

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Rybrevent®

amivantamabe

solução para diluição para infusão

APRESENTAÇÃO

Solução para diluição para infusão de 50 mg/mL de amivantamabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 7 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém 350 mg de amivantamabe em 7 mL de solução.

Excipientes: histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, sacarose, polissorbato 80, levometionina, edetato dissódico di-hidratado e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Rybrevent® é indicado:

- em combinação com carboplatina e pemetrexede, para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com um tipo de câncer denominado câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). É usado quando o câncer está avançado (já se espalhou pelo corpo) e possui certas alterações (mutações de inserção no éxon 20) em um gene chamado EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico).
- em combinação com carboplatina e pemetrexede, para o tratamento de pacientes adultos com um tipo de câncer denominado câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). É usado quando o câncer está avançado (já se espalhou pelo corpo) e possui certas alterações (mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21) em um gene chamado EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico), quando a doença progrediu durante ou após o tratamento com um inibidor de tirosina quinase (EGFR TKI) de terceira geração.

- como monoterapia para o tratamento de pacientes já tratados com câncer de pulmão de não pequenas células. É usado quando o câncer já está avançado e possui certas alterações (mutações de inserção no éxon 20) no gene EGFR.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O amivantamabe é um anticorpo, que é um tipo de proteína, que foi desenhado para reconhecer e atacar alvos específicos do corpo. O alvo do amivantamabe são duas proteínas encontradas nas células do câncer:

- receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), e

- fator de transição mesenquimal-epitelial (MET).

Rybrewant[®] funciona atacando essas proteínas. Isto pode ajudar a retardar ou impedir o crescimento do seu câncer de pulmão. Também pode ajudar a reduzir o tamanho do tumor.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Rybrewant[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a amivantamabe ou a qualquer um dos componentes da formulação.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Reações Relacionadas à Infusão

Rybrewant[®] pode causar reações relacionadas à infusão (RRI); os sinais e sintomas da RRI incluem falta de ar (dispneia), rubor, febre, calafrios, náuseas, desconforto no peito, queda de pressão arterial (hipotensão) e vômitos. O tempo médio para o início de uma RRI é de aproximadamente 1 hora.

Rybrewant[®] com carboplatina e pemetrexede em pacientes previamente tratados

Rybrewant[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede pode causar reações relacionadas à infusão. Com base na população de segurança (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”), reações relacionadas à infusão ocorreram em 59% dos pacientes tratados com **Rybrewant[®]** em combinação com carboplatina e pemetrexede, incluindo reações adversas de Grau 3 (5,4%). A incidência de modificações na infusão devido a RRI foi de 52% e 5,4% dos pacientes descontinuaram permanentemente **Rybrewant[®]**.

Rybrewant[®] com carboplatina e pemetrexede em pacientes não tratados anteriormente

Rybrewant[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede pode causar reações relacionadas à infusão. Com base na população de segurança (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”), reações relacionadas à infusão ocorreram em 50% dos pacientes tratados com **Rybrewant[®]** em combinação com carboplatina

e pemetrexede, incluindo reações adversas de Grau 3 (3,2%). A incidência de modificações na infusão devido a RRI foi de 46% e 2,8% dos pacientes descontinuaram permanentemente **Rybrevent**[®] devido à RRI .

Rybrevent[®] como agente único

Com base na população de segurança (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”) a RRI ocorreu em 66% dos pacientes tratados com **Rybrevent**[®] como agente único. Entre os pacientes que receberam tratamento na Semana 1, Dia 1, 65% apresentaram RRI, enquanto a incidência de RRI foi de 3,4% com a infusão do Dia 2, 0,4% com a infusão da Semana 2 e cumulativamente 1,1% com infusões subsequentes. Das RRI reportadas, 97% foram de Grau 1-2, 2,2% foram de Grau 3 e 0,4% foram de Grau 4. O tempo mediano até ao início foi de 1 hora (intervalo de 0,1 a 18 horas) após o início da perfusão. A incidência de modificações na infusão devido a RRI foi de 62% e 1,3% dos pacientes descontinuaram permanentemente **Rybrevent**[®] devido a RRI.

Pré-medique com anti-histamínicos, antipiréticos e glicocorticoides e faça a infusão de **Rybrevent**[®] conforme recomendado (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”). Administre **Rybrevent**[®] por via periférica na Semana 1 e na Semana 2 (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

Monitore os pacientes para quaisquer sinais e sintomas de reações relacionadas à infusão durante a infusão de **Rybrevent**[®] em um ambiente onde medicamentos e equipamentos de ressuscitação cardiopulmonar estejam disponíveis. Interrompa a infusão se houver suspeita de RRI. Reduza a taxa de infusão ou descontinue definitivamente **Rybrevent**[®] com base na gravidade (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

Doença Pulmonar Intersticial/Pneumonite

Rybrevent[®] pode causar doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite.

Rybrevent[®] com carboplatina e pemetrexede em pacientes previamente tratados

Com base na população de segurança (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”), DPI/pneumonite de Grau 3 ocorreu em 0,8% dos pacientes tratados com **Rybrevent**[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede, todos os pacientes necessitaram de descontinuação permanente.

Rybrevent[®] com carboplatina e pemetrexede em pacientes não tratados anteriormente

Com base na população de segurança (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”), DPI/pneumonite de Grau 3 ocorreu em 2,6% dos pacientes tratados com **Rybrevent**[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede, todos os pacientes necessitaram de descontinuação permanente.

Rybrevent[®] como agente único

Com base na população de segurança (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”), DPI/pneumonite ocorreu em 3,3% dos pacientes tratados com **Rybrevent**[®] como agente único, com 0,7% dos pacientes apresentando DPI/pneumonite de Grau 3. Três pacientes (1%) descontinuaram permanentemente

Rybrevent[®] devido a DPI/pneumonite.

Monitore os pacientes para novos ou agravamento dos sintomas indicativos de DPI/pneumonite (por exemplo, falta de ar (dispneia), tosse, febre). Suspenda imediatamente o **Rybrevent[®]** em pacientes com suspeita de DPI/pneumonite e descontinúe permanentemente se DPI/pneumonite for confirmada (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

Reações Dermatológicas

Rybrevent[®] pode causar erupção na pele (incluindo dermatite acneiforme), prurido e pele seca.

Rybrevent[®] com carboplatina e pemetrexede em pacientes previamente tratados

Rybrevent[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede pode causar reações adversas dermatológicas. Com base na população de segurança (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”), ocorreu erupção cutânea em 72% dos pacientes tratados com **Rybrevent[®]** em combinação com carboplatina e pemetrexede, incluindo reações adversas de Grau 3 (11%). Em 8% dos pacientes ocorreu erupção cutânea que levou a reduções de dose, 3% descontinuaram permanentemente **Rybrevent[®]** e 3,1% descontinuaram pemetrexede.

Rybrevent[®] com carboplatina e pemetrexede em pacientes não tratados anteriormente

Rybrevent[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede pode causar reações adversas dermatológicas. Com base na população de segurança (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”), ocorreu erupção cutânea em 89% dos pacientes tratados com **Rybrevent[®]** em combinação com carboplatina e pemetrexede, incluindo reações adversas de Grau 3 (19%). Em 19% dos pacientes ocorreu erupção cutânea que levou a reduções de dose, 2,5% descontinuaram permanentemente **Rybrevent[®]** e 3,1% descontinuaram pemetrexede.

Rybrevent[®] como agente único

Com base na população de segurança (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”) ocorreu erupção cutânea em 74% dos pacientes tratados com **Rybrevent[®]** como agente único, incluindo erupção cutânea de Grau 3 em 3,3% dos pacientes. O tempo médio até ao início da erupção cutânea foi de 14 dias (intervalo: 1 a 276 dias). Em 5% dos pacientes ocorreu erupção cutânea que levou à redução da dose, e **Rybrevent[®]** foi descontinuado permanentemente devido a erupção cutânea em 0,7% dos pacientes (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”).

A necrólise epidérmica tóxica (NET) ocorreu em um paciente (0,3%) tratado com **Rybrevent[®]**.

Instrua os pacientes a limitar a exposição ao sol durante e por 2 meses após o tratamento com **Rybrevent[®]**. Aconselhe os pacientes a usar roupas de proteção e usar protetor solar de amplo espectro UVA/UVB. O creme emoliente sem álcool é recomendado para pele seca.

Deve-se considerar uma abordagem profilática para a prevenção de erupção cutânea. Se ocorrerem reações cutâneas, inicie corticosteroides tópicos e antibióticos tópicos e/ou orais. Para reações de Grau 3, adicione esteroides orais e

considere uma consulta dermatológica. Encaminhar prontamente os pacientes que apresentam erupção cutânea grave, aparência ou distribuição atípica ou ausência de melhora em 2 semanas a um dermatologista. Pausar, reduzir a dose ou descontinuar permanentemente **Rybrevent**[®] com base na gravidade (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

Toxicidade Ocular

Rybrevent[®] pode causar toxicidade ocular, incluindo ceratite, sintomas de olho seco, vermelhidão conjuntival, visão turva, alteração na acuidade visual, prurido ocular e inflamação da úvea. Encaminhar prontamente os pacientes com sintomas oculares novos ou piores a um oftalmologista. Interrompa, reduza a dose ou descontinue permanentemente **Rybrevent**[®] com base na gravidade (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

Rybrevent[®] com carboplatina e pemetrexede em pacientes previamente tratados

Com base na população de segurança (“vide Reações Adversas”), **Rybrevent**[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede pode causar toxicidade ocular, incluindo inflamação nas palpebras, olho seco, vermelhidão ocular, visão turva e prurido ocular. Todos os eventos foram de Grau 1-2.

Rybrevent[®] com carboplatina e pemetrexede em pacientes não tratados anteriormente

Com base na população de segurança (vide “Reações Adversas”), toxicidade ocular ocorreu em 16% dos pacientes tratados com **Rybrevent**[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede. Todos os eventos foram de Grau 1-2.

Rybrevent[®] como agente único

Com base na população de segurança (vide “Reações Adversas”), ceratite ocorreu em 0,7% e uveíte ocorreu em 0,3% dos pacientes tratados com **Rybrevent**[®]. Todos os eventos foram de Grau 1-2.

Toxicidade embriofetal

Com base em seu mecanismo de ação e achados em modelos animais, **Rybrevent**[®] pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. A administração de outras moléculas inibidoras de EGFR a animais grávidas resultou em um aumento da incidência de comprometimento do desenvolvimento embriofetal, embriofetalidade e aborto. Aconselhe as mulheres com potencial reprodutivo do risco potencial para o feto. Aconselhe as pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar anticoncepcionais eficazes durante o tratamento e por 3 meses após a última dose de **Rybrevent**[®] (vide “Gravidez e Lactação”).

Crianças e adolescentes

Rybrevent[®] não deve ser administrado em crianças ou jovens com menos de 18 anos de idade, pois não se sabe qual será o seu efeito nestas pessoas.

Outros medicamentos e Rybrevant®

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver tomando, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos de venda sem prescrição e fitoterápicos.

Capacidade de dirigir e operar máquinas

Se você se sentir cansado ou tiver tonturas após tomar **Rybrevant®**, não dirija nem opere máquinas.

Gravidez e lactação

Resumo do Risco

Com base no mecanismo de ação e achados em modelos animais, **Rybrevant®** pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Não há dados disponíveis sobre o uso de **Rybrevant®** em mulheres grávidas ou dados de animais para avaliar o risco de **Rybrevant®** na gravidez. O bloqueio ou degradação de EGFR em modelos animais resultou no comprometimento do desenvolvimento embrionário, incluindo efeitos no desenvolvimento placentário, pulmonar, cardíaco, cutâneo e neural. A ausência de sinalização de EGFR ou MET resultou em embriofetividade, malformações e morte pós-natal em animais (vide “Dados”). Avise as mulheres grávidas sobre o risco potencial para o feto.

Dados

Dados Animais

Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos do amivantamabe na reprodução e no desenvolvimento fetal; no entanto, com base em seu mecanismo de ação, **Rybrevant®** pode causar danos fetais ou anomalias de desenvolvimento. Em camundongos, o EGFR é criticamente importante nos processos reprodutivos e de desenvolvimento, incluindo implantação de blastocisto, desenvolvimento placentário e sobrevivência e desenvolvimento embrionário/pós-natal. A redução ou eliminação da sinalização de EGFR embrionário ou materno pode prevenir a implantação, pode causar perda embrionária durante vários estágios da gestação (por meio de efeitos no desenvolvimento da placenta) e pode causar anomalias de desenvolvimento e morte precoce em fetos sobreviventes. Resultados de desenvolvimento adversos foram observados em vários órgãos em embriões/neonatos de camundongos com interrupção da sinalização de EGFR.

Da mesma forma, a supressão de MET ou seu ligante HGF foi embrionariamente letal devido a graves defeitos no desenvolvimento da placenta e os fetos exibiram defeitos no desenvolvimento muscular em vários órgãos. Sabe-se que a IgG1 humana atravessa a placenta; portanto, o amivantamabe tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Resumo do Risco

Não existem dados sobre a presença de amivantamabe no leite humano, efeitos na criança amamentada ou na produção de leite. Devido ao potencial de reações adversas graves de **Rybrevent**[®] em crianças amamentadas, aconselhe as mulheres a não amamentar durante o tratamento com **Rybrevent**[®] e por 3 meses após a última dose.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Contraceção

Devido ao risco de que **Rybrevent**[®] pode provocar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas, oriente as pacientes com potencial reprodutivo de utilizar uma contraceção eficaz durante o tratamento e por 3 meses após a última dose de **Rybrevent**[®]. Pacientes do sexo masculino devem usar contraceção eficaz (p. ex. preservativo) e não devem doar ou armazenar sêmen durante o tratamento e por 3 meses após a última dose de **Rybrevent**[®].

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

CONTÉM: açúcar.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Armazenar em geladeira de 2°C a 8°C. Não congelar. Manter na embalagem original até o final do uso para proteger da luz.

A validade do **Rybrevent**[®] é de 36 meses.

Após diluição:

Como as soluções de amivantamabe não contêm conservantes, salvo se o método de abertura/diluição prevenir o risco de contaminação microbiana, o produto deve ser usado imediatamente. As soluções diluídas deverão ser administradas dentro do período de 10 horas (incluindo o tempo de infusão) em temperatura de 15°C a 25°C e em iluminação ambiente.

Aspecto físico

A solução para diluição para infusão é incolor a amarela pálida e livre de conservantes.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma alteração no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se você pode usá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Rybrevent[®] pode ser administrado a você:

- como o primeiro medicamento que você recebe para o seu câncer em combinação com quimioterapia;
- em combinação com quimioterapia depois de falha da terapia incluindo osimertinibe (um inibidor de tirosina quinase (EGFR TKI) de terceira geração) ou
- depois que a quimioterapia parar de fazer efeito contra o seu câncer.

O seu médico irá determinar a sua dose de **Rybrevent[®]**. A dose de **Rybrevent[®]** dependerá do seu peso corporal no início da terapia.

A dose recomendada de **Rybrevent[®]** em monoterapia (sozinho) é:

- 1050 mg se você pesar menos de 80 Kg.
- 1400 mg se pesar mais ou igual a 80 Kg.

Rybrevent[®] em monoterapia (sozinho) é fornecido a cada 2 semanas da seguinte forma:

- uma vez por semana durante as primeiras 4 semanas;
- depois, uma vez a cada 2 semanas, começando na Semana 5, desde que você esteja obtendo benefícios com o tratamento.

A dose recomendada de **Rybrevent[®]** com a quimioterapia é:

- 1400 mg nas primeiras 4 doses e 1750 mg nas doses subsequentes se você pesar menos de 80 kg.
- 1750 mg nas primeiras 4 doses e 2100 mg nas doses subsequentes se você pesar mais ou igual a 80 kg.

Rybrevent[®] é fornecido a cada 3 semanas da seguinte forma:

- uma vez por semana durante as primeiras 4 semanas
- depois, uma vez a cada 3 semanas, começando na Semana 7, desde que você esteja se beneficiando do tratamento.

Na primeira semana, o seu médico irá administrar a dose de **Rybrevent[®]** dividida em dois dias.

Rybrewant® será administrado por um médico ou enfermeiro. O medicamento é administrado gota a gota numa veia (infusão intravenosa) ao longo de várias horas.

Medicamentos administrados durante o tratamento com Rybrewant®

Antes de cada infusão de **Rybrewant®**, serão administrados medicamentos que ajudarão a diminuir a possibilidade de reações relacionadas à infusão. Isso pode incluir:

- medicamentos para uma reação alérgica (anti-histamínicos);
- medicamentos para inflamação (corticosteróides);
- medicamentos para febre (como paracetamol).

Você também poderá receber medicamentos adicionais com base em quaisquer sintomas que possa sentir.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

É muito importante que você compareça a todas as consultas para receber a aplicação do medicamento. Caso você perca alguma, marque outra consulta o quanto antes.

Se você tiver qualquer questão adicional sobre como este medicamento deve ser usado, fale com seu médico ou enfermeiro.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As seguintes reações adversas são discutidas nas outras seções desta bula:

- Reações Relacionadas à Infusão (vide “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”)
- Doença Pulmonar Intersticial/Pneumonite (vide “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”)
- Reações Adversas Dermatológicas (vide “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”)
- Toxicidade Ocular (vide “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”)

Experiência dos Estudos Clínicos

Como os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas dos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede

A população de segurança agrupada descrita em “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?” refletem a exposição ao **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede em 281 pacientes em dois estudos:

- MARIPOSA-2 em 130 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, previamente tratado, com mutações de deleção no éxon 19 do EGFR ou de substituição L858R no éxon 21, cuja doença progrediu durante ou após o tratamento com osimertinibe.
- PAPILLON em 151 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, não tratado previamente, com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR.

Os pacientes receberam **Rybrevant®** por via intravenosa na dose de 1400 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, depois a cada 3 semanas com uma dose de 1750 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) começando na Semana 7 até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, em combinação com carboplatina na área sob a curva AUC 5 uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas, e pemetrexede na dose de 500 mg/m² uma vez a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre os 281 pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede, 65% foram expostos por 6 meses ou mais e 24% foram expostos por mais de um ano. Na população de segurança, as reações adversas mais comuns (≥ 20%) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, reação relacionada à infusão, fadiga, náusea, estomatite, constipação, edema, diminuição do apetite, dor muscular, vômito e COVID-19, diarreia. As anormalidades laboratoriais Grau 3 a 4 mais comuns (≥ 2%) foram diminuição de neutrófilos, diminuição de leucócitos, diminuição de plaquetas, diminuição de hemoglobina, diminuição de potássio, diminuição de sódio, aumento da alanina aminotransferase, aumento gama-glutamil transferase diminuição do magnésio e diminuição da albumina.

Rybrevant® como agente único

Os dados em “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?” também refletem a exposição ao **Rybrevant®** como agente único no estudo CHRYSALIS em 302 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático. Os pacientes receberam **Rybrevant®** na dose de 1050 mg (para peso corporal basal do paciente < 80 kg) ou 1400 mg (para peso corporal basal do paciente ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, depois a cada 2 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre 302 pacientes que receberam **Rybrevant®** como agente único, 36% foram expostos por 6 meses ou mais e 12% foram expostos por mais de um ano. Na população de

segurança, as reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram erupção cutânea, reação relacionada à infusão, inflamação nas unhas, dor musculoesquelética, dispneia, náusea, inchaço (edema), tosse, fadiga, estomatite, constipação, vômito e prurido. As anormalidades laboratoriais Grau 3 a 4 mais comuns ($\geq 2\%$) foram aumento da gama glutamil transferase, diminuição do sódio, diminuição do potássio e aumento da fosfatase alcalina.

Tratamento de Primeira Linha de Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC) com Mutações de Inserção no Éxon 20 do EGFR

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição ao **Rybrevent**[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede na dose recomendada no estudo PAPILLON em 151 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR. Entre pacientes que receberam **Rybrevent**[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede, a exposição média foi de 9,7 meses (faixa: 0,0 a 26,9 meses). Em pacientes que receberam apenas carboplatina e pemetrexede, a exposição média foi de 6,7 meses (faixa 0,0 a 25,3 meses).

A idade média foi de 61 anos (faixa: 27 a 86 anos); 56% eram do sexo feminino; 64% eram asiáticos, 32% eram caucasianos, 1,3% eram negros ou afro americanos e a raça não foi reportada em 1,3% dos pacientes; 89% não eram hispânicos ou latinos; 86% apresentavam peso corporal basal < 80 kg.

Reações adversas graves ocorreram em 37,1% dos pacientes que receberam **Rybrevent**[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede. As reações adversas graves em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram erupção cutânea, pneumonia, doença pulmonar intersticial (DPI), embolismo pulmonar, vômito e COVID-19. Reações adversas fatais ocorreram em 7 pacientes (4,6%) devido a pneumonia, acidente vascular cerebral, parada cardiorrespiratória, COVID-19, sepse e morte não especificada.

Descontinuação permanente de **Rybrevent**[®] devido a uma reação adversa ocorreu em 11% dos pacientes. As reações adversas que resultaram em descontinuação permanente de **Rybrevent**[®] em $\geq 1\%$ dos pacientes foram erupção cutânea e doença intersticial pulmonar (DPI).

Interrupções de dose de **Rybrevent**[®] devido a uma reação adversa ocorreram em 64% dos pacientes. As reações relacionadas à infusão (RRI) que demandaram interrupções da infusão ocorreram em 38% dos pacientes. As reações adversas que demandaram interrupção da dose em $\geq 5\%$ dos pacientes incluíram, erupção cutânea e toxicidade nas unhas.

Reduções de dose de **Rybrevent**[®] devido a uma reação adversa ocorreram em 36% dos pacientes. As reações adversas que demandaram reduções de dose em $\geq 5\%$ dos pacientes incluíram erupção cutânea e toxicidade nas unhas.

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, estomatite, reações relacionadas à infusão, fadiga, edema, constipação, diminuição do apetite, náusea, COVID-19, diarreia e vômito. As

anormalidades laboratoriais de Grau 3 a 4 mais comuns ($\geq 2\%$) foram diminuição de albumina, aumento de alanina aminotransferase, aumento de gama glutamil transferase, diminuição de sódio, diminuição de potássio, diminuição do magnésio e diminuição de células brancas, hemoglobina, neutrófilos, plaquetas e linfócitos.

Na Tabela 1 estão resumidas as reações adversas no estudo PAPILLON.

Tabela 1: Reações adversas ($\geq 10\%$) em pacientes com CPNPC metastático com mutações de inserção no éxon 20 que receberam Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede no estudo PAPILLON				
Reação adversa¹	Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede (N=151)		carboplatina e pemetrexede (N=155)	
	Todos os Graus (%)	Grau 3-4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3-4 (%)
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos				
Erupção cutânea ²	90,1	19,2	19	0
Toxicidade nas unhas ²	62	7	3,2	0
Pele seca ²	17	0	6	0
Distúrbios gerais e condições no local da administração				
Reação relacionada à infusão	42	1,3	1,3	0
Edema ²	40,4	1,3	19	0
Fadiga ²	42	6	45	3,9
Febre (pirexia) ²	17	0	6	0
Distúrbios gastrointestinais				
Estomatite ²	43	4	11	0
Constipação	40	0	30,3	0,7
Náusea	36,4	0,7	42	0
Vômito	21,2	3,3	19	0,7
Diarreia	21	3,3	13	1,3
Hemorroidas	12	1,3	1,3	0
Dor abdominal ²	11	0,7	8,4	0
Distúrbios de metabolismo e nutrição				
Diminuição do apetite	36	2,6	28	1,3
Infecções e infestações				
COVID-19	24	2	14	0,6
Pneumonia ²	13	5	6	1,9
Distúrbios vasculares				
Hemorragia ²	18	0,7	11	1,9
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Tosse ²	17	0	16	0
Falta de ar (dispneia) ²	11	1,3	16	3,2
Investigações				
Perda de peso	14	0,7	8	0
Distúrbios do sistema nervoso				
Tontura ²	11	0	12	0
Distúrbios psiquiátricos				
Insônia	11	0	13	0

¹ Reações adversas foram classificadas usando CTCAE versão 5.0

² Termo agrupado

As reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam **Rybrevant**[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede incluíram embolismo pulmonar, trombose venosa profunda, úlcera de pele, conjuntivite e doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite.

Na Tabela 2 estão resumidas as anormalidades laboratoriais no estudo PAPILLON.

Tabela 2: Anormalidades laboratoriais selecionadas ($\geq 20\%$) que pioraram desde o início em pacientes com CPNPC metastático com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR que receberam Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede no estudo PAPILLON

Anormalidade laboratorial ¹	Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede ²		carboplatina em combinação com pemetrexede ³	
	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Química				
Diminuição de albumina	87	7	34	1
Aumento de aspartato aminotransferase	60	1	61	1
Aumento de alanina aminotransferase	57	4	54	1
Diminuição de sódio	55	7	39	4
Aumento de fosfatase alcalina	51	1	28	0
Diminuição de potássio	44	11	17	1
Diminuição de magnésio	39	2	30	1
Aumento de gama glutamil transferase	38	4	43	4
Diminuição de cálcio (corrigida)	27	1	18	1
Hematologia				
Diminuição de células brancas	89	17	76	10
Diminuição de hemoglobina	79	11	85	13
Diminuição de neutrófilos	76	36	61	23
Diminuição de plaquetas	70	10	54	12
Diminuição de linfócitos	61	11	49	13

¹ Reações adversas foram classificadas usando CTCAE versão 5.0

² O denominador utilizado para calcular a taxa variou de 113 a 150 com base no número de pacientes com valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

³ O denominador utilizado para calcular a taxa variou de 119 a 154 com base no número de pacientes com valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC) com Mutações de Deleção no Éxon 19 ou de Substituição L858R no Éxon 21 do EGFR Tratado Previamente

Os dados de segurança descritos abaixo refletem que a exposição ao **Rybrevant®** em combinação com a carboplatina e pemetrexede foi avaliada no estudo MARIPOSA- 2. Os pacientes elegíveis tinham CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de deleção no éxon 19 do EGFR ou de substituição L858R no éxon 21 com doença progressiva durante ou após o tratamento com osimertinibe.

Pacientes com metástases intracranianas assintomáticas ou previamente tratadas e estáveis foram elegíveis. Os pacientes receberam **Rybrevant®**, por via intravenosa 1400 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, e então a cada 3 semanas com uma dose de 1750 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) a partir da Semana 7 até progressão ou toxicidade inaceitável, em combinação com carboplatina na área sob a curva AUC 5 uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas, e pemetrexede a 500 mg/m² uma vez a cada 3 semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre os

pacientes que receberam **Rybrevent**[®], 52% foram expostos por 6 meses ou mais e 7% foram expostos por mais de um ano. A duração mediana do tratamento foi de 6,3 meses (faixa: 0 a 14,7 meses).

A idade mediana foi de 62 anos (faixa: 36 a 84 anos de idade); 62% eram do sexo feminino; 48% eram asiáticos e 46% eram caucasianos; 2,3% negros ou afro-americanos; 1,5% raça não declarada; 1,5% raça desconhecida; 0,8% nativo do Alasca; 7% eram hispânicos ou latinos; e 87% apresentavam peso corporal basal < 80 kg.

Ocorreram reações adversas graves em 32% dos pacientes que receberam **Rybrevent**[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede. As reações adversas graves em > 2% dos pacientes incluíram dispneia (3,1%), trombocitopenia (3,1%), sepse (2,3%) e embolia pulmonar (2,3%). Ocorreram reações adversas fatais em 2,3% dos pacientes que receberam **Rybrevent**[®] em combinação com carboplatina e pemetrexede; estes incluíram insuficiência respiratória, sepse e fibrilação ventricular (0,8% cada).

Interrupções da dose de **Rybrevent**[®] devido a uma reação adversa ocorreram em 60% dos pacientes. Reações relacionadas à infusão (IRR) com necessidade de interrupção da infusão ocorreram em 52% dos pacientes. Reações adversas que exigiram a interrupção da dose em ≥ 5% dos pacientes incluíram reações relacionadas à infusão, erupção cutânea e fadiga. Reduções da dose de **Rybrevent**[®] devido a uma reação adversa ocorreram em 17% dos pacientes. Reações adversas que exigiram reduções da dose em ≥ 2% dos pacientes incluíram erupção cutânea.

As reações adversas mais comuns ≥ 20% foram erupção cutânea, reações relacionadas à infusão, fadiga, toxicidade ungueal, náusea, constipação, edema, estomatite, apetite reduzido, dor musculoesquelética, COVID-19 e vômito.

A descontinuação permanente de **Rybrevent**[®] devido a reações adversas ocorreu em 11% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação do tratamento em ≥ 5% dos pacientes foram reações relacionadas à infusão.

A Tabela 3 resume as reações adversas em MARIPOSA-2.

Tabela 3: Reações Adversas (≥ 10%) em Pacientes Tratados Previamente com CPNPC com Mutações de Deleção no Éxon 19 ou de Substituição L858R no Éxon 21 do EGFR Tratados com Rybrevent[®] em Combinação com carboplatina e pemetrexede no Estudo MARIPOSA-2

Classe de Sistema de Órgãos Reações Adversas	Rybrevent [®] + carboplatina + pemetrexede (N=130)		carboplatina + pemetrexede (N=243)	
	Todos os Graus (%)	Grau 3-4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3-4 (%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Erupção cutânea*	72	11	12	0
Toxicidade ungueal*	45	2,3	0,4	0
Prurido	15	0	7,0	0
Pele seca*	15	0	2,5	0
Distúrbios gerais e condições no local da administração				
Reação relacionada à infusão	59	5,4	0,4	0
Fadiga*	51	3,8	35	3,7

Edema*	36	1,5	11	0,4
Febre (pirexia)	12	0	10	0
Distúrbios gastrointestinais				
Náusea	45	0,8	37	0,8
Constipação	39	0,8	30	0
Estomatite*	35	2,3	11	0
Vômito	25	0,8	17	0,4
Diarreia	15	1,5	7	0,8
Distúrbios do metabolismo e nutrição				
Apetite reduzido	31	0	21	1,2
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Dor musculoesquelética*	30	3,1	19	0,8
Infecções e Infestações				
COVID-19	21	1,5	10	0
Distúrbios oculares				
Toxicidade ocular*	17	0	3,7	0
Distúrbios vasculares				
Hemorragia*	14	0,8	4,9	0
Tromboembolismo venoso* (TEV)	10	2,3	4,5	2,8
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Tosse*	14	0	16	0,4
Dispneia*	13	1,5	8	1,2

* Termo agrupado

Reações adversas clinicamente relevantes em <10% dos pacientes que receberam **Rybrevent®** em combinação com carboplatina e pemetrexede incluem: dor abdominal, hemorroidas, tontura, comprometimento visual, crescimento de cílios, ceratite, dor muscular e doença pulmonar intersticial.

A Tabela 4 resume as anormalidades laboratoriais do MARIPOSA-2.

Tabela 4: Anormalidades Laboratoriais Seleccionadas ($\geq 20\%$) que se Agravaram desde o Período Basal em Pacientes com CPNPC com Mutações de Deleção no Éxon 19 ou de Substituição L858R no Éxon 21 do EGFR Tratados com Rybrevent® em Combinação com carboplatina e pemetrexede no MARIPOSA-2

Anormalidade Laboratorial	Rybrevent® + carboplatina + pemetrexede (N=130)		carboplatina + pemetrexede (N=243)	
	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Bioquímica				
Albumina reduzida	73	4	26	<1
Sódio reduzido	49	11	30	6
Aspartato aminotransferase aumentado	47	1	52	1
Fosfatase alcalina aumentada	42	0	29	<1
Alanina aminotransferase aumentada	39	4	56	6
Magnésio reduzido	38	1	17	<1
Potássio reduzido	37	11	12	3,4
Gama glutamil transferase aumentada	30	3,1	41	1,3
Cálcio reduzido (Corrigido)	25	0	11	1
Hematologia				
Leucócitos reduzidos	91	42	85	19

Contagem de neutrófilos reduzida	74	49	64	25
Contagem de plaquetas reduzida	74	17	58	9
Hemoglobina reduzida	71	12	77	9
Contagem de linfócitos reduzida	69	28	58	18

CPNPC com Mutações de Inserção no Éxon 20 do EGFR Previamente Tratado

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição ao **Rybrevent**[®] na dosagem recomendada em 129 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de inserção do Éxon 20 do EGFR cuja doença progrediu durante ou após a quimioterapia à base de platina (CHRYSALIS, NCT02609776). Entre os pacientes que receberam **Rybrevent**[®], 44% foram expostos por 6 meses ou mais e 12% foram expostos por mais de um ano.

A mediana de idade foi de 62 anos (variação: 36 a 84 anos); 61% eram mulheres; 55% eram asiáticos, 35% eram brancos e 2,3% eram negros; e 82% tinham peso corporal basal < 80 kg.

Reações adversas graves ocorreram em 30% dos pacientes que receberam **Rybrevent**[®]. As reações adversas graves em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram embolia pulmonar, pneumonite/DPI, dispneia, dor musculoesquelética, pneumonia e fraqueza muscular. Reações adversas fatais ocorreram em 2 pacientes (1,5%) devido a pneumonia e 1 paciente (0,8%) devido a morte súbita.

A descontinuação permanente de **Rybrevent**[®] devido à uma reação adversa ocorreu em 11% dos pacientes. As reações adversas que resultaram na descontinuação permanente de **Rybrevent**[®] em $\geq 1\%$ dos pacientes foram pneumonia, RRI, pneumonite/DPI, dispneia, derrame pleural e erupção cutânea.

As interrupções da dose de **Rybrevent**[®] devido a uma reação adversa ocorreram em 78% dos pacientes. Reações relacionadas à infusão (RRI) que necessitaram interrupções da infusão ocorreram em 59% dos pacientes. As reações adversas que exigiram interrupção da dose em $\geq 5\%$ dos pacientes incluíram dispneia, náusea, erupção cutânea, vômito, fadiga e diarreia.

Reduções de dose de **Rybrevent**[®] devido a uma reação adversa ocorreram em 15% dos pacientes. As reações adversas que necessitaram redução da dose em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram erupção cutânea e paroníquia.

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram erupção cutânea, RRI, paroníquia, dor musculoesquelética, dispneia, náusea, fadiga, edema, estomatite, tosse, obstipação e vômitos. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 a 4 mais comuns ($\geq 2\%$) foram diminuição dos linfócitos, diminuição da albumina, diminuição do fosfato, diminuição do potássio, aumento da glicose, aumento da fosfatase alcalina, aumento da gama-glutamil transferase e diminuição do sódio.

A Tabela 5 resume as reações adversas no CHRYSALIS.

Tabela 5: Reações adversas ($\geq 10\%$) em pacientes com CPNPC com mutações de inserção no éxon 20 cuja doença progrediu durante ou após quimioterapia à base de platina e que receberam Rybrevent[®] no CHRYSALIS

Reações Adversas	Rybrevant ^{®1} (N=129)	
	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos		
Erupção cutânea*	84	3,9
Prurido	18	0
Pele seca	14	0
Distúrbios gerais e condições no local da administração		
Reação relacionada à infusão	64	3,1
Fadiga*	33	2,3
Edema*	27	0,8
Febre (pirexia)	13	0
Infecções e Infestações		
Lesões na unha (paroníquia)	50	3,1
Pneumonia*	10	0,8
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Dor musculoesquelética*	47	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Falta de ar (dispneia)*	37	2,3
Tosse*	25	0
Distúrbios gastrointestinais		
Náusea	36	0
Lesões na boca (estomatite)*	26	0,8
Constipação	23	0
Vômito	22	0
Diarreia	16	3,1
Dor abdominal*	11	0,8
Distúrbios vasculares		
Hemorragia*	19	0
Distúrbios do metabolismo e nutrição		
Diminuição do apetite	15	0
Distúrbios do sistema nervoso		
Neuropatia periférica*	13	0
Tontura	12	0,8
Dor de cabeça*	10	0,8

* Termos agrupados

¹ Reações adversas foram classificadas usando CTCAE versão 5.0

As reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam **Rybrevant[®]** incluíram toxicidade ocular, DPI/pneumonite e necrólise epidérmica tóxica (NET).

A Tabela 6 resume as anormalidades laboratoriais no CHRYSALIS.

Tabela 6: Anormalidades laboratoriais selecionadas (≥ 20%) que pioraram em relação ao período basal em pacientes com CPNPC metastático com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR cuja doença progrediu durante ou após quimioterapia à base de platina e que receberam Rybrevant[®] no estudo CHRYSALIS

Anormalidades Laboratoriais	Rybrevant ^{®+} (N=129)
-----------------------------	------------------------------------

	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Química		
Diminuição de albumina	79	8
Aumento de glicose	56	4
Aumento de fosfatase alcalina	53	4,8
Aumento de creatinina	46	0
Aumento de alanina aminotransferase	38	1,6
Diminuição de fosfato	33	8
Aumento de aspartato aminotransferase	33	0
Diminuição de magnésio	27	0
Aumento de gama-glutamil transferase	27	4
Diminuição de sódio	27	4
Diminuição de potássio	26	6
Hematologia		
Diminuição de linfócitos	36	8

⁺ O denominador usado para calcular a taxa foi de 126 com base no número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento será administrado pelo seu médico ou enfermeiro. No caso improvável de você receber uma dose maior do que a indicada (sobredosagem), o seu médico irá examiná-lo quanto à presença de efeitos colaterais.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1236.3436

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP nº 57.310

Produzido por:

Cilag AG - Schaffhausen – Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - São José dos Campos – Brasil

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041 – São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87



® Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 24/10/2024.



CCDS 2310

VP TV 10.0