medicijn krijgt – zoals:
	+ koude rillingen;
	+ kortademig zijn;
	+ misselijk zijn;
	+ erg veel blozen;
	+ ongemakkelijk gevoel op de borst;
	+ koorts.

Dit kan vooral tijdens de eerste toediening gebeuren. Uw arts kan u hiervoor andere medicijnen geven. Of het kan nodig zijn om met de injectie te stoppen.

* Huidproblemen – zoals:
	+ huiduitslag (waaronder puistjes);
	+ infectie van de huid rond de nagels;
	+ een droge huid;
	+ jeuk;
	+ pijn;
	+ roodheid.

 Zeg het tegen uw arts als uw huidproblemen of nagelproblemen erger worden.

* Als u dit middel samen met een ander medicijn krijgt met de naam lazertinib, kan er een bloedpropje in de aderen komen, vooral in de longen of de benen. Dit kunt u merken aan:
	+ scherpe pijn op de borst;
	+ snel buiten adem zijn;
	+ snelle ademhaling;
	+ pijn in de benen;
	+ zwelling van uw armen of benen.
* Oogproblemen – zoals:
	+ droge ogen;
	+ een gezwollen ooglid;
	+ jeuk aan de ogen.

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

* Tekenen van longontsteking – zoals:
	+ plotseling moeilijk ademhalen;
	+ hoesten;
	+ koorts.

Dit kan uw longen blijvend beschadigen. Dat heet ‘interstitiële longziekte’. Als u deze bijwerking krijgt, wil uw arts misschien dat u met dit middel stopt.

* Oogproblemen – zoals:
	+ problemen met zien;
	+ langer worden van de wimpers.
* Ontsteking van het hoornvlies (voorste laag van het oog).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken met Rybrevant als het als enige middel werd gegeven als een infuus in een ader:

**Andere bijwerkingen**

Zeg het tegen uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

* weinig van het eiwit ‘albumine’ in het bloed;
* zwelling door ophoping van vocht in het lichaam;
* zich erg moe voelen;
* zweertjes in de mond;
* misselijk zijn;
* overgeven
* verstopping of diarree;
* minder eetlust;
* meer van het leverenzym ‘alanine-aminotransferase’ en ‘aspartaat-aminotransferase’ in het bloed, wat kan wijzen op problemen met uw lever;
* zich duizelig voelen;
* meer van het enzym ‘alkalische fosfatase’ in het bloed;
* spierpijn;
* koorts;
* weinig calcium (kalk) in het bloed.

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

* maagpijn;
* weinig kalium in het bloed;
* weinig magnesium in het bloed;
* aambeien.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken met Rybrevant (als een infuus in een ader of als een injectie onder de huid) in combinatie met lazertinib:

**Andere bijwerkingen**

Zeg het tegen uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

* weinig van het eiwit ‘albumine’ in het bloed;
* zweertjes in de mond;
* schadelijk effect op de lever;
* zwelling door ophoping van vocht in het lichaam;
* zich erg moe voelen;
* ongewoon gevoel in de huid (zoals tintelingen of een kriebelend gevoel);
* verstopping;
* diarree;
* minder eetlust;
* misselijk zijn;
* weinig calcium (kalk) in het bloed;
* overgeven;
* spierpijn;
* weinig kalium in het bloed;
* ongewild samentrekken van spieren;
* zich duizelig voelen;
* koorts;
* maagpijn.

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

* aambeien;
* irritatie of pijn op de plaats waar de injectie is gegeven;
* weinig magnesium in het bloed;
* roodheid, zwelling, afschilferende of gevoelige huid, voornamelijk op de handen of voeten (‘hand-voet-syndroom’);
* jeukende uitslag (netelroos).

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Rybrevant wordt bewaard in het ziekenhuis.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de flacon na ‘EXP’. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de voorbereide spuit is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, gevolgd door maximaal 24 uur bij 15 °C tot 30 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product meteen gebruikt worden, tenzij de methode van dosisbereiding het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Als het niet meteen gebruikt wordt, zijn de bewaartijden en omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Uw zorgverlener zal geneesmiddelen weggooien die niet meer worden gebruikt. Deze maatregelen helpen het milieu te beschermen.

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

* De werkzame stof in dit middel is amivantamab. In één milliliter oplossing voor injectie zit 160 milligram amivantamab. In één injectieflacon met 10 milliliter oplossing voor injectie zit 1.600 milligram amivantamab. In één injectieflacon met 14 milliliter oplossing voor injectie zit 2.240 milligram amivantamab.
* De andere stoffen in dit middel zijn: recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20), EDTA-dinatriumzout-dihydraat, ijsazijn, L‑methionine, polysorbaat 80 (E433), natriumacetaat-trihydraat, sucrose en water voor injecties (zie ‘Rybrevant bevat natrium’ en ‘Rybrevant bevat polysorbaat’ in rubriek 2).

**Hoe ziet Rybrevant eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Rybrevant oplossing voor injectie is een kleurloze tot lichtgele vloeistof. Dit middel is beschikbaar in een kartonnen doos met 1 glazen injectieflacon met 10 ml oplossing of 1 glazen injectieflacon met 14 ml oplossing.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

**Fabrikant**

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Janssen-Cilag NVTel/Tél: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com | **Lietuva**UAB “JOHNSON & JOHNSON”Tel: +370 5 278 68 88lt@its.jnj.com |
| **България**„Джонсън & Джонсън България” ЕООДТел.: +359 2 489 94 00jjsafety@its.jnj.com | **Luxembourg/Luxemburg**Janssen-Cilag NVTél/Tel: +32 14 64 94 11janssen@jacbe.jnj.com |
| **Česká republika**Janssen-Cilag s.r.o.Tel: +420 227 012 227 | **Magyarország**Janssen-Cilag Kft.Tel.: +36 1 884 2858janssenhu@its.jnj.com |
| **Danmark**Janssen-Cilag A/STlf.: +45 4594 8282jacdk@its.jnj.com | **Malta**AM MANGION LTDTel: +356 2397 6000 |
| **Deutschland**Janssen-Cilag GmbHTel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955jancil@its.jnj.com | **Nederland**Janssen-Cilag B.V.Tel: +31 76 711 1111janssen@jacnl.jnj.com |
| **Eesti**UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaalTel: +372 617 7410ee@its.jnj.com | **Norge**Janssen-Cilag ASTlf: +47 24 12 65 00jacno@its.jnj.com |
| **Ελλάδα**Janssen-Cilag Φαρμακευτική ΜονοπρόσωπηΑ.Ε.Β.Ε.Tηλ: +30 210 80 90 000 | **Österreich**Janssen-Cilag Pharma GmbHTel: +43 1 610 300 |
| **España**Janssen-Cilag, S.A.Tel: +34 91 722 81 00contacto@its.jnj.com | **Polska**Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.Tel.: +48 22 237 60 00 |
| **France**Janssen-CilagTél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03medisource@its.jnj.com | **Portugal**Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.Tel: +351 214 368 600 |
| **Hrvatska**Johnson & Johnson S.E. d.o.o.Tel: +385 1 6610 700jjsafety@JNJCR.JNJ.com | **România**Johnson & Johnson România SRLTel: +40 21 207 1800 |
| **Ireland**Janssen Sciences Ireland UCTel: 1 800 709 122medinfo@its.jnj.com | **Slovenija**Johnson & Johnson d.o.o.Tel: +386 1 401 18 00JNJ-SI-safety@its.jnj.com |
| **Ísland**Janssen-Cilag ABc/o Vistor ehf.Sími: +354 535 7000janssen@vistor.is | **Slovenská republika**Johnson & Johnson, s.r.o.Tel: +421 232 408 400 |
| **Italia**Janssen-Cilag SpATel: 800.688.777 / +39 02 2510 1janssenita@its.jnj.com | **Suomi/Finland**Janssen-Cilag OyPuh/Tel: +358 207 531 300jacfi@its.jnj.com |
| **Κύπρος**Βαρνάβας Χατζηπαναγής ΛτδΤηλ: +357 22 207 700 | **Sverige**Janssen-Cilag ABTfn: +46 8 626 50 00jacse@its.jnj.com |
| **Latvija**UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle LatvijāTel: +371 678 93561lv@its.jnj.com |  |

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**.

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Rybrevant subcutane formulering moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Om medicatiefouten te voorkomen, is het belangrijk om de etiketten van de injectieflacons te controleren om er zeker van te zijn dat de juiste formulering (intraveneuze of subcutane formulering) en dosis aan de patiënt wordt toegediend zoals voorgeschreven. Rybrevant subcutane formulering mag alleen worden toegediend via subcutane injectie, met de aangegeven dosis. Rybrevant subcutane formulering is niet bestemd voor intraveneuze toediening.

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen, behalve de hieronder genoemde middelen.

Maak de oplossing voor subcutane injectie als volgt klaar en ga daarbij aseptisch te werk:

Bereiding

* Bepaal de benodigde dosis en de geschikte injectieflacon Rybrevant subcutane formulering die nodig is op basis van het gewicht van de patiënt bij aanvang.
* Van week 1 tot en met 4 krijgen patiënten < 80 kg wekelijks 1.600 mg en patiënten ≥ 80 kg wekelijks 2.240 mg, daarna vanaf week 5 elke 2 weken.
* Haal de geschikte injectieflacon met Rybrevant subcutane formulering uit de koelkast (2 °C tot 8 °C).
* Controleer of de Rybrevant-oplossing kleurloos tot lichtgeel is. Niet gebruiken als er ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes aanwezig zijn.
* Laat de Rybrevant subcutane formulering minstens 15 minuten op kamertemperatuur komen (15 °C tot 30 °C). Rybrevant subcutane formulering niet op een andere manier opwarmen. Niet schudden.
* Trek het vereiste injectievolume van de Rybrevant subcutane formulering op uit de injectieflacon met behulp van een overloopnaald en breng dit in een spuit van geschikte grootte. Kleinere spuiten vereisen minder kracht tijdens bereiding en toediening.
* Rybrevant subcutane formulering is compatibel met roestvrijstalen injectienaalden, spuiten van polypropyleen en polycarbonaat en subcutane infusiesets van polyethyleen, polyurethaan en polyvinylchloride. Indien nodig kan ook een natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) worden gebruikt om een infusieset door te spoelen.
* Vervang de overloopnaald door de juiste hulpstukken voor transport of toediening. Het gebruik van een 21G tot 23G naald of infusieset wordt aanbevolen om een gemakkelijke toediening te garanderen.

Bewaren van de bereide injectiespuit

De bereide spuit dient onmiddellijk toegediend te worden. Als onmiddellijke toediening niet mogelijk is, bewaar de bereide spuit dan gekoeld bij 2 °C tot 8 °C gedurende maximaal 24 uur, gevolgd door maximaal 24 uur op kamertemperatuur van 15 °C tot 30 °C. De bereide spuit moet worden weggegooid als deze langer dan 24 uur gekoeld of langer dan 24 uur bij kamertemperatuur wordt bewaard. Als de oplossing in de koelkast wordt bewaard, moet deze vóór toediening op kamertemperatuur komen.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Verwijdering

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.