

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rybrevent 1 600 mg Injektionslösung

Rybrevent 2 240 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rybrevent 1 600 mg Injektionslösung

Ein ml der Injektionslösung enthält 160 mg Amivantamab.

Eine 10-ml-Durchstechflasche mit Injektionslösung enthält 1 600 mg Amivantamab.

Rybrevent 2 240 mg Injektionslösung

Ein ml der Injektionslösung enthält 160 mg Amivantamab.

Eine 14-ml-Durchstechflasche mit Injektionslösung enthält 2 240 mg Amivantamab.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Ein ml der Lösung enthält 0,6 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist farblos bis hellgelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rybrevent als subkutane Darreichungsform ist indiziert:

- in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen.
- als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR nach Versagen einer platinbasierten Therapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Vor Beginn einer Therapie mit Rybrevant als subkutane Darreichungsform muss der EGFR-Mutationsstatus in Tumorgewebe- oder Plasmaproben mit einer validierten Testmethode nachgewiesen werden. Wird in einer Plasmaprobe keine Mutation nachgewiesen, soll Tumorgewebe getestet werden, sofern es in ausreichender Menge und Qualität zur Verfügung steht, da ein Plasmatest möglicherweise falsch negative Ergebnisse liefert. Sobald der EGFR-Mutationsstatus bestimmt wurde, muss die Testung nicht wiederholt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Rybrevant als subkutane Darreichungsform soll von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Zugang zu angemessener medizinischer Ausrüstung und Unterstützung hat, um im Falle des Auftretens von verabreichungsbedingten Reaktionen handeln zu können.

Dosierung

Um das Risiko des Auftretens verabreichungsbedingter Reaktionen unter Rybrevant als subkutane Darreichungsform zu reduzieren, soll Prämedikation verabreicht werden (siehe „Dosisänderungen“ und „Empfohlene Begleitmedikation“ unten).

Die empfohlenen Dosierungen von Rybrevant als subkutane Darreichungsform in Kombination mit Lazertinib oder als Monotherapie sind in Tabelle 1, basierend auf dem Körpergewicht bei Behandlungsbeginn, angegeben.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung von Rybrevant als subkutane Darreichungsform

Körpergewicht bei Behandlungsbeginn*	Empfohlene Dosis	Dosierungsschema
Unter 80 kg	1 600 mg	- Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) ab Woche 1 bis 4 - Alle 2 Wochen, beginnend ab Woche 5
80 kg oder mehr	2 240 mg	- Wöchentlich (insgesamt 4 Dosen) ab Woche 1 bis 4 - Alle 2 Wochen, beginnend ab Woche 5

* Dosisanpassungen bei nachfolgenden Änderungen des Körpergewichts sind nicht erforderlich.

Bei Anwendung in Kombination mit Lazertinib wird empfohlen, Rybrevant als subkutane Darreichungsform zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Lazertinib anzuwenden, wenn es am selben Tag angewendet wird. Für Informationen zur empfohlenen Dosierung von Lazertinib siehe Abschnitt 4.2 der Lazertinib Fachinformation.

Dauer der Behandlung

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

Ausgelassene Dosis

Wenn eine Dosis Rybrevant als subkutane Darreichungsform in den Wochen 1 bis 4 ausgelassen wird, soll diese innerhalb von 24 Stunden nachgeholt werden. Wird eine Dosis Rybrevant als subkutane Darreichungsform ab Woche 5 ausgelassen, soll diese innerhalb von 7 Tagen nachgeholt werden.

Andernfalls soll die ausgelassene Dosis nicht verabreicht und die nächste Dosis nach dem üblichen Dosierungsschema angewendet werden.

Dosisänderungen

Bei Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 ist die Anwendung so lange zu unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 oder Ausgangszustand abklingt. Bei einer Unterbrechung von 7 Tagen oder weniger ist die Anwendung mit der bisherigen Dosis fortzusetzen. Dauert eine Unterbrechung länger als 7 Tage, wird empfohlen, mit einer reduzierten Dosis gemäß Tabelle 2 wieder zu beginnen. Siehe auch spezifische Dosisänderungen für spezifische Nebenwirkungen unter Tabelle 2.

Bei Anwendung in Kombination mit Lazertinib siehe Abschnitt 4.2 der Lazertinib Fachinformation für Informationen zu Dosisänderungen.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Dosis*	Dosis nach 1. Unterbrechung wegen Nebenwirkungen	Dosis nach 2. Unterbrechung wegen Nebenwirkungen	Dosis nach 3. Unterbrechung wegen Nebenwirkungen
1 600 mg	1 050 mg	700 mg	Rybrevant subkutan absetzen
2 240 mg	1 600 mg	1 050 mg	

* Dosis, bei der die Nebenwirkung aufgetreten ist.

Verabreichungsbedingte Reaktionen

Um das Risiko verabreichungsbedingter Reaktionen von Rybrevant als subkutane Darreichungsform zu reduzieren, soll Prämedikation verabreicht werden (siehe „Empfohlene Begleitmedikation“). Die Injektionen sollen bei den ersten Anzeichen verabreichungsbedingter Reaktionen unterbrochen werden. Zusätzliche unterstützende Arzneimittel (z. B. zusätzliche Glukokortikoide, Antihistaminika, Antipyretika und Antiemetika) sollen entsprechend der klinischen Indikation angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Grad 1–3 (leicht bis schwer): Nach Abklingen der Symptome sind die Injektionen von Rybrevant als subkutane Darreichungsform wieder aufzunehmen. Bei der nächsten Dosis soll Begleitmedikation angewendet werden, einschließlich Dexamethason (20 mg) oder Äquivalent (siehe Tabelle 3).
- Wiederholt Grad 3 oder Grad 4 (lebensbedrohlich): Rybrevant dauerhaft absetzen.

Venöse thromboembolische (VTE)-Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung mit Lazertinib

Bei Patienten, die Rybrevant als subkutane Darreichungsform in Kombination mit Lazertinib erhalten, soll zum Zeitpunkt des Therapiebeginns zur Vermeidung von VTE-Ereignissen eine prophylaktische Antikoagulation eingeleitet werden. Entsprechend der klinischen Leitlinien sollen Patienten prophylaktisch entweder ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) oder ein niedermolekulares Heparin (*low-molecular weight heparin*, LMWH) erhalten. Die Anwendung von Vitamin K-Antagonisten wird nicht empfohlen.

Bei VTE-Ereignissen im Zusammenhang mit klinischer Instabilität (z. B. respiratorische Insuffizienz oder kardiale Dysfunktion) soll die Behandlung mit beiden Arzneimitteln unterbrochen werden, bis der Patient klinisch stabil ist. Danach können beide Arzneimittel mit der gleichen Dosis wieder gestartet werden. Bei Wiederauftreten trotz angemessener Antikoagulation ist Rybrevant abzusetzen. Die Behandlung mit Lazertinib kann mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Haut- und Nagelreaktionen

Die Patienten sollen angewiesen werden, sich während und für 2 Monate nach der Rybrevant-Therapie nur eingeschränkt der Sonne auszusetzen. Für trockene Stellen wird eine alkoholfreie, feuchtigkeitsspendende Hautpflegecreme empfohlen. Für weitere Informationen zur Prophylaxe von Haut- und Nagelreaktionen siehe Abschnitt 4.4. Wenn der Patient eine Haut- oder Nagelreaktion

Grad 1–2 entwickelt, soll eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden; wenn nach 2 Wochen keine Besserung eintritt, soll bei persistierendem Hautausschlag Grad 2 eine Dosisreduktion erwogen werden (siehe Tabelle 2). Wenn der Patient eine Haut- oder Nagelreaktion Grad 3 entwickelt, soll eine unterstützende Behandlung eingeleitet und eine Unterbrechung der Anwendung von Rybrevant als subkutane Darreichungsform in Erwägung gezogen werden, bis die Nebenwirkung nachlässt. Sobald die Haut- oder Nagelreaktion auf $\leq$ Grad 2 abgeklungen ist, soll die Behandlung mit Rybrevant als subkutane Darreichungsform mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. Wenn der Patient Hautreaktionen Grad 4 entwickelt, muss Rybrevant dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Interstitielle Lungenerkrankung

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

Empfohlene Begleitmedikation

Vor der initialen Dosis (Woche 1, Tag 1) sollen Antihistaminika, Antipyretika und Glukokortikoide angewendet werden, um das Risiko für das Auftreten von verabreichungsbedingten Reaktionen zu reduzieren (siehe Tabelle 3). Bei den anschließenden Dosen ist die Gabe von Antihistaminika und Antipyretika erforderlich. Bei längerer Dosisunterbrechung sind auch Glukokortikoide erneut einzusetzen. Antiemetika sind nach Bedarf anzuwenden.

Tabelle 3: Dosierungsschema der Prämedikation

Prämedikation	Dosis	Art der Anwendung	Empfohlenes Dosierungsfenster vor der Anwendung von Rybrevant als subkutane Darreichungsform
Antihistaminikum*	Diphenhydramin (25 bis 50 mg) oder Äquivalent	intravenös	15 bis 30 Minuten
		oral	30 bis 60 Minuten
Antipyretikum*	Paracetamol/Acetaminophen (650 bis 1 000 mg) oder Äquivalent	intravenös	15 bis 30 Minuten
		oral	30 bis 60 Minuten
Glukokortikoid†	Dexamethason (20 mg) oder Äquivalent	intravenös	45 bis 60 Minuten
		oral	Mindestens 60 Minuten
Glukokortikoid‡	Dexamethason (10 mg) oder Äquivalent	intravenös	45 bis 60 Minuten
		oral	60 bis 90 Minuten

* Bei allen Dosen erforderlich.

† Erforderlich bei der ersten Dosis (Woche 1, Tag 1) oder bei der nächstfolgenden Dosis im Falle einer verabreichungsbedingten Reaktion.

‡ Optional bei den nachfolgenden Dosen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet des NSCLC keinen relevanten Einsatz von Amivantamab bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Art der Anwendung

Rybrevant Injektionslösung ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt.

Rybrevant als subkutane Darreichungsform ist nicht zur intravenösen Anwendung bestimmt und darf nur über subkutane Injektion in der angegebenen Dosierung angewendet werden. Siehe Abschnitt 6.6 für Anweisungen zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung.

Injizieren Sie das erforderliche Volumen von Rybrevant als subkutane Darreichungsform über einen Zeitraum von etwa 5 Minuten in das Subkutangewebe des Abdomens. Nicht an anderen Körperstellen anwenden, da hierzu keine Daten vorliegen.

Unterbrechen oder verlangsamen Sie die Injektion, wenn der Patient Schmerzen verspürt. Falls die Schmerzen durch Unterbrechung oder Verlangsamung der Injektion nicht gelindert werden, kann eine zweite Injektionsstelle auf der gegenüberliegenden Seite des Abdomens gewählt werden, um den Rest der Dosis zu injizieren.

Bei Injektion mit einem subkutanen Infusionsset ist darauf zu achten, dass die gesamte Dosis über das Infusionsset infundiert wird. Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) kann verwendet werden, um den Rest des Arzneimittels durch die Leitung zu spülen.

Nicht in Tätowierungen oder Narben oder in Bereiche injizieren, in denen die Haut gerötet, gequetscht, empfindlich, verhärtet oder verletzt ist sowie im Bereich von 5 cm um den Bauchnabel herum.

Die Injektionsstellen sollen bei aufeinanderfolgenden Injektionen gewechselt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Verabreichungsbedingte Reaktionen

Verabreichungsbedingte Reaktionen traten bei Patienten auf, die mit Rybrevant als subkutane Darreichungsform behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Vor der initialen Injektion (Woche 1, Tag 1) sollen Antihistaminika, Antipyretika und Glukokortikoide angewendet werden, um das Risiko für das Auftreten verabreichungsbedingter Reaktionen zu reduzieren. Bei den nachfolgenden Dosen sollen Antihistaminika und Antipyretika angewendet werden.

Die Patienten sollen in einer Umgebung mit angemessener medizinischer Ausrüstung und Unterstützung behandelt werden, um verabreichungsbedingte Reaktionen zu behandeln. Bei den ersten Anzeichen von verabreichungsbedingten Reaktionen jeglichen Schweregrades soll die Injektion unterbrochen werden, sofern diese noch nicht abgeschlossen ist, und es sollen Arzneimittel nach der Injektion entsprechend der klinischen Indikation angewendet werden. Nach Abklingen der Symptome soll die Injektion fortgesetzt werden. Bei verabreichungsbedingten Reaktionen Grad 4 oder wiederholt auftretenden verabreichungsbedingten Reaktionen Grad 3 soll Rybrevant dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Interstitielle Lungenerkrankung

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

Venöse thromboembolische (VTE) Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung mit Lazertinib

Bei Patienten, die Amivantamab in Kombination mit Lazertinib erhielten, wurden VTE-Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Ereignisse mit tödlichem Ausgang wurden bei der intravenösen Verabreichung von Amivantamab beobachtet.

Entsprechend der klinischen Leitlinien sollen Patienten prophylaktisch entweder ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) oder ein niedermolekulares Heparin (*low molecular weight heparin*, LMWH) erhalten. Die Anwendung von Vitamin K-Antagonisten wird nicht empfohlen.

Anzeichen und Symptome von VTE-Ereignissen sollen überwacht werden. Patienten mit VTE-Ereignissen sollen entsprechend der klinischen Indikation mittels Antikoagulation behandelt werden. Bei VTE-Ereignissen im Zusammenhang mit klinischer Instabilität soll die Behandlung unterbrochen

werden, bis der Patient klinisch stabil ist. Danach können beide Arzneimittel mit der gleichen Dosis wieder gestartet werden.

Bei Wiederauftreten trotz angemessener Antikoagulation ist Rybrevant abzusetzen. Die Behandlung mit Lazertinib kann mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Haut- und Nagelreaktionen

Ausschlag (einschließlich Dermatitis akneiform), Juckreiz und trockene Haut traten bei Patienten, die mit Amivantamab behandelt wurden, auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen angewiesen werden, sich während und für 2 Monate nach der Rybrevant-Therapie nur eingeschränkt der Sonne auszusetzen. Schutzkleidung und die Verwendung von UVA/UVB-Breitband-Sonnenschutzmitteln sind empfehlenswert. Für trockene Stellen wird eine alkoholfreie, feuchtigkeitsspendende Hautpflegecreme empfohlen. Ein prophylaktischer Ansatz zur Prävention von Ausschlag soll in Betracht gezogen werden. Dies beinhaltet eine prophylaktische Therapie mit einem oralen Antibiotikum (z. B. 100 mg Doxycyclin oder Minocyclin, zweimal täglich) ab Tag 1 für die ersten 12 Wochen der Behandlung und nach Abschluss der oralen Antibiotikatherapie eine topische antibiotische Lotion (z. B. Clindamycin 1 %) auf der Kopfhaut für die darauffolgenden 9 Monate der Behandlung. Zudem soll die Anwendung einer nicht-komedogenen Hautfeuchtigkeitscreme im Gesicht und am ganzen Körper (außer der Kopfhaut) und Chlorhexidin-Lösung zum Waschen von Händen und Füßen ab Tag 1 für die ersten 12 Monate der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Es wird empfohlen, zum Zeitpunkt der ersten Dosis Rezepte für topische und/oder orale Antibiotika und topische Kortikosteroide bereit zu halten, um Verzögerungen bei der reaktiven Behandlung zu minimieren, falls trotz prophylaktischer Behandlung Ausschlag auftritt. Wenn Hautreaktionen auftreten, sollen topische Kortikosteroide und topische und/oder orale Antibiotika angewendet werden. Bei Nebenwirkungen Grad 3 oder Grad 2, die schlecht toleriert werden, sollen auch systemische Antibiotika und orale Steroide angewendet werden. Patienten mit schwerem Ausschlag, der ein atypisches Aussehen oder eine atypische Verteilung aufweist oder bei dem innerhalb von 2 Wochen keine Besserung eintritt, sollen umgehend an einen Dermatologen überwiesen werden. Je nach Schweregrad soll die Dosis von Rybrevant reduziert, unterbrochen oder Rybrevant dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Augenerkrankungen

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

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“ (siehe Abschnitt 6.6).

Polysorbatgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 0,6 mg Polysorbat 80 pro ml entsprechend 6 mg pro 10-ml-Durchstechflasche oder 8,4 mg pro 14-ml-Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Impfstoffe

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des SicherheitsprofilsRybrevant als Monotherapie

In klinischen Studien zu Rybrevant als intravenöse Darreichungsform als Monotherapie (N = 380) waren die häufigsten Nebenwirkungen, unabhängig vom Schweregrad, Ausschlag (76 %), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRRs) (67 %), Nageltoxizität (47 %), Hypoalbuminämie (31 %), Ödeme (26 %), Ermüdung/Fatigue (26 %), Stomatitis (24 %), Übelkeit (23 %) und Obstipation (23 %). Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen gehörten ILD (1,3 %), IRRs (1,1 %) und Ausschlag (1,1 %). Bei drei Prozent der Patienten wurde Rybrevant aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, waren IRRs (1,1 %), ILD (0,5 %) und Nageltoxizität (0,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Nebenwirkungen bei Patienten, die Rybrevant als Monotherapie erhielten.

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

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

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitskategorien sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 4: Nebenwirkungen bei Patienten, die Rybrevant als Monotherapie erhielten (N = 380)

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeits- kategorie	Alle Grade (%)	Grad 3–4 (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypoalbuminämie* (siehe Abschnitt 5.1)	Sehr häufig	31	2 [†]
Appetit vermindert		16	0,5 [†]
Hypokalzämie		10	0,3 [†]
Hypokaliämie	Häufig	9	2
Hypomagnesiämie		8	0

Tabelle 4: Nebenwirkungen bei Patienten, die Rybrevant als Monotherapie erhielten
(N = 380)

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeits- kategorie	Alle Grade (%)	Grad 3–4 (%)
Erkrankungen des Nervensystems			
Schwindelgefühl*	Sehr häufig	13	0,3 [†]
Augenerkrankungen			
Sehverschlechterung*	Häufig	3	0
Wimpernwachstum*		1	0
sonstige Augenerkrankungen*		6	0
Keratitis	Gelegentlich	0,5	0
Uveitis		0,3	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
interstitielle Lungenerkrankung*	Häufig	3	0,5 [†]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhö	Sehr häufig	11	2 [†]
Stomatitis*		24	0,5 [†]
Übelkeit		23	0,5 [†]
Obstipation		23	0
Erbrechen		12	0,5 [†]
Abdominalschmerz*	Häufig	9	0,8 [†]
Hämorrhoiden		3,7	0
Leber- und Gallenerkrankungen			
Alaninaminotransferase erhöht	Sehr häufig	15	2
Aspartataminotransferase erhöht		13	1
alkalische Phosphatase im Blut erhöht		12	0,5 [†]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Ausschlag*	Sehr häufig	76	3 [†]
Nageltoxizität*		47	2 [†]
trockene Haut*		19	0
Pruritus		18	0
toxische epidermale Nekrolyse	Gelegentlich	0,3	0,3 [†]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Myalgie	Sehr häufig	11	0,3 [†]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ödem*	Sehr häufig	26	0,8 [†]
Ermüdung/Fatigue*		26	0,8 [†]
Fieber		11	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Sehr häufig	67	2

* Zusammengefasste Begriffe

† Nur Grad-3-Nebenwirkungen

Rybrevant in Kombination mit Lazertinib

Insgesamt stimmte das Sicherheitsprofil von Rybrevant als subkutane Darreichungsform mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Rybrevant als intravenöse Darreichungsform überein, wobei bei der subkutanen Darreichungsform im Vergleich zur intravenösen Darreichungsform eine geringere Inzidenz von verabreichungsbedingten Reaktionen und VTE-Ereignissen beobachtet wurde.

In klinischen Studien zu Rybrevent (entweder als intravenöse oder subkutane Darreichungsform) in Kombination mit Lazertinib (N = 752) waren die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 % der Patienten), unabhängig vom Schweregrad, Ausschlag (87 %), Nageltoxizität (67 %), Hypoalbuminämie (48 %), Hepatotoxizität (43 %), Stomatitis (43 %), Ödeme (42 %), Ermüdung/Fatigue (35 %), Parästhesie (29 %), Obstipation (26 %), Diarrhö (26 %), trockene Haut (25 %), verminderter Appetit (24 %), Übelkeit (24 %) und Pruritus (23 %).

Klinisch relevante Unterschiede zwischen der intravenösen und der subkutanen Darreichungsform wurden bei der Anwendung in Kombination mit Lazertinib in Bezug auf verabreichungsbedingte Reaktionen (63 % bei intravenöser gegenüber 14 % bei subkutaner Anwendung) und VTE-Ereignissen (37 % bei intravenöser gegenüber 11 % bei subkutaner Anwendung) beobachtet.

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 14 % der Patienten berichtet, die Rybrevent als subkutane Darreichungsform in Kombination mit Lazertinib erhielten, darunter ILD (4,2 %), VTE-Ereignisse (2,7 %), Hepatotoxizität (2,1 %) und Ermüdung/Fatigue (1,5 %). Sieben Prozent der Patienten setzten die Behandlung mit Rybrevent als subkutane Darreichungsform aufgrund von Nebenwirkungen ab. Bei Patienten, die mit Rybrevent als subkutane Darreichungsform in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden, waren die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 1 % der Patienten), unabhängig vom Schweregrad, die zum Absetzen von Rybrevent als subkutane Darreichungsform führten, ILD (3,6 %) und Ausschlag (1,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Rybrevent (entweder als intravenöse oder subkutane Darreichungsform) in Kombination mit Lazertinib sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Die nachstehenden Sicherheitsdaten geben die Exposition gegenüber Rybrevent (entweder als intravenöse oder subkutane Darreichungsform) in Kombination mit Lazertinib bei 752 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC an, darunter 421 Patienten in der MARIPOSA-Studie, 125 Patienten in den Kohorten 1 und 6 der PALOMA-2-Studie und 206 Patienten im subkutanen Arm der PALOMA-3-Studie. Die Patienten erhielten Rybrevent (entweder als intravenöse oder subkutane Darreichungsform) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Eintreten inakzeptabler Toxizität. Die mediane Dauer der Behandlung mit Amivantamab betrug insgesamt bei der intravenösen und bei der subkutanen Darreichungsform 9,9 Monate (Spanne: 0,1 bis 31,4 Monate). Bei der subkutanen Darreichungsform betrug die mediane Behandlungsdauer 5,7 Monate (Spanne: 0,1 bis 13,2 Monate), wohingegen die mediane Behandlungsdauer bei der intravenösen Darreichungsform 18,5 Monate betrug (Spanne: 0,2 bis 31,4 Monate).

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

Tabelle 5: Nebenwirkungen von Rybrevent (entweder als subkutane oder intravenöse Darreichungsform) in Kombination mit Lazertinib (N = 752)

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeits- kategorie	Alle Grade (%)	Grad 3–4 (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypoalbuminämie*	Sehr häufig	48	4,5
Appetit vermindert		24	0,8
Hypokalzämie		19	1,2
Hypokaliämie		13	2,7
Hypomagnesiämie	Häufig	6	0

FACHINFORMATION

Johnson&Johnson

Rybrevant® 1 600 mg Injektionslösung

Rybrevant® 2 240 mg Injektionslösung

Tabelle 5: Nebenwirkungen von Rybrevant (entweder als subkutane oder intravenöse Darreichungsform) in Kombination mit Lazertinib (N = 752)

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeits- kategorie	Alle Grade (%)	Grad 3–4 (%)
Erkrankungen des Nervensystems			
Parästhesie*, ^a	Sehr häufig	29	1,3
Schwindelgefühl*		12	0
Augenerkrankungen			
Sonstige Augenerkrankungen*	Sehr häufig	19	0,5
Sehverschlechterung*	Häufig	3,6	0
Keratitis		1,7	0,3
Wimpernwachstum*		1,7	0
Gefäßerkrankungen			
Venöse Thromboembolie			
Amivantamab intravenös*, ^b	Sehr häufig	37	11
Amivantamab subkutan*, ^c	Sehr häufig	11	0,9
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Interstitielle Lungenerkrankung*	Häufig	3,6	1,7
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Stomatitis*	Sehr häufig	43	2,0
Obstipation		26	0
Diarrhö		26	1,7
Übelkeit		24	0,8
Erbrechen		15	0,5
Abdominalschmerz*		10	0,1
Hämorrhoiden	Häufig	8	0,1
Leber- und Gallenerkrankungen			
Hepatotoxizität*	Sehr häufig	43	7
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Ausschlag*	Sehr häufig	87	23
Nageltoxizität*		67	8
Trockene Haut*		25	0,7
Pruritus		23	0,3
Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom	Häufig	3,9	0,1
Urtikaria		1,6	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Myalgie	Sehr häufig	15	0,5
Muskelspasmen		13	0,4
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ödem*	Sehr häufig	42	2,7
Ermüdung/Fatigue*		35	3,5
Fieber		11	0
Reaktionen an der Injektionsstelle*, ^{c, d}	Häufig	8	0

Tabelle 5: Nebenwirkungen von Rybrevant (entweder als subkutane oder intravenöse Darreichungsform) in Kombination mit Lazertinib (N = 752)

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeits- kategorie	Alle Grade (%)	Grad 3–4 (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion/Verabreichungsbedingte Reaktionen			
Amivantamab intravenös ^{b, e}	Sehr häufig	63	6
Amivantamab subkutan ^{c, f}	Sehr häufig	14	0,3

* Zusammengefasste Begriffe.

^a Gilt nur für Lazertinib.^b Häufigkeit basiert nur auf der Studie zur intravenösen Anwendung von Amivantamab (MARIPOSA [N = 421]).^c Häufigkeit basiert nur auf den Studien zur subkutanen Anwendung von Amivantamab (PALOMA-2, Kohorten 1 und 6 [N = 125] und PALOMA-3, subkutaner Arm [N = 206]).^d Reaktionen an der Injektionsstelle sind lokale Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit der subkutanen Anwendung.^e Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion sind systemische Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit der intravenösen Infusion von Amivantamab.^f Verabreichungsbedingte Reaktionen sind systemische Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit der subkutanen Anwendung von Amivantamab.

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Verabreichungsbedingte Reaktionen

Insgesamt traten verabreichungsbedingte Reaktionen bei 14 % der Patienten auf, die mit Rybrevant als subkutane Darreichungsform in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden. In der PALOMA-3-Studie wurden verabreichungsbedingte Reaktionen bei 13 % der Patienten berichtet, die mit Rybrevant als subkutane Darreichungsform in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden, im Vergleich zu 66 % bei der Behandlung mit Rybrevant als intravenöse Darreichungsform in Kombination mit Lazertinib. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen von verabreichungsbedingten Reaktionen gehören Dyspnoe, Flush, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Beschwerden im Brustkorb. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten verabreichungsbedingten Reaktionen betrug 2,1 Stunden (Spanne: 0,0 bis 176,5 Stunden). Die meisten verabreichungsbedingten Reaktionen (98 %) waren vom Schweregrad 1 oder 2.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Insgesamt traten Reaktionen an der Injektionsstelle bei 8 % der Patienten auf, die mit Rybrevant als subkutane Darreichungsform in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden. Alle Reaktionen an der Injektionsstelle waren vom Schweregrad 1 oder 2. Das häufigste Symptom der Reaktionen an der Injektionsstelle war Erythem.

Interstitielle Lungenerkrankung

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) oder ILD-ähnliche Nebenwirkungen wurden sowohl bei der Anwendung von Amivantamab als auch bei anderen EGFR-Inhibitoren berichtet. Bei 3,6 % der Patienten, die mit Rybrevant (entweder als intravenöse oder subkutane Darreichungsform) in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden, wurde ILD berichtet, darunter waren 2 Fälle (0,3 %) mit tödlichem Ausgang. Patienten mit einer anamnestisch bekannten ILD, einschließlich arzneistoffinduzierter ILD oder Strahlenpneumonitis, wurden von der PALOMA-2 und PALOMA-3-Studie ausgeschlossen.

Venöse thromboembolische (VTE) Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung mit Lazertinib

VTE-Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE), wurden bei 11 % der Patienten berichtet, die in der PALOMA-2- und PALOMA-3-Studie Rybrevant als subkutane Darreichungsform in Kombination mit Lazertinib erhielten. In den meisten Fällen handelte es sich um Ereignisse Grad 1 oder 2, wobei Ereignisse Grad 3 bei 3 Patienten (0,9 %) auftraten. Darüber hinaus wendeten 269 (81 %) dieser 331 Patienten, die Rybrevant als subkutane Darreichungsform erhielten, innerhalb der ersten vier Monate der Studienbehandlung prophylaktisch Antikoagulanzen – entweder ein direktes orales Antikoagulans oder ein niedermolekulares Heparin – an. In der PALOMA-3-Studie betrug die Inzidenz von VTE-Ereignissen 9 % bei Patienten, die mit Rybrevant als subkutane Darreichungsform in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden, im Vergleich zu 13 % bei Patienten, die mit Rybrevant als intravenöse Darreichungsform in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden, wobei die Raten der prophylaktischen Anwendung von Antikoagulanzen in beiden Behandlungsarmen ähnlich waren (80 % im subkutanen Arm gegenüber 81 % im intravenösen Arm). Bei Patienten, die keine prophylaktische Antikoagulation erhielten, lag die Gesamtinzidenz von VTE-Ereignissen bei 17 % der mit der subkutanen Rybrevant-Darreichungsform in Kombination mit Lazertinib behandelten Patienten, wobei alle VTE-Ereignisse als Grad 1–2 und schwerwiegende VTE-Ereignisse bei 4,8 % dieser Patienten berichtet wurden; im Vergleich dazu lag die Gesamtinzidenz von VTE-Ereignissen bei 23 % der mit der intravenösen Rybrevant-Darreichungsform in Kombination mit Lazertinib behandelten Patienten, wobei VTE-Ereignisse von Grad 3 bei 10 % und schwerwiegende VTE-Ereignisse bei 8 % dieser Patienten berichtet wurden.

Haut- und Nagelreaktionen

Ausschlag (einschließlich Dermatitis akneiform), Juckreiz und trockene Haut traten bei Patienten auf, die mit Rybrevant (entweder als intravenöse oder subkutane Darreichungsform) in Kombination mit Lazertinib behandelt wurden. Ausschlag trat bei 87 % der Patienten auf und führte bei 0,7 % der Patienten zum Absetzen der Behandlung mit Rybrevant. In den meisten Fällen handelte es sich um Reaktionen Grad 1 oder 2, wobei Reaktionen Grad 3 und 4 bei 23 % bzw. 0,1 % der Patienten auftraten.

Augenerkrankungen

Augenerkrankungen, einschließlich Keratitis (1,7 %), traten bei Patienten auf, die mit Rybrevant (entweder als intravenöse oder subkutane Darreichungsform) behandelt wurden. Zu den weiteren berichteten Nebenwirkungen gehörten Wimpernwachstum, Sehverschlechterung und sonstige Augenerkrankungen.

*Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten*

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-

Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen zur Überdosierung von Rybrevant als subkutane Darreichungsform vor und es gibt kein bekanntes, spezifisches Antidot bei Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung soll die Behandlung mit Rybrevant abgebrochen werden. Der Patient soll auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden. Adäquate allgemein supportive Maßnahmen sollen umgehend eingeleitet werden, bis die klinische Toxizität nachgelassen oder sich vollständig zurückgebildet hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Rybrevant als subkutane Darreichungsform enthält rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20). rHuPH20 wirkt lokal und vorübergehend, um Hyaluronan ((HA), ein natürlich vorkommendes Glykoaminoglykan, das überall im Körper zu finden ist) in der extrazellulären Matrix des subkutanen Gewebes abzubauen, indem es die Verknüpfung zwischen den beiden Zuckern (N-Acetylglucosamin und Glucuronsäure), aus denen HA besteht, spaltet.

Wirkmechanismus

Amivantamab ist ein vollhumaner, auf IgG1 basierender bispezifischer EGFR-MET-Antikörper mit niedrigem Fucoseanteil, der Immunzell-gerichtete Aktivität aufweist und gegen Tumore mit aktivierenden EGFR-Mutationen, wie Exon-19-Deletionen, Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen und Exon-20-Insertionsmutationen, gerichtet ist. Amivantamab bindet an die extrazellulären Domänen von EGFR und MET.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach der ersten vollständigen Dosis von Rybrevant als subkutane Darreichungsform sanken die mittleren EGFR- und MET-Konzentrationen im Serum erheblich und blieben bei allen untersuchten Dosierungen während der gesamten Behandlungsdauer supprimiert.

Albumin

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

Klinische Erfahrungen mit Rybrevant als subkutane Darreichungsform

Die Wirksamkeit von Rybrevant als subkutane Darreichungsform bei Patienten mit EGFR-mutiertem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC basiert auf dem Erreichen einer nicht-unterlegenen PK-Exposition gegenüber intravenösem Amivantamab in der Nicht-Unterlegenheitsstudie PALOMA-3 (siehe Abschnitt 5.2). Die Studie zeigte Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Wirksamkeit von subkutan gegenüber intravenös injiziertem Amivantamab in Kombination mit Lazertinib bei Patienten mit EGFR-mutiertem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, deren Krankheit während oder nach einer Behandlung mit Osimertinib und platinbasierter Chemotherapie fortgeschritten ist.

Klinische Erfahrungen mit Rybrevant als intravenöse Darreichungsform*Zuvor unbehandeltes NSCLC mit EGFR Exon-19-Deletionen oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen (MARIPOSA)*

NSC3003 (MARIPOSA) ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rybrevant als intravenöse Darreichungsform in Kombination mit Lazertinib im Vergleich zur Osimertinib-Monotherapie bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit EGFR-mutiertem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die nicht für eine kurative Therapie geeignet sind. Die Patientenproben mussten eine der beiden common EGFR-Mutationen aufweisen (Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation), die durch lokale Tests festgestellt wurden. Die Tumorgewebeproben (94 %) und/oder Plasmaproben (6 %) aller Patienten wurden lokal getestet, um den EGFR-Exon-19-Deletions- und/oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutationsstatus zu bestimmen; dabei kam bei 65 % der Patienten eine Polymerase-Kettenreaktion (*polymerase chain reaction*, PCR) und bei 35 % ein *Next Generation Sequencing* (NGS) zum Einsatz.

Insgesamt wurden 1 074 Patienten zu der Behandlung mit Rybrevant als intravenöse Darreichungsform in Kombination mit Lazertinib, der Osimertinib-Monotherapie oder der Lazertinib-Monotherapie, jeweils bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität, randomisiert (2:2:1). Rybrevant als intravenöse Darreichungsform wurde intravenös in der Dosierung 1 050 mg (bei Patienten < 80 kg) oder 1 400 mg (bei Patienten ≥ 80 kg) einmal wöchentlich, jeweils über 4 Wochen und danach ab Woche 5 alle 2 Wochen angewendet. Lazertinib wurde in der Dosierung 240 mg oral einmal täglich angewendet. Osimertinib wurde in der Dosierung 80 mg oral einmal täglich angewendet. Die Randomisierung wurde nach EGFR-Mutationstyp (Exon-19-Deletion oder Exon-21-L858R-Substitutionsmutation), ethnischer Abstammung (asiatisch oder nicht-asiatisch) und Hirnmetastasen in der Anamnese (ja oder nein) stratifiziert.

Die demografischen Kennzahlen und die krankheitsbezogenen Parameter waren bei Baseline in allen Behandlungsarmen ausgewogen. Das mediane Alter betrug 63 (Spanne: 25–88) Jahre, wobei 45 % der Patienten ≥ 65 Jahre alt waren; 62 % waren weiblich, 59 % asiatischer und 38 % kaukasischer Abstammung. Der Performance-Status der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) bei Baseline betrug 0 (34 %) oder 1 (66 %); 69 % hatten nie geraucht, 41 % hatten in der Vorgeschichte Hirnmetastasen und 90 % hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Krebs im Stadium IV. Im Hinblick auf den EGFR-Mutationsstatus lagen bei 60 % Exon-19-Deletionen und bei 40 % Exon-21-L858R-Substitutionsmutationen vor.

Rybrevant als intravenöse Darreichungsform in Kombination mit Lazertinib zeigte in der BICR-Beurteilung (*blinded independent central review*) eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (*progression free survival*, PFS).

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 31 Monaten basierend auf einer Interimsanalyse betrug die Hazard Ratio (HR) des Gesamtüberlebens (*overall survival*, OS) 0,77 (95 % KI: 0,61, 0,96;

p = 0,0185). Dies war unter Berücksichtigung eines 2-seitigen Signifikanzniveaus von 0,00001 statistisch nicht signifikant.

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der MARIPOSA-Studie

	Rybrevant als intravenöse Darreichungsform + Lazertinib (n = 429)	Osimertinib (n = 429)
Progressionsfreies Überleben (PFS)^a		
Anzahl der Ereignisse	192 (45 %)	252 (59 %)
Median, Monate (95 % KI)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
Hazard Ratio (95 % KI); p-Wert	0,70 (0,58; 0,85); p = 0,0002	
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl der Ereignisse	142 (33 %)	177 (41 %)
Median, Monate (95 % KI)	NA (NA; NA)	37,3 (32,5; NA)
Hazard Ratio (95 % KI); p-Wert ^b	0,77 (0,61; 0,96); p = 0,0185	
Objektive Ansprechrate (ORR)^{a, c}		
ORR, % (95 % KI)	80 % (76 %; 84 %)	77 % (72 %; 81 %)
Dauer des Ansprechens (DOR)^{a, c}		
Median, Monate (95 % KI)	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

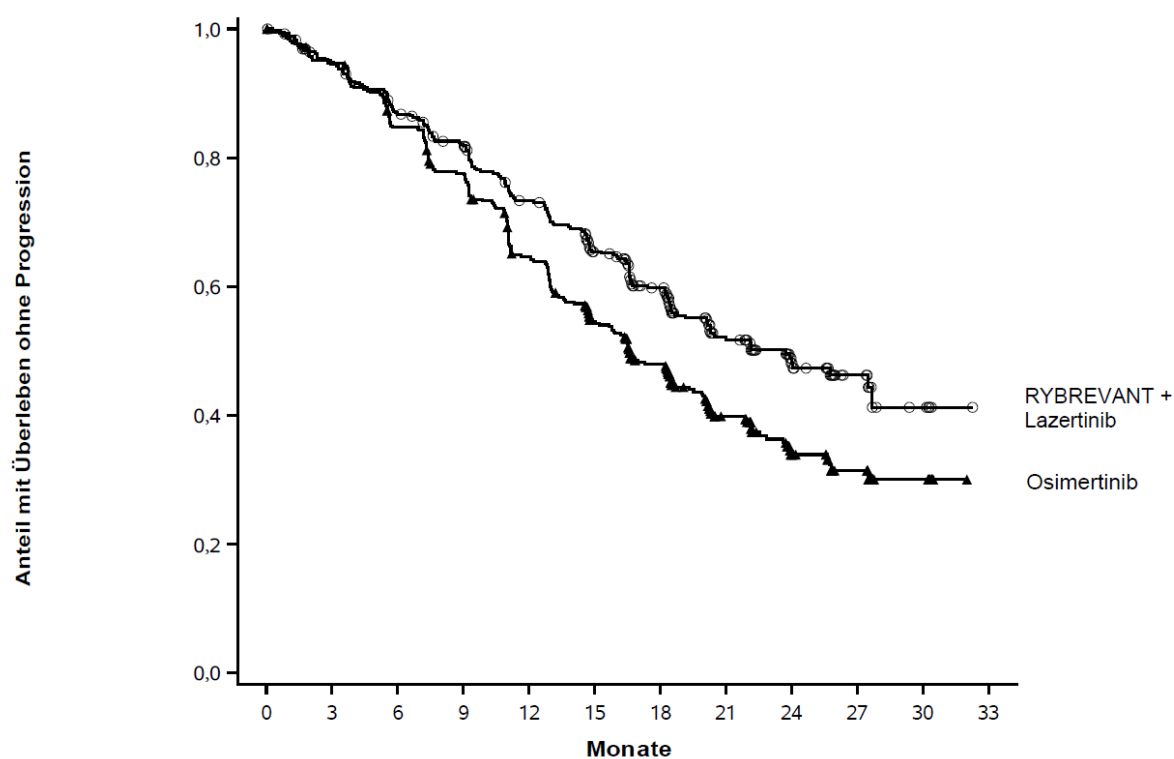
BICR = verblindete unabhängige zentrale Überprüfung; KI = Konfidenzintervall; NA = nicht abschätzbar.

Die PFS-Ergebnisse stammen aus dem Daten-Cut-off 11. August 2023, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,0 Monaten. Die Ergebnisse für OS, DOR (*Duration of Response*, Dauer des Ansprechens) und ORR (*Objective Response Rate*, Objektive Ansprechrates) stammen aus dem Daten-Cut-off 13. Mai 2024, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,3 Monaten.

^a BICR nach RECIST v1.1.

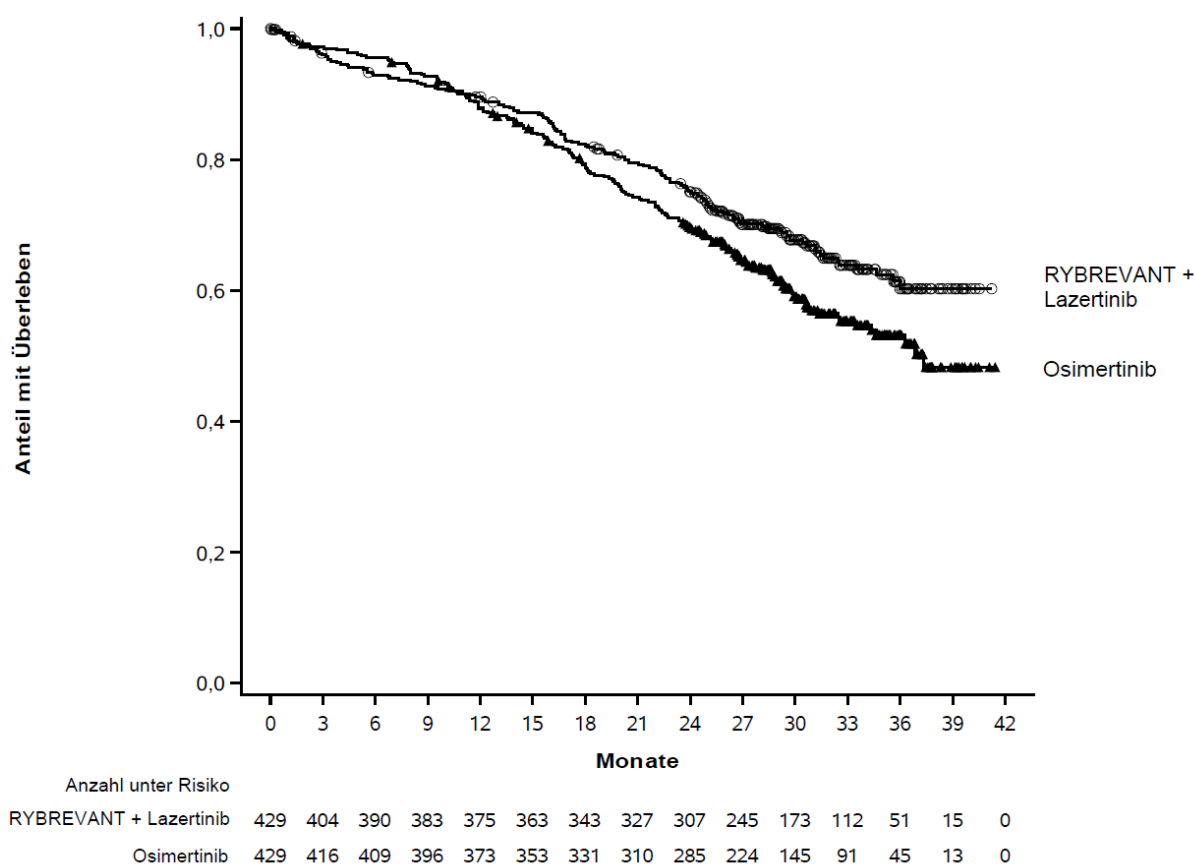
^b Der p-Wert wird mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,00001 verglichen. Daher sind die Ergebnisse für OS zum Zeitpunkt der letzten Zwischenanalyse statistisch nicht signifikant.

^c Basierend auf bestätigten Respondern.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des PFS bei zuvor unbehandelten NSCLC-Patienten nach BICR -Beurteilung

Anzahl unter Risiko												
RyBREVANT + Lazertinib	429	391	357	332	291	244	194	106	60	33	8	0
Osimertinib	429	404	358	325	266	205	160	90	48	28	10	0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des OS bei zuvor unbehandelten NSCLC-Patienten



Die intrakranielle ORR und DOR mittels BICR waren vorab festgelegte Endpunkte in MARIPOSA. In der Subgruppe von Patienten mit intrakraniellen Läsionen bei Baseline wurde für die Kombination von Rybrevant als intravenöse Darreichungsform und Lazertinib eine vergleichbare intrakranielle ORR wie die der Kontrollgruppe gezeigt. Von allen Patienten in der MARIPOSA-Studie lagen serielle Gehirn-MRT gemäß Prüfplan vor, um das intrakranielle Ansprechen und die Dauer des Ansprechens zu beurteilen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Intrakranielle ORR und DOR nach BICR-Beurteilung bei Patienten mit intrakraniellen Läsionen bei Baseline - MARIPOSA

	Rybrevant als intravenöse Darreichungsform + Lazertinib (n = 180)	Osimertinib (n = 186)
Beurteilung des Ansprechens intrakranieller Tumoren		
Intrakranielle ORR (CR + PR), % (95 % KI)	77 % (70 %; 83 %)	77 % (70 %; 82 %)
Komplette Remission	63 %	59 %
Intrakranielle DOR		
Anzahl der Responder	139	144
Median, Monate (95 % KI)	NA (21,4; NA)	24,4 (22,1; 31,2)

KI = Konfidenzintervall

NA = nicht abschätzbar

Die Ergebnisse für die intrakranielle ORR und DOR stammen aus dem Daten-Cut-off 13. Mai 2024, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,3 Monaten.

Zuvor behandeltes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit Exon-20-Insertionsmutationen (CHRYSLIS)

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

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

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus CHRYSLIS

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

KI = Konfidenzintervall

^a Bestätigtes Ansprechen

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

^c Basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung

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

Immunogenität

Antikörper gegen den Wirkstoff (*anti-drug antibodies*, ADA) wurden nach der Behandlung mit Rybrewant als subkutane Darreichungsform gelegentlich nachgewiesen. Es wurden keine Hinweise auf einen Einfluss von ADA auf die Pharmakokinetik (PK), Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet. Von den 389 Studienteilnehmern, die Rybrewant als subkutane Darreichungsform als Monotherapie oder als Teil einer Kombinationstherapie erhielten, wurden 37 Studienteilnehmer (10 %) positiv auf behandlungsbedingte Antikörper gegen rHuPH20 getestet. Die bei diesen Studienteilnehmern beobachtete Immunogenität gegen rHuPH20 hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amivantamab.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Anwendung beträgt in der Populations-PK-Analyse das geometrische Mittel (%CV) der Bioverfügbarkeit von Amivantamab 66,6 % (14,9 %) mit einer medianen Zeit bis zum Erreichen des Maximalspiegels von 3 Tagen, basierend auf den individuellen Amivantamab-PK-Parameterschätzungen bei Studienteilnehmern, die eine subkutane Dosis erhielten.

Beim subkutanen Dosierungsschema alle 2 Wochen betrug das geometrische Mittel (%CV) der maximalen Talspiegel von Amivantamab nach der 4. wöchentlichen Dosis 335 $\mu\text{g/ml}$ (32,7 %). Die mittlere $\text{AUC}_{1 \text{ Woche}}$ stieg von der ersten Dosis bis zu Zyklus 2, Tag 1 um das 3,5-Fache an. Der maximale Talspiegel von Amivantamab nach subkutaner Anwendung als Monotherapie und in Kombination mit Lazertinib wird typischerweise am Ende der wöchentlichen Dosierung (Zyklus 2, Tag 1) beobachtet. Die Steady-State-Konzentration von Amivantamab wird etwa in Woche 13 erreicht. Das geometrische Mittel (%CV) des Steady-State-Talspiegels von Amivantamab in Zyklus 4, Tag 1 betrug 206 $\mu\text{g/ml}$ (39,1 %).

In Tabelle 9 sind die beobachteten geometrischen Mittelwerte (%CV) der maximalen Talspiegel (Zyklus 2, Tag 1 C_{Tal}) und der Fläche unter der Konzentrationszeitkurve in Zyklus 2 ($\text{AUC}_{\text{Tag 1-15}}$) nach den empfohlenen Dosen von subkutan und intravenös angewendetem Amivantamab bei Patienten mit NSCLC aufgeführt. Diese PK-Endpunkte bildeten die Grundlage für den Nachweis der Nichtunterlegenheit, der die Gleichwertigkeit von der intravenösen und der subkutanen Anwendung unterstützt.

Tabelle 9: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Serumparameter von Amivantamab bei Patienten mit NSCLC (PALOMA-3-Studie)

Parameter	Rybrevent als subkutane Darreichungsform 1 600 mg (2 240 mg bei einem Körpergewicht ≥ 80 kg)	Rybrevent als intravenöse Darreichungsform 1 050 mg (1 400 mg bei einem Körpergewicht ≥ 80 kg)
	Geometrisches Mittel (%CV)	
Zyklus 2, Tag 1 C _{Tal} (µg/ml)	335 (32,7 %)	293 (31,7 %)
Zyklus 2 AUC _(Tag 1–15) (µg/ml)	135 861 (30,7 %)	131 704 (24,0 %)

Verteilung

Auf Grundlage der individuellen Amivantamab-PK-Parameterschätzungen bei Studienteilnehmern, die die subkutane Dosierung erhielten, beträgt in der Populations-PK-Analyse das geometrische Mittel (%CV) des Gesamtverteilungsvolumens für subkutan angewendetes Amivantamab 5,69 l (23,8 %).

Elimination

Auf Grundlage der individuellen Amivantamab-PK-Parameterschätzungen bei Studienteilnehmern, die die subkutane Dosierung erhielten, beträgt in der Populations-PK-Analyse die geschätzte geometrische mittlere (%CV) lineare Clearance (CL) und die damit verbundene terminale Halbwertszeit 0,224 l/Tag (26,0 %) bzw. 18,8 Tage (34,3 %).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Amivantamab bezogen auf das Alter (21–88 Jahre) festgestellt.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter ($60 \leq \text{Kreatinin-Clearance [creatinine clearance, CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$), mittelschwerer ($29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) oder schwerer ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/min}$) Nierenfunktionsstörung wurde keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Amivantamab beobachtet. Die Daten von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind begrenzt ($n = 1$), es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass bei diesen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist. Die Auswirkung einer terminalen Niereninsuffizienz ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) auf die Pharmakokinetik von Amivantamab ist nicht bekannt.

Leberfunktionsstörung

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

Bei leichter [(Gesamtbilirubin $\leq \text{ULN}$ (*upper limit of normal*, oberer Normbereich) und $\text{AST} > \text{ULN}$) oder ($\text{ULN} < \text{Gesamtbilirubin} \leq 1,5 \times \text{ULN}$)] oder mittelschwerer ($1,5 \times \text{ULN} < \text{Gesamtbilirubin} \leq 3 \times \text{ULN}$ und beliebiger AST-Spiegel) Leberfunktionsstörung wurde keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Amivantamab beobachtet. Die Daten von Patienten mit

mittelschwerer Leberfunktionsstörung sind begrenzt (n = 1), es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass bei diesen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist. Die Auswirkung einer schweren (Gesamtbilirubin > 3 x ULN) Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Amivantamab ist nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

Die PK von Amivantamab wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Kanzerogenität und Mutagenität

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

Reproduktionstoxikologie

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20)

Natriumedetat (Ph.Eur.)

Essigsäure 99 %

Methionin

Polysorbat 80 (E 433)

Natriumacetat-Trihydrat

Saccharose

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

18 Monate

Vorbereitete Spritze

Die chemische und physikalische Stabilität wurde bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und anschließend bis zu 24 Stunden bei 15 °C bis 30 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Art der Vorbereitung der Dosis schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Lagerungsbedingungen nach Vorbereitung der Spritze, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Glas vom Typ 1 mit einem Elastomerverschluss und einer Aluminiumdichtung mit Flip-off-Kappe, die 1 600 mg Amivantamab enthält. Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

14 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Glas vom Typ 1 mit einem Elastomerverschluss und einer Aluminiumdichtung mit Flip-off-Kappe, die 2 240 mg Amivantamab enthält. Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rybrevent als subkutane Darreichungsform ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und gebrauchsfertig.

Bereiten Sie die Injektionslösung unter Anwendung aseptischer Techniken wie folgt vor:

Vorbereitung

- Bestimmen Sie die erforderliche Dosis und die entsprechende Durchstechflasche Rybrevent als subkutane Darreichungsform, die Sie benötigen, basierend auf dem Ausgangsgewicht des Patienten (siehe Abschnitt 4.2).
- Patienten < 80 kg erhalten 1 600 mg und Patienten ≥ 80 kg erhalten 2 240 mg, jeweils wöchentlich ab Woche 1 bis 4 und dann alle 2 Wochen, beginnend ab Woche 5.

- Nehmen Sie die entsprechende Durchstechflasche mit Rybrevant als subkutane Darreichungsform aus der Kühlung (2 °C bis 8 °C).
- Prüfen Sie visuell, ob die Rybrevant-Lösung farblos bis hellgelb ist. Nicht verwenden, wenn undurchsichtige Partikel, Verfärbungen oder andere Fremdpartikel vorhanden sind.
- Lassen Sie Rybrevant als subkutane Darreichungsform mindestens 15 Minuten lang Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) annehmen. Erwärmen Sie Rybrevant als subkutane Darreichungsform nicht auf andere Weise. Nicht schütteln.
- Ziehen Sie das erforderliche Injektionsvolumen von Rybrevant als subkutane Darreichungsform mit einer Transferkanüle aus der Durchstechflasche in eine Spritze geeigneter Größe auf. Kleinere Spritzen erfordern weniger Kraftaufwand bei der Vorbereitung und Injektion.
- Rybrevant als subkutane Darreichungsform ist mit Injektionskanülen aus rostfreiem Stahl, Spritzen aus Polypropylen und Polycarbonat sowie subkutanen Infusionssets aus Polyethylen, Polyurethan und Polyvinylchlorid kompatibel. Bei Bedarf kann auch eine Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) zum Spülen eines Infusionssets verwendet werden.
- Ersetzen Sie die Transferkanüle durch die entsprechenden Hilfsmittel für den Transport oder die Injektion. Es wird empfohlen, eine Kanüle der Größe 21G bis 23G oder ein Infusionsset zu verwenden, um die Anwendung zu erleichtern.

Lagerung der vorbereiteten Spritze

Die vorbereitete Spritze soll sofort verwendet werden. Ist eine sofortige Injektion nicht möglich, kann die vorbereitete Spritze bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C gekühlt und anschließend bis zu 24 Stunden bei einer Raumtemperatur von 15 °C bis 30 °C gelagert werden. Die vorbereitete Spritze soll verworfen werden, wenn sie länger als 24 Stunden gekühlt oder länger als 24 Stunden bei Raumtemperatur gelagert wurde. Bei Lagerung im Kühlschrank muss die Lösung vor der Injektion auf Raumtemperatur gebracht werden.

Entsorgung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1594/002
EU/1/21/1594/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Dezember 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. September 2023

Johnson&Johnson

Rybrevant® 1 600 mg Injektionslösung

Rybrevant® 2 240 mg Injektionslösung

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig