

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Rybrevant® SC

solução injetável

amivantamabe

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de 160 mg/mL de amivantamabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 10 mL.

Solução injetável de 160 mg/mL de amivantamabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 14 mL.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 1600 mg de amivantamabe em 10 mL de solução (160mg/mL).

Cada frasco-ampola contém 2240 mg de amivantamabe em 14 mL de solução (160mg/mL).

Excipientes: hialuronidase humana recombinante, ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado, sacarose, polissorbato 80, levometionina, edetato dissódico di-hidratado e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Rybrevant® SC é indicado :

- em combinação com lazertinibe 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 deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21) em um gene chamado EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico).
- 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) ou 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 da tirosina quinase (EGFR TKI) de terceira geração.

- como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos 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 epitelial-mesenquimal (MET).

Rybrevant® SC funciona atacando essas proteínas. Isso pode ajudar a retardar ou impedir o crescimento do seu câncer de pulmão. Também pode ajudar a reduzir o tamanho do tumor.

Rybrevant® SC pode ser administrado em combinação com outros medicamentos anticâncer. É importante que você também leia as bulas desses outros medicamentos. Se tiver alguma dúvida sobre esses medicamentos, pergunte a um profissional de saúde.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Rybrevant® SC 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?

Advertências e precauções

Informe ao seu médico ou enfermeiro antes de receber o **Rybrevant® SC** se:

- Você já teve inflamação nos pulmões (uma condição chamada “doença pulmonar intersticial” ou “pneumonite”).

Informe imediatamente ao seu médico ou enfermeiro enquanto estiver tomando o Rybrevant® SC se você tiver algum dos seguintes efeitos colaterais:

- Qualquer efeito colateral durante a administração do **Rybrevant® SC**.
- Dificuldade súbita para respirar, tosse ou febre que possa sugerir inflamação dos pulmões.
- Dor aguda no peito, falta de ar, respiração rápida, dor nas pernas ou inchaço dos braços ou pernas quando o **Rybrevant® SC** é administrado em combinação com lazertinibe, o que pode sugerir um coágulo sanguíneo nas veias e pode levar à morte. Seu médico pode prescrever medicação adicional para ajudar a prevenir coágulos sanguíneos durante o tratamento.
- Problemas de pele. Para reduzir o risco de problemas de pele, evite a exposição ao sol, use roupas protetoras, aplique protetor solar e use regularmente hidratantes na pele e nas unhas enquanto estiver tomando o **Rybrevant® SC**. Você também precisa continuar fazendo isso por 2 meses após interromper o tratamento.
- Problemas oculares. Se você tiver problemas de visão ou dor nos olhos, entre em contato imediatamente com seu médico ou enfermeiro. Se você usar lentes de contato e tiver algum novo sintoma nos olhos, pare de usar as lentes de contato e informe seu médico imediatamente.

Reações Relacionadas à Administração

Rybrevant® SC pode causar reações relacionadas à administração (RRA); sinais e sintomas de RRA incluem sensação de falta de ar, rubor, febre, calafrios e desconforto no peito.

***Rybrevant® SC** com lazertinibe em pacientes não tratados previamente com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR*

Com base na população de segurança, RRA ocorreram em 14% dos pacientes tratados com **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe, incluindo reações adversas de Grau 3 (0,3%). Não houve reduções de dose ou descontinuações permanentes de **Rybrevant® SC** devido a RRA. Das RRA relatadas, 91% ocorreram após a dose inicial (Semana 1, Dia 1).

***Rybrevant® SC** com carboplatina e pemetrexede em pacientes previamente tratados com mutações de deleção no éxon 19 ou de Substituição L858R no éxon 21 do EGFR*

Com base na população de segurança, RRA ocorreram em 10% dos pacientes tratados com **Rybrevant® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede. Todas as RRA foram de Grau 1-2. Não houve reduções de dose ou descontinuações permanentes de **Rybrevant® SC** devido a RRA. Das RRA relatadas, 100% ocorreram após a dose inicial (Semana 1, Dia 1).

Rybrevent® SC com carboplatina e pemetrexede em pacientes não tratados previamente com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR

Com base na população de segurança, RRA ocorreram em 8% dos pacientes tratados com **Rybrevent® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede. Todas as RRA foram de Grau 1-2. Não houve reduções de dose ou descontinuações permanentes de **Rybrevent® SC** devido a RRA. Das RRAs relatadas, 80% ocorreram após a dose inicial (Semana 1, Dia 1).

Pré-medicação com anti-histamínicos, antipiréticos e glicocorticoides e administrar **Rybrevent® SC** conforme recomendado (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO”).

Monitore os pacientes quanto a qualquer sinal ou sintoma de reações relacionadas à administração durante a injeção em um ambiente onde medicamentos e equipamentos de ressuscitação cardiopulmonar estejam disponíveis. Interrompa a injeção de **Rybrevent® SC**, se estiver em andamento, se houver suspeita de RRA. Retome o tratamento após a resolução dos sintomas ou descontinue permanentemente o **Rybrevent® SC** com base na gravidade (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO”).

Doença Pulmonar Intersticial/Pneumonite

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

Rybrevent® SC com lazertinibe em pacientes não tratados previamente com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR

Com base na população de segurança, DPI/pneumonite ocorreu em 4,2% dos pacientes tratados com **Rybrevent® SC** em combinação com lazertinibe, com 1,2% dos pacientes experimentando DPI/pneumonite de Grau 3, 1,2% dos pacientes experimentando DPI/pneumonite de Grau 4 e 0,3% experimentando DPI/pneumonite de Grau 5. Não houve reduções de dose devido a DPI/pneumonite. A incidência de descontinuações permanentes devido a DPI/pneumonite foi de 3,6%.

Rybrevent® SC com carboplatina e pemetrexede em pacientes previamente tratados com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR

Com base na população de segurança, DPI/pneumonite não foi relatada em pacientes tratados com **Rybrevent® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede.

Rybrevent® SC com carboplatina e pemetrexede em pacientes não tratados previamente com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR

Com base na população de segurança, DPI/pneumonite ocorreu em 1 (1,5%) paciente tratado com **Rybrevent® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede. A reação adversa foi de Grau 4 e o paciente descontinuou permanentemente o **Rybrevent® SC** devido a DPI/pneumonite.

Monitore os pacientes quanto a novos ou agravamento dos sintomas indicativos de DPI/pneumonite (por exemplo,

dispneia, tosse, febre). Interrompa imediatamente o **Rybrevent® SC** em pacientes com suspeita de DPI/pneumonite e descontinúe permanentemente se a DPI/pneumonite for confirmada (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO”).

Eventos Tromboembólicos Venosos (TEV) com uso concomitante de lazertinibe

Em pacientes recebendo **Rybrevent® SC** em combinação com lazertinibe, foram relatados eventos tromboembólicos venosos (TEV), incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”) Com base na população de segurança, TEV ocorreram em 10% dos pacientes recebendo **Rybrevent® SC** em combinação com lazertinibe, incluindo reações adversas de Grau 3 (0,9%). A incidência de reduções na dose de **Rybrevent® SC** devido a TEV foi de 0,3%. Não houve interrupções permanentes de **Rybrevent® SC** devido a TEV.

A anticoagulação profilática é recomendada durante os primeiros quatro meses de tratamento. O uso de anticoagulantes deve estar alinhado com diretrizes clínicas; o uso de antagonistas da vitamina K não é recomendado.

Monitore os sinais e sintomas de TEV. Trate os pacientes com TEV com anticoagulantes conforme clinicamente indicado. Para TEV associados à instabilidade clínica, **Rybrevent® SC** e lazertinibe devem ser interrompidos até que o paciente esteja clinicamente estável. Em seguida, ambos os medicamentos podem ser retomados a critério do médico responsável pelo tratamento.

No caso de recorrência de TEV apesar da anticoagulação apropriada, descontinúe **Rybrevent® SC** ou lazertinibe. O tratamento pode continuar com **Rybrevent® SC** ou lazertinibe, mas não com ambos (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO”).

Reações Dermatológicas Adversas

Rybrevent® SC pode causar erupção cutânea (incluindo dermatite acneiforme), prurido e pele seca.

***Rybrevent® SC** com lazertinibe em pacientes não tratados anteriormente com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR*

Com base na população de segurança, erupção cutânea ocorreu em 85% dos pacientes tratados com **Rybrevent® SC** em combinação com lazertinibe, incluindo reações adversas de Grau 3 (17%) e Grau 4 (0,3%). Erupção cutânea que levou à reduções na dose de **Rybrevent® SC** ocorreu em 13% dos pacientes, e 1,5% descontinuaram permanentemente **Rybrevent® SC** devido a erupção cutânea.

***Rybrevent® SC** com carboplatina e pemetrexede em pacientes tratados anteriormente com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR*

Com base na população de segurança, erupção cutânea ocorreu em 29% dos pacientes tratados com **Rybrevent® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede, incluindo reações adversas de Grau 3 (3,2%). Erupção cutânea que levou à reduções na dose de **Rybrevent® SC** ocorreu em 3,2% dos pacientes, e nenhum paciente descontinuou

permanentemente **Rybrevent® SC** devido a erupção cutânea .

Rybrevent® SC com carboplatina e pemetrexede em pacientes não tratados anteriormente com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR

Com base na população de segurança, erupção cutânea ocorreu em 83% dos pacientes tratados com **Rybrevent® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede, incluindo reações adversas de Grau 3 (9%). Erupção cutânea que levou à reduções na dose de **Rybrevent® SC** ocorreu em 11% dos pacientes, e nenhum paciente descontinuou permanentemente **Rybrevent® SC** devido a erupção cutânea .

Uma abordagem profilática para prevenção de erupção cutânea é recomendada (por exemplo, uso de antibióticos orais). Instrua os pacientes a limitar a exposição ao sol durante e por 2 meses após o tratamento com **Rybrevent® SC**. Aconselhe os pacientes a usar roupas de proteção e protetor solar de amplo espectro UVA/UVB. Um creme emoliente livre de álcool (por exemplo, livre de isopropanol, livre de etanol) é recomendado para pele seca.

Se as reações cutâneas se desenvolverem, inicie corticosteroides tópicos e antibióticos tópicos e/ou orais. Para reações de Grau 3, adicione esteroides orais e considere a consulta dermatológica. Encaminhe prontamente os pacientes que apresentarem erupção cutânea grave, aparência ou distribuição atípica, ou falta de melhora dentro de 2 semanas a um dermatologista. Suspenda, reduza a dose ou descontinue permanentemente **Rybrevent® SC** com base na gravidade (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO”).

Descontinue permanentemente **Rybrevent® SC** se a necrólise epidérmica tóxica (NET) for confirmada.

Toxicidade Ocular

Rybrevent® SC pode causar toxicidade ocular. Encaminhe prontamente os pacientes que apresentarem sintomas oculares a um oftalmologista. Suspenda, reduza a dose ou descontinue permanentemente **Rybrevent® SC** com base na gravidade (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO”).

Rybrevent® SC com lazertinibe em pacientes não tratados anteriormente com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR

Com base na população de segurança, a ceratite ocorreu em 0,6% e o comprometimento visual ocorreu em 2,4% dos pacientes tratados com **Rybrevent® SC** em combinação com lazertinibe; todas as reações foram de Grau 1-2. Outras doenças oculares, incluindo blefarite, conjuntivite, olho seco, hiperemia conjuntival, prurido ocular e hiperemia ocular ocorreram em 15% dos pacientes tratados com **Rybrevent® SC** em combinação com lazertinibe, incluindo reações de Grau 3-4 (0,6%).

Rybrevent® SC com carboplatina e pemetrexede em pacientes tratados anteriormente com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR

Com base na população de segurança, não foi relatada toxicidade ocular em pacientes que receberam **Rybrevent® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede.

***Rybrewant® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede em pacientes não tratados anteriormente com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR.*

Com base na população de segurança, ocorreu toxicidade ocular, incluindo conjuntivite e olho seco, em 4,6% dos pacientes tratados com **Rybrewant® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede. Todas as reações foram de Grau 1-2.

Toxicidade embriofetal

Com base em seu mecanismo de ação e achados de modelos animais, **Rybrewant® SC** 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 método contraceptivo eficaz durante o tratamento e por 3 meses após a última dose de **Rybrewant® SC** (vide “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO”).

Crianças e adolescentes

Rybrewant® SC 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 Rybrewant® SC

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

Capacidade de Dirigir e Usar Máquinas

Nenhum estudo foi realizado sobre os efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas. Se pacientes apresentarem sintomas relacionados ao tratamento que afetam a sua capacidade de concentrar e reagir, recomenda-se que não dirijam ou usem máquinas até que o efeito cesse.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Gravidez

Resumo de Risco

Não há dados disponíveis sobre o uso de **Rybrevant® SC** em mulheres grávidas ou dados animais para avaliar o risco de **Rybrevant® SC** 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”). Portanto, com base no mecanismo de ação e nos achados em modelos animais, **Rybrevant® SC** pode causar danos embriofetais quando administrado a uma mulher grávida. Informe as mulheres grávidas sobre o risco potencial para um feto.

O risco estimado de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido. Todas as gestações têm um risco estimado de defeito congênito, perda ou outros resultados adversos. Na população geral dos EUA, o risco estimado de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e de 15% a 20%, respectivamente.

Dados

Dados em Animais

Rybrevant® SC para administração subcutânea contém amivantamabe e hialuronidase. Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos do amivantamabe na reprodução e desenvolvimento fetal; no entanto, com base em seu mecanismo de ação, **Rybrevant® SC** 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 embriofetal/pós-natal. A redução ou eliminação da sinalização de EGFR embriofetal ou materna pode prevenir a implantação, pode causar perda embriofetal em 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 o IgG1 humana atravessa a placenta; portanto, o amivantamabe tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento.

Não foi detectada exposição sistêmica à hialuronidase em macacos que receberam 222000 U/kg por via subcutânea (pelo menos 118 vezes mais alta que a dose humana) e não houve efeitos no desenvolvimento embriofetal em camundongos grávidas que receberam 330000 U/kg de hialuronidase por via subcutânea diariamente durante a organogênese, o que é pelo menos 45 vezes mais alto que a dose humana.

Não houve efeitos no desenvolvimento pré e pós-natal até a maturidade sexual em filhotes de camundongos tratados diariamente desde a implantação até a lactação com 990000 U/kg de hialuronidase por via subcutânea, o que é pelo menos 134 vezes mais alto que a dose humana.

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

Lactação

Resumo de Riscos

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

Dados

Dados em Animais

Não foi detectada exposição sistêmica de hialuronidase em macacos que receberam 222000 U/kg por via subcutânea (pelo menos 118 vezes mais alta que a dose humana), e não houve efeitos sobre o desenvolvimento pós-natal até a maturidade sexual em descendentes de camundongos tratados diariamente durante a lactação com 990000 U/kg de hialuronidase por via subcutânea, o que é pelo menos 134 vezes maior que a dose humana.

Pacientes do sexo feminino e masculino em Potencial Reprodutivo

Rybrevent® SC pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida (vide “Gravidez, Lactação e Fertilidade”).

Testes de Gravidez

Verifique o status de gravidez de mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar o **Rybrevent® SC**.

Contraceção

Mulheres

Aconselhe as pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar contracepção eficaz durante o tratamento e por 3 meses após a última dose de **Rybrevent® SC**.

Uso em Idosos

Dos 331 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático tratados com **Rybrevent® SC** em combinação com lazertinibe, 34% tinham ≥ 65 anos de idade e 10% tinham ≥ 75 anos de idade.

Dos 96 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático tratados com **Rybrevent® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede, 47% tinham ≥ 65 anos de idade e 8% tinham ≥ 75 anos de idade.

Não foram observadas diferenças clinicamente importantes na segurança ou eficácia entre pacientes com ≥ 65 anos de idade e pacientes mais jovens.

Contraceção

Se você ou sua parceira puderem engravidar, você deve utilizar uma contracepção eficaz durante o tratamento e por 3 meses após a última dose de **Rybrevant® SC**.

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.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em pessoas com diabetes.

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

Rybrevant® SC deve ser armazenado sob refrigeração a 2°C a 8°C. Não congele. Armazene na embalagem original para proteger da luz.

A validade do **Rybrevant® SC** é de 18 meses.

Frascos não abertos

Consulte a data de validade na embalagem externa.

Prazo de validade da seringa preparada

As seringas preparadas devem ser administradas imediatamente. Se a administração imediata não for possível, armazene a solução de **Rybrevant® SC** refrigerada a 2°C a 8°C por até 24 horas, seguido por temperatura ambiente de 15°C a 30°C por até 24 horas. Descarte a seringa preparada se armazenada por mais de 24 horas refrigerada ou por mais de 24 horas em temperatura ambiente. Se armazenado na geladeira, permita que a solução atinja a temperatura ambiente antes da administração.

Número do 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 do 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 de crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Rybrewant® SC pode ser administrado a você:

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

O seu médico irá determinar a sua dose de **Rybrewant® SC**. A dose de **Rybrewant® SC** dependerá do seu peso corporal no início da terapia. Você será tratado com **Rybrewant® SC** uma vez a cada 2 ou 3 semanas, de acordo com o tratamento que o seu médico decidir para você.

A dose recomendada de **Rybrewant® SC** quando administrada sozinha ou em combinação com lazertinibe é:

- 1600 mg se você pesar menos de 80 kg.
- 2240 mg se você pesar mais ou igual a 80 kg.

Rybrewant® SC é administrado a cada 2 semanas da seguinte forma:

- uma vez por semana nas primeiras 4 semanas
- depois uma vez a cada 2 semanas, começando na Semana 5, enquanto você estiver se beneficiando do tratamento.

A dose recomendada de **Rybrewant® SC** quando administrada com quimioterapia é:

- 1600 mg para a primeira dose e 2400 mg para doses subsequentes se você pesar menos de 80 kg.
- 2240 mg para a primeira dose e 3360 mg para doses subsequentes se você pesar mais ou igual a 80 kg.

Rybrewant® SC é administrado a cada 3 semanas da seguinte forma:

- uma vez por semana nas primeiras 4 semanas
- depois uma vez a cada 3 semanas, começando na Semana 7, enquanto você estiver se beneficiando do tratamento.

Como o medicamento é administrado



Rybrewant® SC será administrado por um médico ou enfermeiro como uma injeção sob a pele (injeção subcutânea) em aproximadamente 5 minutos. É administrado na área do estômago (abdômen), não em outros locais do corpo, e não em áreas do abdômen onde a pele esteja vermelha, machucada, sensível, dura ou onde houver tatuagens ou cicatrizes. Se sentir dor durante a injeção, o médico ou enfermeiro pode interromper a injeção e administrar o restante da injeção em outra área do abdômen.

Medicamentos administrados durante o tratamento com Rybrewant® SC

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

- medicamentos para reações alérgicas (anti-histamínicos);
- medicamentos para inflamação (corticosteróides);
- medicamentos para febre (como paracetamol).

Você também pode receber medicamentos adicionais com base nos 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 pergunta 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 Administração (vide “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO”)

- Doença Pulmonar Intersticial/Pneumonite (vide “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO”)
- Eventos Tromboembólicos Venosos com uso concomitante de lazertinibe (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 sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas dos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

No geral, o perfil de segurança de **Rybrevent® SC** foi consistente com o perfil de segurança estabelecido de amivantamabe intravenoso, com uma incidência menor de reações relacionadas à administração e eventos tromboembólicos venosos observados com **Rybrevent® SC** em comparação com amivantamabe intravenoso.

Tratamento de Primeira Linha de CPNPC com mutações de deleção no éxon 19 ou substituição L858R no éxon 21 do EGFR – em combinação com lazertinibe

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição ao **Rybrevent® SC** em combinação com lazertinibe em 125 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático não tratados previamente cujos tumores apresentam mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR nas coortes 1 e 6 do estudo PALOMA-2. Os pacientes receberam **Rybrevent® SC** em combinação com lazertinibe nas dosagens recomendadas no estudo PALOMA-2 (vide “Estudos Clínicos – Primeira linha de tratamento de CPNPC com mutações de deleção no éxon 19 e substituição L858R no éxon 21 do EGFR”). Além disso, 105 (84%) pacientes nas coortes 1 e 6 (48 pacientes (71%) na coorte 1 e 57 pacientes (100%) na coorte 6) receberam anticoagulação profilática com um anticoagulante oral direto ou heparina de baixo peso molecular nos primeiros quatro meses do tratamento do estudo. A duração média do tratamento foi de 6,8 meses (intervalo: 0,5 a 12,9 meses). Entre todos os pacientes, 70% foram expostos a **Rybrevent® SC** por ≥ 6 meses e 1,6% foram expostos a **Rybrevent® SC** por > 1 ano. Para detalhes sobre a população do estudo, vide “Estudos Clínicos - Primeira linha de tratamento de CPNPC com mutações de deleção no éxon 19 e substituição L858R no éxon 21 do EGFR”.

Reações adversas graves em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram TEV (4,0%) e RRA (2,4%). Não houve reações adversas fatais em pacientes que receberam **Rybrevent® SC** em combinação com lazertinibe.

As descontinuações permanentes de **Rybrevent® SC** devido a uma reação adversa ocorreram em 7% dos pacientes. As reações adversas que levaram à descontinuação de **Rybrevent® SC** em $\geq 1\%$ dos pacientes foram estomatite (1,6%), DPI (1,6%), toxicidade nas unhas (1,6%) e erupção cutânea (1,6%).

Reações adversas que necessitaram interrupção da dose de **Rybrevent® SC** em $\geq 5\%$ dos pacientes foram erupção cutânea (26%), toxicidade nas unhas (10%) e estomatite (6%). Reações adversas que necessitaram redução da dose de **Rybrevent® SC** em $\geq 5\%$ dos pacientes foram erupção cutânea (22%) e toxicidade nas unhas (6%).

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram erupção cutânea, toxicidade nas unhas, estomatite, edema, prurido, pele seca, constipação, náusea, diminuição do apetite, mialgia e diarreia. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 ou 4 mais comuns ($\geq 2\%$) foram diminuição do sódio, diminuição da contagem de linfócitos, aumento da alanina aminotransferase, diminuição do cálcio (corrigido), diminuição da albumina e aumento da aspartato aminotransferase.

A Tabela 1 resume as reações adversas ($\geq 10\%$) nas coortes 1 e 6 do PALOMA-2.

Table 1: Reações Adversas ($\geq 10\%$) em pacientes de primeira linha com CPNPC com mutações de Deleção no éxon 19 ou substituição L858R no éxon 21 do EGFR em Coortes 1 e 6 do NSC2002 (PALOMA-2)

Reação Adversa	<i>Rybrevent® SC + lazertinibe</i> (N=125)	
	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		
Erupção cutânea*	92	22
Toxicidade nas unhas*	73	3,2
Prurido	30	0
Pele seca*	27	0,8
Distúrbios gastrointestinais		
Estomatite*	54	3,2
Constipação	26	0
Náusea	26	0
Diarreia	22	0,8
Vômito	14	0
Distúrbios gerais e condições do local da administração		
Edema*	41	1,6
Fadiga*	19	1,6
Distúrbios do metabolismo e nutrição		
Diminuição do apetite	25	0,8
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Dor muscular (Mialgia)	24	0,8
Distúrbios oculares		
Outros distúrbios oculares*	19	0,8
Lesões, intoxicações e complicações relacionadas a procedimentos		
Reações relacionadas à administração	15	0
Distúrbios vasculares		

Tromboembolismo venoso*	13	0,8
Distúrbios do sistema nervoso		
Tontura*	10	0

*Termos agrupados

Reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam **Rybrevent® SC** em combinação com lazertinibe incluíram hemorroidas (8%), febre (8%), dor abdominal (6%), reações no local da injeção (2,4%), comprometimento visual (2,4%), DPI (1,6%), crescimento dos cílios (1,6%) e ceratite (0,8%).

A Tabela 2 resume as anormalidades laboratoriais nas coortes 1 e 6 do PALOMA-2.

Tabela 2: Anormalidades laboratoriais selecionadas ($\geq 20\%$) que se agravaram em relação ao período basal em pacientes com CPNPC com mutações de deleção no éxon 19 ou substituição L858R no éxon 21 do EGFR não tratados anteriormente no estudo NSC2002 (PALOMA-2) Coortes 1 e 6[†]

Anormalidade Laboratorial	Rybrevent® SC + lazertinibe (N=125)	
	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Química		
Diminuição do cálcio (Corrigido)	88	3,2
Diminuição da albumina	85	2,4
Aumento da alanina aminotransferase	53	4,8
Aumento da aspartato aminotransferase	45	2,4
Diminuição do sódio	34	10
Aumento da fosfatase alcalina	32	0,8
Aumento da gama-glutamil transferase	22	1,6
Hematologia		
Diminuição da contagem de linfócitos	56	8
Diminuição dos leucócitos	41	0,8
Diminuição da hemoglobina	35	1,6
Diminuição da contagem de plaquetas	33	0,8

[†] O denominador usado para calcular a taxa é o número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento para o teste laboratorial específico.

Consulte a bula do amivantamabe intravenoso para obter informações sobre a segurança do amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe em pacientes não tratados previamente com CPNPC localmente avançado ou metastático cujos tumores têm mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR.

CPNPC Previamente Tratado com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR – em combinação com lazertinibe

A segurança do **Rybrevent® SC** em combinação com lazertinibe em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático cujos tumores têm mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR também foi avaliada no estudo PALOMA-3. Os pacientes receberam **Rybrevent® SC** (N=206) ou amivantamabe intravenoso (N=210), ambos em combinação com lazertinibe, nas dosagens recomendadas no estudo PALOMA-3 (vide “Estudos Clínicos – Primeira linha de Tratamento de CPNPC com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR”). Adicionalmente, 164 pacientes (80%) recebendo **Rybrevent® SC** e 171 pacientes (81%) recebendo amivantamabe intravenoso utilizaram anticoagulantes profiláticos com um anticoagulante oral direto ou heparina de baixo peso molecular nos primeiros quatro meses de tratamento do estudo. Entre os pacientes recebendo **Rybrevent® SC**, 33% foram expostos por ≥ 6 meses e 3,4% foram expostos por > 1 ano. Para detalhes sobre a população do estudo, consulte “Estudos Clínicos – Primeira linha de Tratamento de CPNPC com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR”.

Reações adversas graves em $\geq 2\%$ dos pacientes que receberam **Rybrevent® SC** em combinação com lazertinibe incluíram DPI (6%) e fadiga (2,4%). Uma reação adversa fatal de DPI ocorreu em 1 (0,5%) paciente que recebeu **Rybrevent® SC** e 3 (1,4%) pacientes que receberam amivantamabe intravenoso, ambos em combinação com lazertinibe.

Descontinuações permanentes do **Rybrevent® SC** devido a uma reação adversa ocorreram em 7% dos pacientes. Reações adversas que levaram à descontinuação do **Rybrevent® SC** em $\geq 1\%$ dos pacientes foram DPI (4,9%) e erupção cutânea (1,5%).

Reações adversas que necessitaram interrupção da dose do **Rybrevent® SC** em $\geq 5\%$ dos pacientes foram erupção cutânea (18%) e toxicidade nas unhas (9%). Reações adversas que necessitaram reduções da dose do **Rybrevent® SC** em $\geq 5\%$ dos pacientes foram erupção cutânea (8%) e toxicidade nas unhas (6%).

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) em pacientes que receberam **Rybrevent® SC** em combinação com lazertinibe foram erupção cutânea, toxicidade nas unhas, fadiga, estomatite, edema, náusea, diminuição do apetite, vômito, diarreia e constipação. As anormalidades laboratoriais mais comuns de Grau 3 ou 4 ($\geq 2\%$) foram diminuição da contagem de linfócitos, diminuição do sódio, diminuição do potássio, diminuição da albumina, aumento da alanina aminotransferase, diminuição da contagem de plaquetas, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gama-glutamil transferase e diminuição da hemoglobina.

No geral, o perfil de segurança do **Rybrevent® SC** foi consistente com o perfil de segurança estabelecido do amivantamabe intravenoso, com uma incidência mais baixa de reações relacionadas à administração (13% vs. 66%) e TEV (9% vs. 13%) observada com **Rybrevent® SC** em comparação com o amivantamabe intravenoso no PALOMA-3.

A Tabela 3 resume as reações adversas ($\geq 10\%$) no PALOMA-3.

Table 3: Reações Adversas ($\geq 10\%$) em pacientes que receberam Rybrevent® SC ou amivantamabe intravenoso em NSC3004 (PALOMA-3)

Reação Adversa	Rybrevent® SC + lazertinibe (N=206)		amivantamabe intravenoso + lazertinibe (N=210)	
	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Erupção cutânea*	80	14	79	11
Toxicidade nas unhas*	56	3,9	54	1,4
Pele seca*	19	0	18	0
Prurido	16	0	12	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração				
Fadiga*	43	3,4	36	2,9
Edema*	32	2,9	32	1,0
Febre	12	0	10	0
Reações no local de injeção*	11	0	0	0
Distúrbios gastrointestinais				
Estomatite*	35	0,5	38	2,9
Náusea	29	0,5	25	1,4
Vômito	21	1,0	20	0,5
Diarreia	21	1,5	19	1,0
Constipação	20	0	20	0,5
Distúrbios do metabolismo e nutrição				
Diminuição do apetite	22	0,5	25	1,4
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Dor muscular (Mialgia)	16	0	6	0
Lesão, envenenamento e complicações do procedimento				
Reações relacionadas à administração	13	0,5	66	3,8
Distúrbios oculares				
Outros distúrbios oculares*	12	0,5	8	0
Distúrbios do sistema nervoso				
Tontura	12	0	12	0
Distúrbios vasculares				
Tromboembolismo venoso*	9	1,0	13	2,9

*Termos agrupados

As reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam Rybrevent® SC em combinação com lazertinibe não incluídas na tabela acima foram dor abdominal (8%), hemorróidas (6%), DPI (6%), deficiência visual (2,4%), crescimento de cílios (1,5%) e ceratite (0,5%).

Tabela 4 resume as anormalidades laboratoriais no estudo PALOMA-3.

Tabela 4: Anormalidades laboratoriais selecionadas (≥ 20%) que pioraram em relação ao período basal em pacientes com CPNPC mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR no estudo NSC3004 (PALOMA-3) †

Anormalidade Laboratorial	Rybrevant® SC + lazertinibe (N=206)		amivantamabe intravenoso + lazertinibe (N=210)	
	Todos os Graus (%)	Graus 3 or 4 (%)	Todos os Graus (%)	Graus 3 or 4 (%)
Química				
Diminuição de albumina	92	4,9	91	5
Aumento de fosfatase alcalina	47	1,5	37	0
Aumento de alanina aminotransferase	45	3,4	51	5
Diminuição de sódio	36	5	43	8
Aumento de aspartato aminotransferase	36	2,0	40	2,4
Diminuição de cálcio (Corrigido)	33	0	36	0
Diminuição de magnésio	27	0	30	1,4
Aumento de gama-glutamil transferase	26	2,0	27	1,9
Diminuição de potássio	22	5	25	4,3
Hematologia				
Diminuição da contagem de linfócitos	57	6	60	29
Diminuição da contagem de plaquetas	37	2,4	42	1,9
Diminuição de leucócitos	36	0,5	31	0,5
Diminuição de hemoglobina	34	2,0	36	2,4

† O denominador usado para calcular a taxa é o número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento para o teste laboratorial específico.

CPNPC previamente tratado com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR – em combinação com carboplatina e pemetrexede

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição ao **Rybrevant® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede em 31 pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático cuja doença progrediu durante ou após o tratamento com osimertinibe com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR, no grupo 3b do estudo PALOMA-2. Os pacientes receberam **Rybrevant® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede nas doses recomendadas no estudo PALOMA-2 (vide “Estudos Clínicos-Primeira Linha de tratamento de CPNPC com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR”). A duração média do tratamento foi de 0,3 meses (intervalo: 0,0 a 1,5 meses). Para detalhes sobre a população do estudo, vide “Estudos Clínicos-Primeira Linha de tratamento de CPNPC com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR”.

Reações adversas graves em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram diarreia (3,2%), náusea (3,2%), estomatite (3,2%), fadiga (3,2%) e erupção cutânea (3,2%). Não houveram reações adversas fatais ou descontinuações permanentes nos pacientes que receberam **Rybrevant® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede.

A reação adversa que necessitou interrupção da dose de **Rybrevant® SC** em $\geq 5\%$ dos pacientes foi fadiga (7%). Não houve reações adversas que necessitassem redução da dose de **Rybrevant® SC** em $\geq 5\%$ dos pacientes.

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram fadiga, erupção cutânea, náusea e estomatite. As anormalidades laboratoriais mais comuns de Grau 3 ou 4 ($\geq 2\%$) foram diminuição da contagem de neutrófilos, diminuição da

contagem de leucócitos, diminuição da contagem de plaquetas, diminuição de sódio, diminuição da contagem de linfócitos e diminuição da hemoglobina.

A Tabela 5 resume as reações adversas ($\geq 10\%$) no grupo 3b do estudo PALOMA-2.

Tabela 5: Reações Adversas ($\geq 10\%$) em pacientes previamente tratados com CPCNP mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR no Grupo 3b do Estudo NSC2002 (PALOMA-2)

Reação Adversa	Rybrevant® SC + carboplatina + pemetrexede (N=31)	
	Todos os graus (%)	Graus 3 or 4 (%)
Distúrbios gerais e condições no local da administração		
Fadiga *	10 (32%)	1 (3,2%)
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		
Erupção cutânea *	9 (29%)	1 (3,2%)
Distúrbios gastrointestinais		
Náusea	9 (29%)	1 (3,2%)
Estomatite *	7 (23%)	1 (3,2%)
Constipação	6 (19%)	0
Vômito	4 (13%)	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Dor muscular (Mialgia)	4 (13%)	0
Lesões, envenenamentos e complicações relacionadas a procedimentos		
Reações relacionadas à administração	3 (10%)	0

* Termos agrupados

Reações adversas clinicamente relevantes em $< 10\%$ dos pacientes que receberam **Rybrevant® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede incluíram diarreia (7%), reações no local da injeção (7%), edema (7%), diminuição do apetite (7%), prurido (7%), hemorroidas (3,2%), pele seca (3,2%) e tontura (3,2%).

A Tabela 6 resume as anormalidades laboratoriais no coorte 3b do estudo PALOMA-2.

Tabela 6: Anormalidades laboratoriais selecionadas ($\geq 20\%$) que se agravaram em relação ao período basal em pacientes previamente tratados com CPNPC mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR, no Coorte 3b do estudo NSC2002 (PALOMA-2)†

Anormalidade Laboratorial	Rybrevant® SC + carboplatina + pemetrexede (N=31)	
	Todos os graus (%)	Graus 3 or 4 (%)
Química		
Diminuição de cálcio (Corrigido)	30	0

Diminuição de sódio	26	13
Aumento de alanina aminotransferase	25	0
Diminuição de albumina	22	0
Aumento de fosfatase alcalina	22	0
Hematologia		
Diminuição de leucócitos	88	40
Diminuição da contagem de linfócitos	74	11
Diminuição da contagem de plaquetas	68	16
Diminuição da contagem de neutrófilos	64	41
Diminuição de hemoglobina	24	4,0

† O denominador utilizado para calcular a taxa é o número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento para o teste laboratorial específico.

Consulte as informações de prescrição do amivantamabe intravenoso para obter informações sobre a segurança do amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático cuja doença progrediu após o tratamento com osimertinibe com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR.

Tratamento de Primeira Linha de CPNPC com Mutação de Inserção no Éxon 20 do EGFR - em Combinação com Carboplatina e Pemetrexede

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição ao **Rybrevent® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede em 65 pacientes não tratados previamente com CPNPC localmente avançado ou metastático cujos tumores apresentam mutação de inserção no éxon 20 do EGFR na coorte 2 do estudo PALOMA-2. Os pacientes receberam **Rybrevent® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede nas dosagens recomendadas no estudo PALOMA-2 (vide “Estudos Clínicos – Primeira linha de tratamento para CPNPC com mutação de inserção no éxon 20 do EGFR”). A duração média do tratamento foi de 2,8 meses (intervalo: 0 a 8,5 meses). Entre todos os pacientes, 6% foram expostos ao **Rybrevent® SC** por ≥ 6 meses. Para detalhes sobre a população do estudo, vide “Estudos Clínicos - Primeira linha de tratamento para CPNPC com mutação de inserção no éxon 20 do EGFR”.

Não houveram reações adversas graves em $\geq 2\%$ dos pacientes ou reações adversas fatais em pacientes que receberam **Rybrevent® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede.

As descontinuações permanentes do **Rybrevent® SC** devido a uma reação adversa ocorreram em 3,1% dos pacientes. As reações adversas que levaram à descontinuação do **Rybrevent® SC** em $\geq 1\%$ dos pacientes foram edema (1,5%) e DPI (1,5%).

A reação adversa que necessitou interrupção da dose do **Rybrevent® SC** em $\geq 5\%$ dos pacientes foi erupção cutânea (11%). A reação adversa que necessitou redução da dose do **Rybrevent® SC** em $\geq 5\%$ dos pacientes foi erupção cutânea (11%).

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram erupção cutânea, estomatite, náusea, toxicidade nas unhas, constipação, fadiga, edema e diminuição do apetite. As anormalidades laboratoriais mais comuns de Grau 3 ou 4 ($\geq 2\%$) foram diminuição da contagem de neutrófilos, diminuição da contagem de linfócitos, diminuição de leucócitos, diminuição da contagem de plaquetas, diminuição de sódio, diminuição de hemoglobina, diminuição de potássio, diminuição de albumina, diminuição de cálcio (corrigido) e diminuição de magnésio.

A Tabela 7 resume as reações adversas ($\geq 10\%$) no coorte 2 do PALOMA-2.

Tabela 7: Reações Adversas ($\geq 10\%$) em pacientes de primeira linha com CPNPC com mutação de inserção no éxon 20 do EGFR no estudo NSC2002 (PALOMA-2) Coorte 2

Reação Adversa	Rybrevent® SC + carboplatina + pemetrexede (N=65)	
	Todos os graus (%)	Graus 3 or 4 (%)
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		
Erupção cutânea*	54 (83%)	6 (9%)
Toxicidade nas unhas*	30 (46%)	0
Prurido	7 (11%)	0
Distúrbios gastrointestinais		
Estomatite*	31 (48%)	3 (4,6%)
Náusea	30 (46%)	1 (1,5%)
Constipação	20 (31%)	0
Vômitos	12 (19%)	1 (1,5%)
Dor abdominal*	8 (12%)	0
Diarreia	8 (12%)	1 (1,5%)
Distúrbios do metabolismo e nutrição		
Diminuição do apetite	13 (20%)	0
Distúrbios gerais e condições no local da administração		
Fadiga*	19 (29%)	3 (4,6%)
Edema*	17 (26%)	1 (1,5%)

* Termos agrupados

Reações adversas clinicamente relevantes em $< 10\%$ dos pacientes que receberam **Rybrevent® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede incluíram febre (9%), dor muscular (mialgia) (8%), reações relacionadas à administração (8%), tontura (8%), pele seca (6%), outros distúrbios oculares (4,6%), hemorroidas (3,1%), reações no local da injeção (1,5%) e DPI (1,5%).

A Tabela 8 resume as anormalidades laboratoriais na coorte 2 do estudo PALOMA-2.

Tabela 8: Anormalidades laboratoriais selecionadas ($\geq 20\%$) que pioraram em relação ao período basal em pacientes em primeira Linha com CPNPC com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR no NSC2002 (Estudo PALOMA-2), Coorte 2[†]

Anormalidade Laboratorial	Rybrevant® SC + carboplatina and pemetrexede (N=65)	
	Todos os graus (%)	Graus 3 or 4 (%)
Química		
Diminuição de albumina	71	6
Diminuição de cálcio (corrigido)	65	4,8
Diminuição de sódio	57	11
Aumento da alanina aminotransferase	51	1,6
Aumento de fosfatase alcalina	40	0
Aumento de aspartato aminotransferase	40	1,6
Diminuição de magnésio	38	3,2
Diminuição de potássio	32	8
Aumento de transferase gama glutamil	22	0
Hematologia		
Diminuição de leucócitos	81	16
Diminuição da hemoglobina	65	10
Diminuição da contagem de linfócitos	65	19
Diminuição da contagem de plaquetas	64	11
Diminuição da contagem de neutrófilos	47	23

[†] O denominador usado para calcular a taxa é o número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento específico para o teste laboratorial.

Consulte as informações de prescrição de amivantamabe intravenoso para obter informações sobre a segurança do amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede em pacientes não tratados previamente com CPNPC localmente avançado ou metastático cujos tumores apresentam mutação de inserção no éxon 20 do EGFR.

CPNPC previamente tratado com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR - Monoterapia

A segurança do **Rybrevant® SC** como agente único em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação no EGFR baseia-se em alcançar exposição farmacocinética não inferior ao amivantamabe intravenoso e dados de segurança do estudo PALOMA (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

O PALOMA foi um estudo de Fase 1b, multicêntrico, não randomizado e aberto para avaliar a farmacocinética (PK), segurança e atividade antitumoral da administração subcutânea de amivantamabe em pacientes com neoplasias sólidas avançadas. No geral, o perfil de segurança do amivantamabe subcutâneo foi consistente com o do amivantamabe intravenoso, observando especificamente uma taxa menor de reações relacionadas à administração quando tratados com amivantamabe subcutâneo (16%), em comparação com 67% relatados com administração intravenosa.

Consulte as informações de prescrição de amivantamabe intravenoso para obter informações sobre a segurança do amivantamabe intravenoso como monoterapia em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutação no EGFR.

Importantes Reações Adversas Adicionais

Reações Relacionadas à Administração

No PALOMA-3, as RRAs foram relatadas em 13% dos pacientes no braço **Rybrevent® SC** + lazertinibe em comparação com 66% no braço de amivantamabe intravenoso + lazertinibe.

Eventos Tromboembólicos Venosos (TEV) com uso concomitante com lazertinibe

No PALOMA-3, a incidência geral de ETV foi de 11% devido à alta adesão aos anticoagulantes profiláticos (81%), que foi equilibrada entre os braços de tratamento. Apesar das taxas semelhantes de uso de anticoagulação (80% para **Rybrevent® SC** e 81% para amivantamabe intravenoso), a incidência de TEV foi menor no braço de **Rybrevent® SC** + lazertinibe (9%) em comparação com o braço de amivantamabe intravenoso + lazertinibe (13%). A menor incidência de eventos TEV no braço de **Rybrevent® SC** + lazertinibe em comparação com o braço de amivantamabe intravenoso + lazertinibe foi mantida independentemente do uso de anticoagulantes profiláticos (14% versus 23% em pacientes que não receberam anticoagulantes profiláticos). Em pacientes que não receberam anticoagulantes profiláticos, a incidência de TEV grave foi de 4,8% no braço de **Rybrevent® SC** + lazertinibe em comparação com 8% no braço de amivantamabe intravenoso + lazertinibe. Em pacientes que não receberam anticoagulantes profiláticos, todos os eventos TEV foram de Grau 1-2 no braço de **Rybrevent® SC**, enquanto no braço de amivantamabe intravenoso + lazertinibe, eventos TEV de Grau 3 foram relatados em 10% dos pacientes.

Experiência Pós-Comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante a experiência pós-comercialização com amivantamabe intravenoso. Como algumas dessas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar sua frequência de forma confiável ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos: úlcera cutânea.

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova indicação, nova via de administração e nova formulação no país, 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.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Este medicamento será administrado pelo seu médico ou enfermeiro. No caso improvável de 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

MS - 1.1236.3436.

Farmacêutica responsável: Erika Diago Rufino – CRF/SP nº 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

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

Fabricado por:

Cilag AG - Schaffhausen – Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68

**Innovative Medicine
InfoCenter**
infocenterBR@its.jnj.com
0800 701 1851

®Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/04/2025.



CCDS 2504

