

Johnson&Johnson  
Innovative Medicine

# RYBREVANT®

## (amivantamabe)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Solução para diluição para infusão

350 mg/7 mL

## **IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

### **Rybrevant®**

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?**

Rybrevant® 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 exôn 19 ou de substituição L858R no exôn 21) 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 exôn 19 ou de substituição L858R no exôn 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).

- 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 exón 20) em um gene chamado EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico).
- 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 exón 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).

**Rybrevant®** 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?**

**Rybrevant®** 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**

**Rybrevant®** pode causar reações relacionadas à infusão (RRI) incluindo reação alérgica grave (anafilaxia); 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.

### **Rybrevant® com lazertinibe**

**Rybrevant®** em combinação com lazertinibe pode causar reações relacionadas à infusão. Em MARIPOSA, (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”), RRIs ocorreram em 63% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe, incluindo Grau 3 em 5% e Grau 4 em 1% dos pacientes. A incidência de modificações de infusão devido a RRI foi de 54%, e RRIs levando à redução de dose de **Rybrevant®** ocorreram em 0,7% dos pacientes. Reações relacionadas à infusão que levaram à descontinuação permanente de

**Rybrevant®** ocorreram em 4,5% dos pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe.

#### **Rybrevant® com carboplatina e pemetrexede**

Com base na população de segurança agrupada (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”), RRI ocorreram em 50% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede, incluindo reações adversas de Grau 3 (3,2%). A incidência de modificações na infusão devida a RRI foi de 46% e 2,8% dos pacientes descontinuaram permanentemente **Rybrevant®** devido à RRI.

#### **Rybrevant® como agente único**

Em CHYSALIS, (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”) a RRI ocorreu em 66% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** 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 devida a RRI foi de 62% e 1,3% dos pacientes descontinuaram permanentemente **Rybrevant®** devido a RRI.

Pré-medique com anti-histamínicos, antipiréticos e glicocorticoides e faça a infusão de **Rybrevant®** conforme recomendado (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”). Administre **Rybrevant®** por via periférica na Semana 1 e na Semana 2 para reduzir o risco de reações relacionadas à infusão (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

Monitore os pacientes para quaisquer sinais e sintomas de reações relacionadas à infusão durante a infusão de **Rybrevant®** 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 **Rybrevant®** com base na gravidade (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”). Se ocorrer uma reação reação alérgica grave, suspenda permanentemente o **Rybrevant®**.

#### **Doença Pulmonar Intersticial/Pneumonite**

**Rybrevant®** pode causar doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite grave e fatal.

#### **Rybrevant® com lazertinibe**

Em MARIPOSA, (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”), DPI/pneumonite ocorreu em 3,1% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe, incluindo Grau 3 em 1,0% e Grau 4 em 0,2% dos pacientes. Houve um caso fatal de DPI/pneumonite e 2,9% dos pacientes descontinuaram permanentemente **Rybrevant®** e lazertinibe devido a DPI/pneumonite (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”).

#### **Rybrevant® com carboplatina e pemetrexede**

Com base na população de segurança (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”), DPI/pneumonite ocorreu em 2,1% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede, com 1,8% dos pacientes que experimentam DPI/pneumonite de Grau 3. 2,1% descontinuaram **Rybrevant®** devido a DPI/pneumonite.

#### **Rybrevant® como agente único**

Em CHRYSLIS, (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”), DPI/pneumonite ocorreu em 3,3% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** como agente único, com 0,7% dos pacientes apresentando DPI/pneumonite de Grau 3. Três pacientes (1%) descontinuaram permanentemente **Rybrevant®** 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 **Rybrevant®** em pacientes com suspeita de DPI/pneumonite e descontinue permanentemente se DPI/pneumonite for confirmada (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

#### **Eventos tromboembólicos Venosos (ETV) com uso concomitante de Rybrevant® e lazertinibe**

**Rybrevant®** em combinação com lazertinibe pode causar eventos tromboembólicos venosos graves e fatais (ETVs), incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar. A maioria desses eventos ocorreu durante os primeiros quatro meses de terapia (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”)

Em MARIPOSA (vide ““QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”), as ETVs ocorreram em 36% dos pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe, incluindo Grau 3 em 10% e Grau 4 em 0,5% dos pacientes. As ETVs no estudo ocorreram em 1,2% dos pacientes (n=5) enquanto recebiam terapia de anticoagulação. Houve dois casos fatais de ETV (0,5%), 9% dos pacientes tiveram ETV que levou a interrupções de dose de **Rybrevant®**, 1% dos pacientes tiveram ETV que levou a reduções de dose de **Rybrevant®**, e 3,1% dos pacientes tiveram ETV que levou à descontinuação permanente de **Rybrevant®**. O tempo médio até o início das ETV foi de 84 dias (intervalo: 6 a 777). Administre anticoagulação profilática durante os primeiros quatro meses de tratamento (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”). O uso de antagonistas de vitamina K não é recomendado. Monitore sinais e sintomas de eventos de ETV e trate como medicamento apropriado.

Suspenda **Rybrevant®** e lazertinibe com base na gravidade (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”). Uma vez iniciado o tratamento com anticoagulante, retome **Rybrevant®** e lazertinibe no mesmo nível de dose a critério do profissional de saúde (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”) No caso de recorrência de ETV apesar da anticoagulação terapêutica, interrompa permanentemente o **Rybrevant®**. O tratamento pode continuar com lazertinibe no mesmo nível de dose a critério do profissional de saúde (vide “vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”). Consulte as informações de prescrição do lazertinibe para a modificação de dosagem recomendada.

#### **Reações Dermatológicas**

**Rybrevant®** pode causar erupção grave na pele incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET), dermatite acneiforme, prurido e pele seca.

#### **Rybrevant® com lazertinibe**

Em MARIPOSA, (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”), erupção cutânea ocorreu em 86% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe, incluindo Grau 3 em 26% dos pacientes. O tempo médio até o início da erupção cutânea foi de 14 dias (intervalo: 1 a 556 dias). Erupção cutânea que leva a interrupções de dose de **Rybrevant®** ocorreu em 37% dos pacientes, erupção cutânea que levou a reduções de dose de **Rybrevant®** ocorreu em 23% dos pacientes, e erupção que levou à descontinuação permanente de **Rybrevant®** ocorreu em 5% dos pacientes.

#### **Rybrevant® com carboplatina e pemetrexede**

Com base na população de segurança agrupada (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”), erupção cutânea ocorreu em 82% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede, incluindo reações adversas de Grau 3 (15%). Em 14% dos pacientes ocorreu erupção cutânea que levou a reduções de dose, 2,5% descontinuaram permanentemente **Rybrevant®** e 3,1% descontinuaram pemetrexede.

#### **Rybrevant® como agente único**

Em CHRYSALIS, (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”) ocorreu erupção cutânea em 74% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** 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 **Rybrevant®** 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 **Rybrevant®** como agente único.

Instrua os pacientes a limitar a exposição ao sol durante e por 2 meses após o tratamento com **Rybrevant®**. 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.

Ao iniciar o tratamento com **Rybrevant®**, administrar creme emoliente isento de álcool (por exemplo, isento de isopropanol, de etanol) para reduzir o risco de reações adversas dermatológicas. Considere medidas profiláticas (por exemplo, uso de antibióticos orais) para reduzir o risco de reações adversas dermatológicas. 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. Suspenda, reduza a dose ou descontinue permanentemente **Rybrevant®** com base na gravidade (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

## **Toxicidade Ocular**

**Rybrevant®** pode causar toxicidade ocular, incluindo ceratite, blefarite, sintomas de olho seco, vermelhidão conjuntival, visão turva, alteração na acuidade visual, prurido ocular e inflamação da úvea.

### **Rybrevant® com lazertinibe**

Em MARIPOSA (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”), a toxicidade ocular ocorreu em 16% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe, incluindo toxicidade ocular de Grau 3 ou 4 em 0,7% dos pacientes. Suspenda, reduza a dose ou descontinue permanentemente o **Rybrevant®** e continue o lazertinibe com base na gravidade (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

### **Rybrevant® com carboplatina e pemetrexede**

Com base na população de segurança agrupada (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”), toxicidade ocular ocorreu em 16% dos pacientes tratados com **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede. Todos os eventos foram de Grau 1 ou 2.

### **Rybrevant® como agente único**

Em CHRYSALIS, (vide “QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?”), ceratite ocorreu em 0,7% e uveíte ocorreu em 0,3% dos pacientes tratados com **Rybrevant®**. Todos os eventos foram de Grau 1-2.

Encaminhe prontamente os pacientes com sintomas oculares novos ou piores a um oftalmologista. Suspenda, reduza a dose ou descontinue permanentemente **Rybrevant®** com base na gravidade (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

## **Toxicidade embriofetal**

Com base em seu mecanismo de ação e achados em modelos animais, **Rybrevant®** 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, embrioletalidade 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 **Rybrevant®** (vide “Gravidez e Lactação”).

## **Crianças e adolescentes**

**Rybrevant®** 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 embriofetal, incluindo efeitos no desenvolvimento placentário, pulmonar, cardíaco, cutâneo e neural. A ausência de sinalização de EGFR ou MET resultou em embrioletalidade, 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 embriofetal/pós-natal. A redução ou eliminação da sinalização de EGFR embriofetal ou materna pode prevenir a implantação, pode causar perda embriofetal 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 cirugião-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 **Rybrevant®** em crianças amamentadas, aconselhe as mulheres a não amamentar durante o tratamento com **Rybrevant®** 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.**

#### **Contracepção**

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

**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.**

#### **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 **Rybrevant®** 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?**

**Rybrevant®** 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 **Rybrevant®**. A dose de **Rybrevant®** dependerá do seu peso corporal no início da terapia.

A dose recomendada de **Rybrevant®** em monoterapia (sozinho) ou em combinação com lazertinibe é:

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

**Rybrevant®** em monoterapia (sozinho) ou em combinação com lazertinibe 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 **Rybrevant®** 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.

**Rybrevant®** 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 **Rybrevant®** dividida em dois dias.

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

**Para administração intravenosa de Rybrevant® será necessária a utilização de 1 agulha de calibre 40 x 1,2 mm.**

**Medicamentos administrados durante o tratamento com Rybrevant®**

Antes de cada infusão de **Rybrevant®**, 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?”)
- Eventos tromboembólicos venosos (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 lazertinibe**

Os dados descritos em “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?” refletem a exposição ao **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe no estudo MARIPOSA em 421 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático não tratado anteriormente cujos tumores têm mutações de deleção no exón 19 ou de substituição L858R no exón 21 do EGFR. Os pacientes receberam **Rybrevant®** por via intravenosa na dose de 1050 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1400 mg (para pacientes com ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, depois a cada 2 semanas a partir da Semana 5 em combinação com lazertinibe, 240 mg por via oral uma vez por dia, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre os 421 pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe, 73% foram expostos por 6 meses ou mais e 59% foram expostos por mais de um ano. As reações adversas mais comuns (≥ 20%) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, reação relacionada à infusão, edema, dor musculoesquelética, estomatite, ETV, parestesia, fadiga, diarreia, constipação, COVID-19, pele seca, hemorragia, diminuição do apetite, prurido, náuseas e toxicidade ocular. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 ou 4 mais comuns (≥ 2%) foram diminuição da albumina, aumento da alanina aminotransferase (ALT), diminuição de sódio, diminuição da hemoglobina, aumento de aspartato aminotransferase (AST), aumento de gama glutamil transferase (GGT) e aumento de magnésio.

### **Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede**

A população de segurança agrupada descrita em “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?” também 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 exón 19 do EGFR ou de substituição L858R no exón 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 exón 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/m<sup>2</sup> 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 ( $\geq 20\%$ ) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, reação relacionada à infusão, fadiga, náusea, estomatite, constipação, edema, diminuição do apetite, dor muscular, vômito e COVID-19. As anormalidades laboratoriais Grau 3 a 4 mais comuns ( $\geq 2\%$ ) 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 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 CHRYSLIS em 302 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático. Os pacientes receberam **Rybrevant®** na dose de 1050 mg (para peso corporal basal do paciente  $< 80\text{ kg}$ ) ou 1400 mg (para peso corporal basal do paciente  $\geq 80\text{ kg}$ ) 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 CPNPC com mutações de deleção no exón 19 ou de substituição L858R no exón 21**

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição ao **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe em 421 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático não tratado anteriormente cujos tumores têm mutações de deleções no exón 19 ou de substituição L858R no exón 21 do EGFR no MARIPOSA. Os pacientes receberam **Rybrevant®** por via intravenosa na dose de 1050 mg (para pacientes  $< 80\text{ kg}$ ) ou 1400 mg (para pacientes com  $\geq 80\text{ kg}$ ) uma vez por semana durante 4 semanas, depois a cada 2 semanas a partir da Semana 5 em combinação com lazertinibe, 240 mg por via oral uma vez por dia. Entre os 421 pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe, 73% foram expostos ao **Rybrevant®** por  $\geq 6$  meses e 59% foram expostos a **Rybrevant®** por  $> 1$  ano.

A idade média dos pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe foi de 64 anos (25 a 88); 64% eram do sexo feminino; 59% eram asiáticos, 38% eram brancos, 1,7% eram indígenas americanos ou nativos do Alasca, 0,7% eram negros ou afro-americanos, 1% eram de raças desconhecidas ou outras e 13% eram hispânicos ou latinos, 67% tinham o *Performance status* (PS) do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1, 33% tinham ECOG PS de 0, 60% tinham deleções no exón 19 do EGFR e 40% tinham mutações de substituição L858R no exón 21 do EGFR.

Reações adversas graves ocorreram em 49% dos pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe. Reações adversas graves que ocorrem em  $\geq 2\%$  dos pacientes incluíram ETV (11%), pneumonia (4%), erupção cutânea e DPI/pneumonite (2,9% cada), COVID-19 (2,4%), derrame pleural e reação relacionada à infusão (2,1% cada). Reações adversas fatais ocorreram em 7% dos pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe devido à morte não especificada de outro modo (1,2%); sepse e insuficiência respiratória (1% cada); pneumonia, infarto do miocárdio e morte súbita (0,7% cada); infarto cerebral, embolia pulmonar (EP) e infecção pela COVID-19 (0,5% cada); e DPI/pneumonite, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e parada cardiorrespiratória (0,2% cada).

A descontinuação permanente de **Rybrevant®** devido a uma reação adversa ocorreu em 34% dos pacientes. As reações adversas que resultaram em descontinuação permanente em  $\geq 1\%$  dos pacientes incluíram erupção cutânea, reações relacionadas à infusão, toxicidade ungueal, ETV, DPI/pneumonite, pneumonia, edema, hipoalbuminemia, fadiga, parestesia e dispneia.

Interrupção da dose de **Rybrevant®** devido a uma reação adversa ocorreu em 88% dos pacientes. As reações adversas que demandaram interrupção da dose em  $\geq 5\%$  dos pacientes foram reações relacionadas à infusão, erupção cutânea, toxicidade ungueal, COVID-19, ETV, aumento de ALT, edema e hipoalbuminemia.

Reduções de dose de **Rybrevant®** devido a uma reação adversa ocorreu em 46% dos pacientes. As reações adversas que demandaram reduções de dose em  $\geq 5\%$  dos pacientes foram erupção cutânea e toxicidade ungueal.

As reações adversas mais comuns ( $\geq 20\%$ ) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, reação relacionada à infusão, dor musculoesquelética, estomatite, edema, ETV, parestesia, fadiga, diarreia, constipação, COVID-19, hemorragia, pele seca, diminuição do apetite, prurido e náuseas. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 ou 4 mais comuns ( $\geq 2\%$ ) foram diminuição da albumina, diminuição do sódio, aumento da ALT, diminuição do potássio, diminuição da hemoglobina, aumento de AST, aumento de GGT e aumento de magnésio.

A Tabela 1 resume as reações adversas ( $\geq 10\%$ ) em MARIPOSA.

**Tabela 1:** Reações adversas ( $\geq 10\%$ ) em pacientes com CPNPC com mutações de deleção no exón 19 ou de substituição L858R no exón 21 em MARIPOSA

Reações Adversas	Rybrevant® em combinação com lazertinibe (N=421)		osimertinibe (N=428)	
	Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)	Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>				
Erupção cutânea*	86	26	48	1,2
Toxicidade ungueal*	71	11	34	0,7
Pele seca*	25	1	18	0,2
Prurido	24	0,5	17	0,2
<b>Lesões, envenenamento e distúrbios durante a administração</b>				
Reação relacionada à infusão <sup>+</sup>	63	6	0	0
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>				
Dor musculoesquelética*	47	2,1	39	1,9
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>				
Estomatite*	43	2,4	27	0,5
Diarreia*	31	2,6	45	0,9
Constipação	29	0	13	0
Nausea	21	1,2	14	0,2
Vômito	12	0,5	5	0
Dor abdominal*	11	0	10	0
Hemorroidas	10	0,2	2,1	0,2
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>				
Edema*	43	2,6	8	0
Fadiga*	32	3,8	20	1,9
Pirexia	12	0	9	0
<b>Distúrbios vasculares</b>				
Tromboembolismo venoso*	36	11	8	2,8
Hemorragia*	25	1	13	1,2
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>				
Parestesia*	35	1,7	10	0,2
Tontura*	14	0	10	0
Dor de cabeça*	13	0,2	13	0
<b>Infecções e infestações</b>				
COVID-19	26	1,7	24	1,4
Conjuntivite	11	0,2	1,6	0
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>				
Diminuição do apetite	24	1	18	1,4
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>				
Tosse*	19	0	23	0
Dispneia*	14	1,7	17	3,5
<b>Distúrbios oculares</b>				
Toxicidade ocular*	16	0,7	7	0
<b>Transtornos psiquiátricos</b>				
Insônia	10	0	11	0

\* Termos agrupados

+ Aplicável apenas para Rybrevant®

As reações adversas clinicamente relevantes em  $< 10\%$  dos pacientes que receberam Rybrevant® em combinação com lazertinibe incluíram DPI/pneumonite (3,1%).

A Tabela 2 resume as anormalidades laboratoriais em MARIPOSA.

**Tabela 2:** Anormalidades laboratoriais selecionadas ( $\geq 20\%$ ) que pioraram a partir da linha de base em pacientes com CPNPC com mutações de deleção no exón 19 ou de substituição L858R no exón 21 do EGFR em MARIPOSA<sup>+</sup>

Anormalidades Laboratoriais	Rybrevant® em combinação com lazertinibe (N=421)		osimertinibe (N=428)	
	Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)	Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
<b>Química</b>				
Diminuição da albumina	89	8	22	0,2
Aumento de alanina aminotransferase	65	7	29	2,6
Aumento de aspartato aminotransferase	52	3,8	36	1,9
Aumento da fosfatase alcalina	45	0,5	15	0,5
Diminuição do cálcio (corrigido)	41	1,4	27	0,7
Aumento de gama glutamil transferase	39	2,6	24	1,9
Diminuição de sódio	38	7	35	5
Diminuição de potássio	30	5	15	1,2
Aumento da creatinina	26	0,7	35	0,7
Diminuição do magnésio	25	0,7	10	0,2
Aumento de magnésio	12	2,6	20	4,8
<b>Hematologia</b>				
Diminuição da contagem de plaquetas	52	0,7	57	1,4
Diminuição de hemoglobina	47	3,8	56	1,9
Diminuição de leucócitos	38	1,0	66	0,7
Diminuição de neutrófilos	15	1,4	33	1,4

<sup>+</sup> O denominador usado para calcular a taxa é o número de pacientes com um valor de linha de base e pelo menos um valor pós-tratamento para o teste de laboratório específico.

### Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC) com Mutações de Deleção no Exón 19 ou de Substituição L858R no Exón 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 exón 19 do EGFR ou de substituição L858R no exón 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  $\geq 80$  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  $\geq 80$  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/m<sup>2</sup> uma vez a cada 3 semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre os pacientes que receberam **Rybrevant®**, 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 **Rybrevant®** 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 **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede; estes incluíram insuficiência respiratória, sepse e fibrilação ventricular (0,8% cada).

Interrupções da dose de **Rybrevant®** devido a uma reação adversa ocorreram em 60% dos pacientes. Reações relacionadas à infusão (RRI) 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 **Rybrevant®** 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 **Rybrevant®** 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 Prevamente com CPNPC com Mutações de Deleção no Éxon 19 ou de Substituição L858R no Éxon 21 do EGFR Tratados com Rybrevant® em Combinação com carboplatina e pemetrexede no Estudo MARIPOSA-2**

Classe de Sistema de Órgãos Reações Adversas	Rybrevant® + carboplatina + pemetrexede (N=130)		carboplatina + pemetrexede (N=243)	
	Todos os Graus (%)	Grau 3-4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3-4 (%)
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>				
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
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>				
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
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>				
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
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>				
Apetite reduzido	31	0	21	1,2
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>				
Dor musculoesquelética*	30	3,1	19	0,8
<b>Infecções e Infestações</b>				
COVID-19	21	1,5	10	0
<b>Distúrbios oculares</b>				
Toxicidade ocular*	17	0	3,7	0
<b>Distúrbios vasculares</b>				
Hemorragia*	14	0,8	4,9	0
Tromboembolismo venoso* (TEV)	10	2,3	4,5	2,8
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>				
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 **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e pemetrexede incluem: dor abdominal, hemorroidas, tontura, , comprometimento visual, crescimento de cílios, ceratite e doença pulmonar intersticial .

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

**Tabela 4: Anormalidades Laboratoriais Selecionadas (≥ 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 Rybrevant® em Combinação com carboplatina e pemetrexede no MARIPOSA-2**

Anormalidade Laboratorial	Rybrevnt® + carboplatina + pemetrexede (N=130)		carboplatina + pemetrexede (N=243)	
	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
<b>Hematologia</b>				
Diminuição de leucócitos	91	42	85	19
Diminuição da contagem de neutrófilos	74	49	64	25
Diminuição da contagem de plaquetas	74	17	58	9
Diminuição da hemoglobina	71	12	77	9
Diminuição da contagem de linfócitos	69	28	58	18
<b>Bioquímica</b>				
Diminuição da albumina	73	3,8	26	0,4
Diminuição de sódio	49	11	30	6
Aumento de aspartato aminotransferase	47	0,8	52	0,9
Aumento de fosfatase alcalina	42	0	29	0,4
Aumento da alanina aminotransferase	39	3,9	56	6
Diminuição do magnésio	38	0,8	17	0,4
Diminuição de potássio	37	11	12	3,4
Aumento de gama glutamil transferase	30	3,1	41	1,3
Diminuição de cálcio (Corrigido)	25	0	11	0,9

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

Interrupções de dose de **Rybrevant®** 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 **Rybrevant®** 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 5 estão resumidas as reações adversas no estudo PAPILLON.

**Tabela 5: Reações adversas ( $\geq 10\%$ ) em pacientes com CPNPC metastático com mutações de inserção no exon 20 que receberam Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede no estudo PAPILLON**

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

<sup>1</sup> Reações adversas foram classificadas usando CTCAE versão 5.0

<sup>2</sup> 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 6 estão resumidas as anormalidades laboratoriais no estudo PAPILLON.

**Tabela 6: Anormalidades laboratoriais selecionadas ( $\geq 20\%$ ) que pioraram desde o início em pacientes com CPNPC metastático com mutações de inserção no exon 20 do EGFR que receberam Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede no estudo PAPILLON**

Anormalidade laboratorial <sup>1</sup>	Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede <sup>2</sup>		carboplatina em combinação com pemetrexede <sup>3</sup>	
	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
<b>Hematologia</b>				
Diminuição de leucócitos	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
<b>Química</b>				
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 (corrigido)	27	1	18	1

<sup>1</sup> Reações adversas foram classificadas usando CTCAE versão 5.0

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

### **CPNPC com Mutações de Inserção no Exon 20 do EGFR Previamente Tratado**

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição ao Rybrevant® na dosagem recomendada em 129 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de inserção do Exon 20 do EGFR cuja doença progrediu durante ou após a quimioterapia à base de platina (CHRYSALIS, NCT02609776). Entre os pacientes que receberam Rybrevant®, 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 Rybrevant®. 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 **Rybrevant®** devido à uma reação adversa ocorreu em 11% dos pacientes. As reações adversas que resultaram na descontinuação permanente de **Rybrevant®** em  $\geq 1\%$  dos pacientes foram pneumonia, RRI, pneumonite/DPI, dispneia, derrame pleural e erupção cutânea.

As interrupções da dose de **Rybrevant®** 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 **Rybrevant®** 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 7 resume as reações adversas no CHRYSLIS.

**Tabela 7: Reações adversas ( $\geq 10\%$ ) em pacientes com CPNPC com mutações de inserção no exón 20 cuja doença progrediu durante ou após quimioterapia à base de platina e que receberam Rybrevant® no CHRYSLIS**

Reações Adversas	Rybrevant® (N=129)	
	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
<b>Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos</b>		
Erupção cutânea*	84	3,9
Prurido	18	0
Pele seca	14	0
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>		
Reação relacionada à infusão	64	3,1
Fadiga*	33	2,3
Edema*	27	0,8
Febre (pirexia)	13	0
<b>Infecções e Infestações</b>		
Lesões na unha (paroníquia)	50	3,1
Pneumonia*	10	0,8
<b>Distúrbios muscoloesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>		
Dor musculoesquelética*	47	0
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>		
Falta de ar (dispneia)*	37	2,3
Tosse*	25	0
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>		
Náusea	36	0
Lesões na boca (estomatite)*	26	0,8

Constipação	23	0
Vômito	22	0
Diarreia	16	3,1
Dor abdominal <sup>*</sup>	11	0,8
<b>Distúrbios vasculares</b>		
Hemorragia <sup>*</sup>	19	0
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>		
Diminuição do apetite	15	0
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>		
Neuropatia periférica <sup>*</sup>	13	0
Tontura	12	0,8
Dor de cabeça <sup>*</sup>	10	0,8

\* Termos agrupados

<sup>1</sup> 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 8 resume as anormalidades laboratoriais no CHRYSLIS.

**Tabela 8: Anormalidades laboratoriais selecionadas (≥ 20%) que pioraram em relação ao período basal em pacientes com CPNPC metastático com mutações de inserção no exón 20 do EGFR cuja doença progrediu durante ou após quimioterapia à base de platina e que receberam Rybrevant® no estudo CHRYSLIS**

Anormalidades Laboratoriais	Rybrevant® <sup>+</sup> (N=129)	
	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
<b>Química</b>		
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
<b>Hematologia</b>		
Diminuição de linfócitos	36	8

<sup>+</sup> 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.

#### Experiência pós-marketing

As seguintes reações adversas associadas ao uso de **Rybrevant®** foram identificadas em estudos clínicos ou relatórios de

pós-comercialização. Como algumas dessas reações foram reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de forma confiável a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição a medicamentos.

**Distúrbios do sistema imunitário:** Reações relacionadas com a infusão, incluindo reações anafiláticas/anafiláticas

**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

**Innovative Medicine  
InfoCenter**

InfocenterBR@its.jnj.com  
0800 701 1851

® Marca Registrada

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/10/2025.



CCDS 2503

USPI 2502

VP TV 13.0

	HISTÓRICO DE BULAS											Johnson & Johnson Innovative Medicine
	Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula					Dados das alterações de bulas			
Produto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas		
Rybrevant (amivantamabe)	23/09/2021	3764107/219	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão inicial de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	12/02/2021	061047421-6	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	20/09/2021	Bula Inicial	VP TV 1.0 VPS TV 1.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML		
Rybrevant (amivantamabe)	23/12/2021	8454231/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	23/12/2021	8454231/21-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	23/12/2021	VP: 6 VPS: 8	VP TV 2.0 VPS TV 2.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML		
Rybrevant (amivantamabe)	10/10/2023	1078359/23-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	24/01/2023	0072645/23-1	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado	02/10/2023	VP: 5 e Dizeres Legais VPS: 7 e Dizeres Legais	VP TV 3.0 VPS TV 3.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML		
Rybrevant (amivantamabe)	21/12/2023	1454251/23-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	28/11/2022	4989230/22-4	11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança	11/12/2023	VP: - VPS: 2, 3, 8	VP TV 4.0 VPS TV 4.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML		
Rybrevant (amivantamabe)	14/03/2024	0321559/24-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	03/10/2023	1050607/23-1	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	11/03/2024	VP: 1, 4, 6, 8 VPS: 1, 2, 3, 5, 8, 9	VP TV 5.0 VPS TV 5.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML		
Rybrevant (amivantamabe)	10/04/2024	454767/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	19/12/2023	1451404/23-4	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	08/04/2024	VP: 1, 4, 8 VPS: 1, 2, 3, 5, 8, 9	VP TV 6.0 VPS TV 6.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML		
Rybrevant (amivantamabe)	02/05/2024	0582215/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	02/05/2024	0582215/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	02/05/2024	VP: 4, 8 VPS: 5, 9	VP TV 7.0 VPS TV 7.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML		
Rybrevant (amivantamabe)	28/06/2024	0884164/24-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	28/06/2024	0884164/24-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	28/06/2024	VP: 4, 5, Dizeres Legais VPS: 5, 7, Dizeres Legais	VP TV 8.0 VPS TV 8.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML		
Rybrevant (amivantamabe)	24/10/2024	146644/24-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	24/10/2024	146644/24-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	24/10/24	VP: 4 e 8 VPS: 2, 3, 5 e 9	VP TV 9.0 VPS TV 9.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML		
Rybrevant (amivantamabe)	19/11/2024	1586623/24-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	30/01/2024	0114806/24-1	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado	21/10/24	VP: 5 VPS: 7	VP TV 10.0 VPS TV 10.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML		
Rybrevant (amivantamabe)	07/02/2025	0175752/25-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	29/01/2024	0105919/24-0	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	20/1/25	VP: 1, 4, 6, 8, Dizeres Legais VPS: 1, 2, 3, 5, 8, 9, Dizeres Legais	VP TV 11.0 VPS TV 11.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML		
Rybrevant (amivantamabe)	09/04/2025	0491351/25-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	09/04/2025	0491351/25-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	09/04/2025	VP: 4 e 8 VPS: 2, 5, 8 e 9	VP TV 12.0 VPS TV 12.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML		
Rybrevant (amivantamabe)	14/10/2025	xxxxxx/xx-x	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	13/12/2024	1709222/24-1 0249815/25-4 04/04/2025	80. Exclusão ou alteração de informações de segurança. 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança. 77C. AMPLIAÇÃO DE USO	15/09/2025 15/09/2025 13/10/2025	VP: 1, 4, 6 e 8 VPS: 1, 5, 8 e 9	VP TV 13.0 VPS TV 13.0	350 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 7 ML		

Johnson&Johnson  
Innovative Medicine

# RYBREVANT® SC (amivantamabe)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

1600 mg/10 mL  
2240 m/14 mL

## **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 exón 19 ou de substituição L858R no exón 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 exón 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 exón 19 ou de substituição L858R no exón 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).

- 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 exón 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 exón 19 ou de substituição L858R no exón 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 exón 19 ou de Substituição L858R no exón 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).

#### **Rybrevant® SC com carboplatina e pemetrexede em pacientes não tratados previamente com mutações de inserção no exón 20 do EGFR**

Com base na população de segurança, RRA ocorreram em 8% 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 RRAs relatadas, 80% ocorreram após a dose inicial (Semana 1, Dia 1).

Pré-medicar com anti-histamínicos, antipiréticos e glicocorticoídes e administrar **Rybrevant® 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 **Rybrevant® SC**, se estiver em andamento, se houver suspeita de RRA. Retome o tratamento após a resolução dos sintomas ou descontinue permanentemente o **Rybrevant® SC** com base na gravidade (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO”).

#### **Doença Pulmonar Intersticial/Pneumonite**

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

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

Com base na população de segurança, DPI/pneumonite ocorreu em 4,2% dos pacientes tratados com **Rybrevant® 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%.

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

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

#### **Rybrevant® SC com carboplatina e pemetrexede em pacientes não tratados previamente com mutações de inserção no exón 20 do EGFR**

Com base na população de segurança, DPI/pneumonite ocorreu em 1 (1,5%) paciente tratado com **Rybrevant® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede. A reação adversa foi de Grau 4 e o paciente descontinuou permanentemente o **Rybrevant® 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 **Rybrevant® SC** em pacientes com suspeita de DPI/pneumonite e descontinue 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 **Rybrevant® 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 **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe, incluindo reações adversas de Grau 3 (0,9%). A incidência de reduções na dose de **Rybrevant® SC** devido a TEV foi de 0,3%. Não houve interrupções permanentes de **Rybrevant® 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, **Rybrevant® 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, descontinue **Rybrevant® SC** ou lazertinibe. O tratamento pode continuar com **Rybrevant® SC** ou lazertinibe, mas não com ambos (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO”).

**Reações Dermatológicas Adversas**

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

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

Com base na população de segurança, erupção cutânea ocorreu em 85% dos pacientes tratados com **Rybrevant® 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 **Rybrevant® SC** ocorreu em 13% dos pacientes, e 1,5% descontinuaram permanentemente **Rybrevant® SC** devido a erupção cutânea.

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

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

**Rybrevant® SC com carboplatina e pemetrexede em pacientes não tratados anteriormente com mutações de inserção no exón 20 do EGFR**

Com base na população de segurança, erupção cutânea ocorreu em 83% dos pacientes tratados com **Rybrevant® SC** em combinação com carboplatina e pemetrexede, incluindo reações adversas de Grau 3 (9%). Erupção cutânea que levou à reduções na dose de **Rybrevant® SC** ocorreu em 11% dos pacientes, e nenhum paciente descontinuou permanentemente **Rybrevant® 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 **Rybrevant® 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 **Rybrevant® SC** com base na gravidade (vide “COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO”).

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

#### **Toxicidade Ocular**

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

#### **Rybrevant® SC com lazertinibe em pacientes não tratados anteriormente com mutações de deleção no exón 19 ou de substituição L858R no exón 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 **Rybrevant® 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 **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe, incluindo reações de Grau 3-4 (0,6%).

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

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

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

Com base na população de segurança, ocorreu toxicidade ocular, incluindo conjuntivite e olho seco, em 4,6% dos pacientes tratados com **Rybrevant® 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, **Rybrevant® 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, embrioletalidade 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 **Rybrevant® SC** (vide “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO”).

### **Crianças e adolescentes**

**Rybrevant® 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 Rybrevant® 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 embriofetal, incluindo efeitos no desenvolvimento placentário, pulmonar, cardíaco, cutâneo e neural. A ausência de sinalização de EGFR ou MET resultou em embrioletalidade, 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 **Rybrevant® SC** em crianças amamentadas,

aconselhe as mulheres a não amamentarem durante o tratamento com **Rybrevant® SC** 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.**

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**

**Rybrevant® 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 **Rybrevant® SC**.

Contracepção

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 **Rybrevant® SC**.

#### **Uso em Idosos**

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

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

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

#### **Contracepção**

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.**

## **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?**

**Rybrevant® 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 **Rybrevant® SC**. A dose de **Rybrevant® SC** dependerá do seu peso corporal no início da terapia. Você será tratado com **Rybrevant® 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 **Rybrevant® 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.

**Rybrevant® 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 **Rybrevant® 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.

**Rybrevant® 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**

**Rybrevant® 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 Rybrevant® SC**

Antes de cada injeção de **Rybrevant® 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 **Rybrevant® 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 **Rybrevant® 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 **Rybrevant® 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 **Rybrevant® 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 **Rybrevant® SC** por  $\geq$  6 meses e 1,6% foram expostos a **Rybrevant® 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 **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe.

As descontinuações permanentes de **Rybrevant® SC** devido a uma reação adversa ocorreram em 7% dos pacientes. As reações adversas que levaram à descontinuação de **Rybrevant® 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 **Rybrevant® 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 **Rybrevant® 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>Rybrevant® SC + lazertinibe</i> (N=125)	
	Todas os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>		
Erupção cutânea*	92	22
Toxicidade nas unhas*	73	3,2
Prurido	30	0
Pele seca*	27	0,8
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>		
Estomatite*	54	3,2
Constipação	26	0
Náusea	26	0
Diarreia	22	0,8
Vômito	14	0
<b>Distúrbios gerais e condições do local da administração</b>		
Edema*	41	1,6
Fadiga*	19	1,6
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>		
Diminuição do apetite	25	0,8
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>		
Dor muscular (Mialgia)	24	0,8
<b>Distúrbios oculares</b>		
Outros distúrbios oculares*	19	0,8
<b>Lesões, intoxicações e complicações relacionadas a procedimentos</b>		
Reações relacionadas à administração	15	0
<b>Distúrbios vasculares</b>		
Tromboembolismo venoso*	13	0,8
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>		
Tontura*	10	0

\*Termos agrupados

Reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam **Rybrevant® 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 exón 19 ou substituição L858R no exón 21 do EGFR não tratados anteriormente no estudo NSC2002 (PALOMA-2) Coortes 1 e 6<sup>†</sup>**

<b>Anormalidade Laboratorial</b>	<b>Rybrevant® SC + lazertinibe (N=125)</b>	
	<b>Todos os Graus (%)</b>	<b>Graus 3 ou 4 (%)</b>
<b>Química</b>		
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
<b>Hematologia</b>		
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

<sup>†</sup> 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 exón 19 ou de substituição L858R no exón 21 do EGFR.

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

A segurança do **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe em pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático cujos tumores têm mutações de deleção no exón 19 ou de substituição L858R no exón 21 do EGFR também foi avaliada no estudo PALOMA-3. Os pacientes receberam **Rybrevant® 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 exón 19 ou de substituição L858R no exón 21 do EGFR”). Adicionalmente, 164 pacientes (80%) recebendo **Rybrevant® 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 **Rybrevant® SC**, 33% foram expostos por  $\geq 6$  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 **Rybrevant® 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 **Rybrevant® SC** e 3 (1,4%) pacientes que receberam amivantamabe intravenoso, ambos em combinação com lazertinibe.

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

Reações adversas que necessitaram interrupção da dose do **Rybrevant® SC** em  $\geq 5\%$  dos pacientes foram erupção cutânea (18%) e toxicidade nas unhas (9%). Reações adversas que necessitaram reduções da dose do **Rybrevant® 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 **Rybrevant® 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 **Rybrevant® 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 **Rybrevant® 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 **Rybrevant® SC** ou amivantamabe intravenoso em NSC3004 (PALOMA-3)**

Reação Adversa	<b><i>Rybrevant® SC + lazertinibe (N=206)</i></b>		<b><i>amivantamabe intravenoso + lazertinibe (N=210)</i></b>	
	<b>Todos os Graus (%)</b>	<b>Graus 3 ou 4 (%)</b>	<b>Todos os Graus (%)</b>	<b>Graus 3 ou 4 (%)</b>
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>				
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
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>				
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
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>				
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
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>				
Diminuição do apetite	22	0,5	25	1,4
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>				
Dor muscular (Mialgia)	16	0	6	0
<b>Lesão, envenenamento e complicações do procedimento</b>				
Reações relacionadas à administração	13	0,5	66	3,8
<b>Distúrbios oculares</b>				
Outros distúrbios oculares*	12	0,5	8	0
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>				
Tontura	12	0	12	0
<b>Distúrbios vasculares</b>				
Tromboembolismo venoso*	9	1,0	13	2,9

\*Termos agrupados

As reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam Rybrevant® 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 ( $\geq 20\%$ ) que pioraram em relação ao período basal em pacientes com CPNPC mutações de deleção no exón 19 ou de substituição L858R no exón 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 (%)
<b>Química</b>				
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
<b>Hematologia</b>				
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 (%)
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>		
Fadiga *	10 (32%)	1 (3,2%)
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>		
Erupção cutânea *	9 (29%)	1 (3,2%)
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>		
Náusea	9 (29%)	1 (3,2%)
Estomatite *	7 (23%)	1 (3,2%)
Constipação	6 (19%)	0
Vômito	4 (13%)	0
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>		
Dor muscular (Mialgia)	4 (13%)	0
<b>Lesões, envenenamentos e complicações relacionadas a procedimentos</b>		
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 (≥ 20%) que se agravaram em relação ao período basal em pacientes previamente tratados com CPNPC mutações de deleção no exón 19 ou de substituição L858R no exón 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 (%)
<b>Química</b>		
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
<b>Hematologia</b>		
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 exón 19 ou de substituição L858R no exón 21 do EGFR.

#### **Tratamento de Primeira Linha de CPNPC com Mutação de Inserção no Exón 20 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 65 pacientes não tratados previamente com CPNPC localmente avançado ou metastático cujos tumores apresentam mutação de inserção no exón 20 do EGFR na coorte 2 do estudo PALOMA-2. Os pacientes receberam **Rybrevant® 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 exón 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 **Rybrevant® SC** por  $\geq$  6 meses. Para detalhes sobre a população do estudo, vide “Estudos Clínicos - Primeira linha de tratamento para CPNPC com mutação de inserção no exón 20 do EGFR”.

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

As descontinuações permanentes do **Rybrevant® SC** devido a uma reação adversa ocorreram em 3,1% dos pacientes.

As reações adversas que levaram à descontinuação do **Rybrevant® SC** em  $\geq$  1% dos pacientes foram edema (1,5%) e DPI (1,5%).

A reação adversa que necessitou interrupção da dose do **Rybrevant® SC** em  $\geq$  5% dos pacientes foi erupção cutânea (11%). A reação adversa que necessitou redução da dose do **Rybrevant® 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 exón 20 do EGFR no estudo NSC2002 (PALOMA-2) Coorte 2**

Reação Adversa	Rybrevant® SC + carboplatina + pemetrexede (N=65)	
	Todos os graus (%)	Graus 3 or 4 (%)
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>		
Erupção cutânea*	54 (83%)	6 (9%)
Toxicidade nas unhas*	30 (46%)	0
Prurido	7 (11%)	0
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>		
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%)
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>		
Diminuição do apetite	13 (20%)	0
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>		
Fadiga*	19 (29%)	3 (4,6%)
Edema*	17 (26%)	1 (1,5%)

\* Termos agrupados

Reações adversas clinicamente relevantes em  $< 10\%$  dos pacientes que receberam Rybrevant® 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 exón 20 do EGFR no NSC2002 (Estudo PALOMA-2), Coorte 2<sup>†</sup>**

Anormalidade Laboratorial	Rybrevant® SC + carboplatina and pemetrexede (N=65)	
	Todos os graus (%)	Graus 3 or 4 (%)
<b>Química</b>		
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
<b>Hematologia</b>		
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 exón 20 do EGFR.

#### **CPNPC previamente tratado com mutações de inserção no exón 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 **Rybrevant® 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 **Rybrevant® SC** e 81% para amivantamabe intravenoso), a incidência de TEV foi menor no braço de **Rybrevant® SC + lazertinibe** (9%) em comparação com o braço de amivantamabe intravenoso + lazertinibe (13%). A menor incidência de eventos TEV no braço de **Rybrevant® 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 **Rybrevant® 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 **Rybrevant® 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 em estudos clínicos ou relatórios pós-comercialização. 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.

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: Trombocitopenia\*, Neutropenia\*

\*aplicável apenas ao amivantamabe em combinação com carboplatina e pemetrexede.

**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 DESTE MEDICAMENTO?**

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](mailto:InfocenterBR@its.jnj.com)  
0800 7011851

® Marca Registrada

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/10/2025.**



CCDS 2509

VP TV 2.0

	HISTÓRICO DE BULAS										Johnson & Johnson Innovative Medicine
	Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula					Dados das alterações de bulas		
Produto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas	
Rybrevant SC (amivantamabe)	30/04/2025	0585824/25-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	17/06/2024	0827670/24-6 0827663/24-3 0827603/24-0 0827622/24-6 0827648/24-0 0827710/24-9 0827728/24-1 0827761/24-3 0827694/24-3 0827749/24-4	11881 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 1. Alteração de Instalação de Fabricação da Substância Ativa - Maior 11895 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 9. Alteração na Escala do Processo de Fabricação - Moderada 11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da Descrição ou Composição do Produto Terminado - Maior 11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da Descrição ou Composição do Produto Terminado - Maior 11923 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da Descrição ou Composição do Produto Terminado - Moderada 11933 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 42. Alteração do Processo de Fabricação do Produto Terminado - Moderada 11933 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 42. Alteração do Processo de Fabricação do Produto Terminado - Moderada 11964 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 75A. Inclusão ou Substituição da Via de Administração 11966 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. Alteração de Posologia 11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77A. Inclusão ou Modificação de Indicação Terapêutica	28/04/2025	Bula Inicial da nova via de administração	VP TV 1.0 /VPS TV 1.0	1600 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML 2240 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 14 ML	
Rybrevant SC (amivantamabe)	14/10/2025	xxxxxx/xx-x	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	04/04/2025	0465589/25-3	77C. AMPLIAÇÃO DE USO	13/10/2025	VP: 1, 4 e 8 VPS: 1, 5 e 9	VP TV 2.0 VPS TV 2.0	1600 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML 2240 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 14 ML	