

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

Rybrewant 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-groefactor (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.

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

Rybrewant is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met activerende insertiemutaties in het exon 20- van de epidermale-groefactorreceptor (EGFR), na falen van op platina gebaseerde therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Rybrewant 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 Rybrewant wordt ingesteld, moet de positieve EGFR-exon20-insertiemutatiestatus worden vastgesteld aan de hand van een gevalideerde testmethode (zie rubriek 5.1).

Dosering

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

De aanbevolen dosis Rybrewant is weergegeven in tabel 1 en het doseringsschema in tabel 2 (zie bij 'Infusiesnelheden' hieronder).

Tabel 1: Aanbevolen dosis Rybrevant

Lichaamsgewicht van de patiënt (bij aanvang ^a)	Aanbevolen dosis	Aantal injectieflacons
Minder dan 80 kg	1.050 mg	3
80 kg of meer	1.400 mg	4

* Dosisaanpassingen niet vereist bij latere veranderingen van lichaamsgewicht

Tabel 2: Doseringsschema voor Rybrevant

Weken	Schema
Week 1 t/m 4	Elke week (totaal 4 doses)
Week 5 en verder	Elke 2 weken, te beginnen in week 5

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

Toediening moet worden onderbroken bij bijwerkingen van graad 3 of graad 4, totdat de bijwerking afneemt tot \leq 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.

Tabel 3: Aanbevolen dosisverlagingen vanwege bijwerkingen

Lichaamsgewicht (bij aanvang)	Initiële dosis	Dosis na 1 ^e onderbreking vanwege bijwerking	Dosis na 2 ^e onderbreking vanwege bijwerking	3 ^e onderbreking vanwege bijwerking
Minder dan 80 kg	1.050 mg	700 mg	350 mg	Stop met Rybrevant
80 kg of meer	1.400 mg	1.050 mg	700 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 tabel 5). Bij de volgende dosistoediening moeten gelijktijdige geneesmiddelen worden toegediend (zie tabel 4).
- Terugkerend graad 3 of graad 4 (levensbedreigend): stop definitief met Rybrevant.

Huid- en nagelreacties

Als de patiënt een graad 2-reactie van huid of nagel ontwikkelt, moet ondersteunende zorg worden ingesteld. Als er na 2 weken geen verbetering optreedt, moet dosisverlaging worden overwogen (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 \leq 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

Voor 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. 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 (10 mg) of methylprednisolon (40 mg) of gelijkwaardig	intraveneus	45 tot 60 minuten

* Vereist bij alle toedieningen.

‡ Vereist bij de eerste toediening (week 1, dag 1 en 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 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

Dosis 1.050 mg			
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	
Dosis 1.400 mg			
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) 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).

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 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 breed spectrum-uv A-/uv B-zonbescherming worden geadviseerd. Voor droge huidzones wordt een verzachtende crème zonder alcohol aanbevolen. 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 natriumdiet (zie rubriek 6.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar geneesmiddelinteracties 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 epitoom 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

De meest frequent waargenomen bijwerkingen van alle graden waren: 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 6 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die optraden bij patiënten die amivantamab 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 waargenomen tijdens klinische studies staan hieronder geordend naar frequentie categorie. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Tabel 6: Bijwerkingen bij patiënten die amivantamab kregen toegediend

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	Frequentie- categorie	Alle graden (%)	Graad 3-4 (%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Hypoalbuminemie ^a (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 oogvliezen ^d		1	0
Overige oogaandoeningen ^e		6	0
Keratitis	Soms	0,5	0
Uveïtis		0,3	0
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Interstitiële longziekte ^f	Vaak	3	0,5*
Maagdarmstelselaandoeningen			
Diarree	Zeer vaak	11	2*
Stomatitis ^g		24	0,5*
Nausea		23	0,5*
Constipatie		23	0
Braken		12	0,5*
Buikpijn ^h	Vaak	9	0,8*
Lever- en galaandoeningen			
Alanine-aminotransferase verhoogd	Zeer vaak	15	2
Asparaat-aminotransferase verhoogd		13	1
Bloed alkalische fosfatase verhoogd		12	0,5*
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Rash ⁱ	Zeer vaak	76	3*
Nageltoxiciteit ^j		47	2*
Droge huid ^k		19	0
Pruritus		18	0
Toxische epidermale necrolyse	Soms	0,3	0,3*
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen			
Myalgie	Zeer vaak	11	0,3*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Oedeem ^l	Zeer vaak	26	0,8*
Vermoeidheid ^m		26	0,8*

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
Infusiegerelateerde reactie	Zeer vaak	67	2
* Enkel graad 3-voorvallen			
a Hypoalbuminemie: bloedalbumine verlaagd, hypoalbuminemie			
b Duizeligheid: duizeligheid, duizeligheid bij inspanning, vertigo			
c Gezichtsvermogen afgenomen: gezichtsvermogen wazig, scherpzien gereduceerd, gezichtsvermogen afgenomen			
d Groei van de oogharen: groei van de oogharen, trichomegalie			
e Overige oogaandoeningen: blefaritis, conjunctivahyperemie, hoornvliesirritatie, droog oog, episcleritis, oogaandoening, oogpruritus, niet-infectieuze conjunctivitis, oculaire hyperemie			
f Interstitiële longziekte: interstitiële longziekte, pneumonitis			
g Stomatitis: aften, cheilitis, glossitis, lipulceratie, mondulceratie, slijmvliesontsteking, stomatitis			
h Buikpijn: abdominaal ongemak, buikpijn, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn, epigastrisch ongemak, gastro-intestinale pijn			
i Rash: acne, dermatitis, acneïforme dermatitis, erytheem, erythema multiforme, folliculitis, impetigo, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, perineale rash, periorale dermatitis, pustula, rash, rash erythemateus, rash vlekkelig, rash maculo-papulair, rash papulair, rash pruritus, pustuleuze rash, rash vesiculair, huidexfoliatie, huidlaesie			
j Nageltoxiciteit: ingroeiende nagel, nagelbedinfectie, nagelriemspleet, nagelafwijking, nagelgroeven, onychoclasia, onycholyse, paronychia			
k Droge huid: droge huid, eczeem, asteatotisch eczeem, huidkloven, xeroderma			
l Oedeem: oogoeedeem, ooglidoeedeem, gezichtsoedeem, gegeneraliseerd oedeem, gelokaliseerd oedeem, oedeem, oedeem perifeer, periorbitaal oedeem, periorbitale zwelling, perifere zwelling, zwelling van het aangezicht			
m Vermoeidheid: asthenie, vermoeidheid			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties traden op bij 67% van de met amivantamab behandelde 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).

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. Patiënten met een medische voorgeschiedenis van ILD, geneesmiddel-geïnduceerde ILD, bestralingspneumonitis waarvoor behandeling met een steroid nodig was, of enig bewijs van klinisch actieve ILD werden van de klinische studie uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Huid- en nagelreacties

Rash (waaronder acneïforme dermatitis), pruritus en droge huid kwamen voor bij 76% van de met amivantamab behandelde patiënten. 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. Nagel toxiciteit kwam voor bij met amivantamab behandelde patiënten. De meeste gevallen waren van graad 1 of 2, terwijl voorvallen van graad 3-nagel toxiciteit optraden bij 1,8% van de patiënten (zie rubriek 4.4).

Oogaandoeningen

Oogaandoeningen, waaronder keratitis (0,5%), kwamen voor bij 9% van de met amivantamab behandelde patiënten. Andere gemelde bijwerkingen zijn onder andere groei van de oogharen, gezichtsvermogen afgenomen en overige oogaandoeningen. Alle voorvallen waren van graad 1 of 2 (zie rubriek 4.4).

Andere 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 een klinische studie bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC behandeld met amivantamab, hadden 3 (0,9%) van de 347 evalueerbare patiënten een positieve uitslag van de test op antilichamen tegen amivantamab. Er was geen bewijs van een veranderde farmacokinetiek, werkzaamheid 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.

4.9 Overdosering

Er is geen maximale verdraagbare dosis vastgesteld in een klinische studie waarin patiënten tot maximaal 1.750 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-exon20-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 de oppervlakte 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

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)-performancestatus van 0 en 70% had een ECOG-performancestatus 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 7.

Tabel 7: 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)	
Mediaan ^c (95%-BI), maanden	12,5 (6,5; 16,1)
Patiënten met DOR ≥ 6 maanden	64%

BI = Betrouwbaarheidsinterval

^a Bevestigde respons

^b 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).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het oppervlak onder de concentratie-tijdcurve ($AUC_{1\text{ week}}$) van amivantamab neemt proportioneel toe over een dosisbereik van 350 tot 1.750 mg.

Na toediening van Rybrevant in de aanbevolen dosis en volgens het aanbevolen schema was de gemiddelde $AUC_{1\text{ week}}$ in serum na de vijfde dosis, na de wekelijkse toediening, met ongeveer een factor 2,9 verhoogd in vergelijking met na de eerste dosis.

De *steady state* van amivantamab werd bij 1.050 mg ongeveer na 2 maanden in de tweewekelijkse toedieningsperiode bereikt (bij de negende infusie), en de gemiddelde $AUC_{1\text{ week}}$ in serum was ongeveer 2,4 keer hoger bij *steady state* in vergelijking met de eerste dosis.

Distributie

Het geometrische gemiddelde (CV%) totale verdelingsvolume van amivantamab na toediening van de aanbevolen dosis Rybrevant, geschat op basis van populatiefarmacokinetische parameters, was 5,37 (21%) liter.

Eliminatie

De klaring van amivantamab is hoger bij lagere doses (< 350 mg) maar lineair met het klinische dosisbereik. Na toediening van de aanbevolen dosis Rybrevant als monotherapie werd de geometrische gemiddelde (CV%) lineaire klaring geschat op 225 (25%) ml/dag, gebaseerd op populatiefarmacokinetische modellering. De geometrische gemiddelde (CV%) terminale halfwaardetijd geassocieerd met de lineaire klaring, afgeleid op basis van populatiefarmacokinetische parameterschattingen, was 15,7 (26%) dagen.

Bijzondere populaties

Ouderen

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van amivantamab op basis van leeftijd (32-87 jaar).

Nierinsufficiëntie

Er werden geen klinisch betekenisvolle effecten waargenomen op de farmacokinetiek van amivantamab bij patiënten met lichte ($60 \leq \text{creatinineklaring [CrCl]} < 90$ ml/min) en matige ($29 \leq \text{CrCl} < 60$ ml/min) nierinsufficiëntie. Het effect van ernstige nierinsufficiëntie ($15 \leq \text{CrCl} < 29$ 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 leverinsufficiëntie ([totaalbilirubine \leq ULN en ASAT $>$ ULN] of [ULN $<$ totaalbilirubine \leq 1,5 x ULN]). Het effect van matige (totaalbilirubine 1,5 tot 3 maal ULN) en

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 hepatocyten-groefactor (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 (ofwel 1.050 mg voor patiënten < 80 kg ofwel 1.400 mg voor patiënten ≥ 80 kg) 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.
- 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.
- 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: 26 september 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://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**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

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 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.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van amivantamab verder te bevestigen voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd NSCLC met activerende insertiemutaties in het EGFR-exon20-gen, moet de houder van de handelsvergunning de resultaten indienen van studie 61186372NSC3001, een gerandomiseerde, <i>open-label</i> fase III-studie die een combinatietherapie van amivantamab en carboplatine-pemetrexed vergelijkt met carboplatine-pemetrexed, bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met activerende insertiemutaties in het EGFR-exon20-gen in de eerstelijnssetting.	31/03/2024

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rybrewant 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

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Rybrevent, 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 Rybrevent 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 Rybrevent en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Rybrevent?

Rybrevent 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?

Rybrevent 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’. Er zijn in dat gen andere stukjes bijgekomen; die heten exon 20-insertiemutaties.

Hoe werkt dit middel?

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

- EGFR; dat staat voor ‘epidermale-groefactor-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.

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 elke bijwerking meteen.

Daarna:

- Als u plotseling moeilijk kunt ademen, moet hoesten of koorts krijgt. Dit kan wijzen op een longontsteking.
- 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.
- 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 besluit 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.

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 is:

- 1.050 mg als u minder weegt dan 80 kg;
- 1.400 mg 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 uur.

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.

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 teveel 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.

- 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 ademen;
 - 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’.

Andere bijwerkingen

Zeg het meteen tegen uw arts of verpleegkundige 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;
- veel van het leverenzym ‘alanine-aminotransferase’ in het bloed, wat kan wijzen op problemen met uw lever;
- veel van het leverenzym ‘aspartaat-aminotransferase’ in het bloed, wat kan wijzen op problemen met uw lever;
- zich duizelig voelen;
- verhoogde hoeveelheid van het enzym ‘alkalische fosfatase’ in het bloed;
- spierpijn;
- weinig calcium (kalk) in het bloed.

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

- buikpijn

- weinig kalium in het bloed
- weinig magnesium in het bloed.

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://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 (ofwel 1.050 mg ofwel 1.400 mg) 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.
- 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.
- 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.