Johnson&Johnson
Innovative Medicine

RYBREVANT®
(amivantamabe)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Solução para diluição para infusão

350 mg/7 mL

Johnson&Johnson
Innovative Medicine

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 éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21) em um gene chamado EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico).

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

- em combinação com carboplatina e pemetrexede, para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com um tipo de câncer denominado câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). É usado quando o câncer está avançado (já se espalhou pelo corpo) e possui certas alterações (mutações de inserção no éxon 20) em um gene chamado EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico).

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

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

- fator de transição mesenquimal-epitelial (MET).

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 alergica 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 devido 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 devido 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 alergica 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 CHRYSALIS, (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 ou2.

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

Os pacientes receberam **Rybrevant®** por via intravenosa na dose de 1400 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, depois a cada 3 semanas com uma dose de 1750 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) começando na Semana 7 até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, em combinação com carboplatina na área sob a curva AUC 5 uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas, e pemetrexede na dose de 500 mg/m^2 uma vez a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre os 281 pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com carboplatina e

pemetrexede, 65% foram expostos por 6 meses ou mais e 24% foram expostos por mais de um ano. Na população de segurança, as reações adversas mais comuns (≥ 20%) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, reação relacionada à infusão, fadiga, náusea, estomatite, constipação, edema, diminuição do apetite, dor muscular, vômito e COVID-19 . As anormalidades laboratoriais Grau 3 a 4 mais comuns (≥ 2%) foram diminuição de neutrófilos, diminuição de leucócitos, diminuição de plaquetas, diminuição de hemoglobina, diminuição de potássio, diminuição de sódio, aumento da alanina aminotransferase, aumento gama-glutamil transferase e diminuição da albumina.

Rybrevant® como agente único

Os dados em "O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?" também refletem a exposição ao **Rybrevant®** como agente único no estudo CHRYSALIS em 302 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático. Os pacientes receberam **Rybrevant®** na dose de 1050 mg (para peso corporal basal do paciente < 80 kg) ou 1400 mg (para peso corporal basal do paciente ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas , depois a cada 2 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre 302 pacientes que receberam **Rybrevant®** como agente único, 36% foram expostos por 6 meses ou mais e 12% foram expostos por mais de um ano. Na população de segurança, as reações adversas mais comuns (≥ 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 (≥ 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 éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 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 éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR no MARIPOSA. 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. Entre os 421 pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe, 73% foram expostos ao **Rybrevant®** por ≥ 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 éxon 19 do EGFR e 40% tinham mutações de substituição L858R no éxon 21 do EGFR.

Reações adversas graves ocorreram em 49% dos pacientes que receberam **Rybrevant®** em combinação com lazertinibe. Reações adversas graves que ocorrem em ≥ 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 ≥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 ≥ 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 ≥ 5% dos pacientes foram erupção cutânea e toxicidade ungueal.

As reações adversas mais comuns (≥ 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 (≥ 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 (≥ 10%) em MARIPOSA.

Tabela 1: Reações adversas (≥ 10%) em pacientes com CPNPC com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 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 (%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
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
Lesões, envenenamento e distúrbios durante a administração				
Reação relacionada à infusão+	63	6	0	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Dor musculoesquelética*	47	2,1	39	1,9
Distúrbios gastrointestinais				
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
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Edema*	43	2,6	8	0
Fadiga*	32	3,8	20	1,9
Pirexia	12	0	9	0
Distúrbios vasculares				
Tromboembolismo venoso*	36	11	8	2,8
Hemorragia*	25	1	13	1,2
Distúrbios do sistema nervoso				
Parestesia*	35	1,7	10	0,2
Tontura*	14	0	10	0
Dor de cabeça*	13	0,2	13	0
Infecções e infestações				
COVID-19	26	1,7	24	1,4
Conjuntivite	11	0,2	1,6	0
Distúrbios do metabolismo e nutrição				
Diminuição do apetite	24	1	18	1,4
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Tosse*	19	0	23	0
Dispneia*	14	1,7	17	3,5
Distúrbios oculares				
Toxicidade ocular*	16	0,7	7	0
Transtornos psiquiátricos				
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 úlcera de pele e DPI/pneumonite.

A Tabela 2 resume as anormalidades laboratoriais em MARIPOSA.

Tabela 2: Anormalidades laboratoriais selecionadas (≥ 20%) que pioraram a partir da linha de base em pacientes com CPNPC com mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21 do EGFR em MARIPOSA+

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 (%)
Química				
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
Hematologia				
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

+ 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 Éxon 19 ou de Substituição L858R no Éxon 21 do EGFR Tratado Previamente

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

Pacientes com metástases intracranianas assintomáticas ou previamente tratadas e estáveis foram elegíveis. Os pacientes receberam **Rybrevant®**, por via intravenosa 1400 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, e então a cada 3 semanas com uma dose de 1750 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) a partir da Semana 7 até progressão ou toxicidade inaceitável, em combinação com carboplatina na área sob a curva AUC 5 uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas, e pemetrexede a 500 mg/m^2 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 Previamente 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 (%)**
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Erupção cutânea*	72	11	12	0
Toxicidade ungueal*	45	2,3	0,4	0
Prurido	15	0	7,0	0
Pele seca*	15	0	2,5	0
Distúrbios gerais e condições no local da administração				
Reação relacionada à infusão	59	5,4	0,4	0
Fadiga*	51	3,8	35	3,7
Edema*	36	1,5	11	0,4
Febre (pirexia)	12	0	10	0
Distúrbios gastrointestinais				
Náusea	45	0,8	37	0,8

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

* Termo agrupado

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

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 (%)**
Hematologia				
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
Bioquímica				
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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 5% dos pacientes incluíram erupção cutânea e toxicidade nas unhas.

As reações adversas mais comuns (≥ 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 (≥ 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 (≥ 10%) em pacientes com CPNPC metastático com mutações de inserção no éxon 20 que receberam Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede no estudo PAPILLON

Reação adversa[1]	Rybrevant®em combinação com carboplatina epemetrexede (N=151)		carboplatinaepemetrexede (N=155)	
	Todos os Graus (%)	Grau 3-4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3-4 (%)
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos				
Erupção cutânea[2]	90	19	19	0
Toxicidade nas unhas[2]	62	7	3	0
Pele seca[2]	17	0	6	0
Distúrbios gastrointestinais				
Estomatite[2]	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[2]	11	0,7	8	0
Distúrbios gerais e condições no local da administração				
Reação relacionada à infusão	42	1,3	1,3	0
Edema[2]	40	1,3	19	0
Fadiga[2]	42	6	45	3,9
Febre (pirexia) [2]	17	0	6	0
Distúrbios de metabolismo e nutrição				
Diminuição do apetite	36	2,6	28	1,3
Infecções e infestações				
COVID-19	24	2	14	0,6
Pneumonia[2]	13	5	6	1.9
Distúrbios vasculares				
Hemorragia[2]	18	0,7	11	1,9
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Tosse[2]	17	0	16	0
Falta de ar (dispneia)[2]	11	1,3	16	3,2
Investigações				
Perda de peso	14	0,7	8	0
Distúrbios do sistema nervoso				
Tontura[2]	11	0	12	0
Distúrbios psiquiátricos				
Insônia	11	0	13	0

[1] Reações adversas foram classificadas usando CTCAE versão 5.0

[2] Termo agrupado

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

Na Tabela 6 estão resumidas as anormalidades laboratoriais no estudo PAPILLON.

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

Anormalidade laboratorial[1]	Rybrevant® em combinação com carboplatina e pemetrexede[2]		carboplatina em combinação com pemetrexede[3]	
	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Hematologia				
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
Química				
Diminuição de albumina	87	7	34	1
Aumento de aspartato aminotransferase	60	1	61	1
Aumento de alanina aminotransferase	57	4	54	1
Diminuição de sódio	55	7	39	4
Aumento de fosfatase alcalina	51	1	28	0
Diminuição de potássio	44	11	17	1
Diminuição de magnésio	39	2	30	1
Aumento de gama glutamil transferase	38	4	43	4
Diminuição de cálcio (corrigido)	27	1	18	1

[1] Reações adversas foram classificadas usando CTCAE versão 5.0

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

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

CPNPC com Mutações de Inserção no Éxon 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 Éxon 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 2% dos pacientes incluíram erupção cutânea e paroníquia.

As reações adversas mais comuns (≥ 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 (≥ 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 CHRYSALIS.

Tabela 7: Reações adversas (≥ 10%) em pacientes com CPNPC com mutações de inserção no éxon 20 cuja doença progrediu durante ou após quimioterapia à base de platina e que receberam Rybrevant® no CHRYSALIS

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

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

* Termos agrupados

[1] Reações adversas foram classificadas usando CTCAE versão 5.0

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

A Tabela 8 resume as anormalidades laboratoriais no CHRYSALIS.

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

Anormalidades Laboratoriais	**Rybrevant®+ (N=129)**	
	Todos os Graus (%)	**Graus 3 ou 4 (%)**
Química		
Diminuição de albumina	79	8
Aumento de glicose	56	4
Aumento de fosfatase alcalina	53	4,8
Aumento de creatinina	46	0
Aumento de alanina aminotransferase	38	1,6
Diminuição de fosfato	33	8
Aumento de aspartato aminotransferase	33	0
Diminuição de magnésio	27	0
Aumento de gama-glutamil transferase	27	4
Diminuição de sódio	27	4
Diminuição de potássio	26	6
Hematologia		
Diminuição de linfócitos	36	8

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

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 28/11/2025.

CCDS 2503

USPI 2511

VP TV 14.0

	HISTÓRICO DE BULAS									
	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	1375070/25-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	13/12/2024 21/02/2025 04/04/2025	1709222/24-1 0249815/25-4 0465589/25-3	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
Rybrevant (amivantamabe)	28/11/2025	1543930/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	28/11/2025	1543930/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	28/11/2025	VP: 8 VPS: 9	VP TV 14.0 VPS TV 14.0	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 mg/14 mL
2400 mg/15 mL
3520 mg/22 mL

Johnson&Johnson
Innovative Medicine

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.

Solução injetável de 160 mg/mL de amivantamabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 15 mL.

Solução injetável de 160 mg/mL de amivantamabe em embalagem com 1 frasco-ampola de 22 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).

Cada frasco-ampola contém 2400 mg de amivantamabe em 15 mL de solução (160 mg/mL).

Cada frasco-ampola contém 3520 mg de amivantamabe em 22 mL de solução (160 mg/mL).

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Rybrevant® SC é indicado :

- em combinação com lazertinibe para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com um tipo de câncer denominado câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). É usado quando o câncer está avançado (já se espalhou pelo corpo) e possui certas alterações (mutações de deleção no éxon 19 ou de substituição L858R no éxon 21) em um gene chamado EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico).

- em combinação com carboplatina e pemetrexede, para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com um tipo de câncer denominado câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). É usado quando o câncer está avançado (já se espalhou pelo corpo) e possui certas alterações (mutações de inserção no éxon 20) em um gene chamado EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico).

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

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

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

- fator de transição epitelial-mesenquimal (MET).

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

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Rybrevant® SC é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a amivantamabe ou a qualquer um dos componentes da formulação.

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

Advertências e precauções

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

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

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

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

Hipersensibilidade e Reações Relacionadas à Administração

Rybrevant® SC pode causar hipersensibilidade e reações relacionadas à administração (RRA); sinais e sintomas de RRA incluem sensação de falta de ar, rubor, febre, calafrios e desconforto no peito, pressão baixa o e vômitos.. O tempo mediano para o início da RRA é de aproximadamente 2 horas.

Rybrevant® SC com lazertinibe

No estudo clínico PALOMA-3 (vide "8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"), nos 206 pacientes que receberam **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe, a RRA de todos os graus ocorreu em 13% e 0,5% eram de Grau 3. Dos pacientes que experimentaram RRA, 89% ocorreram na dose inicial (Semana 1, Dia 1).

Pré-medicar com anti-histamínicos, antipiréticos e glicocorticoides e administrar **Rybrevant® SC** conforme recomendado (vide "6. 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 houver suspeita de RRA. Retome o tratamento após a resolução dos sintomas ou descontinue permanentemente o **Rybrevant® SC** com base na gravidade (vide "6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO").

Doença Pulmonar Intersticial/Pneumonite

Rybrevant® SC pode causar doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite grave ou fatal.

Rybrevant® SC com lazertinibe

O estudo clínico PALOMA-3 foi um ensaio clínico controlado randomizado que comparou o **Rybrevant® SC** subcutâneo com o amivantamabe intravenoso (dosagem a cada 2 semanas).Em PALOMA-3 (vide "8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"), em 206 pacientes que receberam Rybrevant® SC em combinação com lazertinibe, DPP/pneumonite ocorreu em 6%, incluindo Grau 3 em 1%, Grau 4 em 1,5% e casos fatais em 1,9%. No total, 5% dos pacientes descontinuaram permanentemente Rybrevant® SC e lazertinibe devido a DPP/pneumonite.

Amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe

No estudo MARIPOSA (vide "8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"), em 421 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe, ILD/pneumonite ocorreu em 3,1%, incluindo Grau 3 em 1% e Grau 4 em 0,2% dos pacientes. Houve um caso fatal de ILD/pneumonite, e 2,9% dos pacientes descontinuaram permanentemente o amivantamabe intravenoso e o lazertinibe devido à ILD/pneumonite.

Amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede

Com base na população de segurança agrupada (vide "8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"), em 281 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede, ILD/pneumonite ocorreu em 2,1%, incluindo 1,8% de ILD/pneumonite Grau 3. Destes, 2,1% dos pacientes descontinuaram permanentemente o amivantamabe intravenoso devido à ILD/pneumonite.

Amivantamabe intravenoso em monoterapia

No estudo clínico CHRYSALIS (vide "8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"), em 302 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso como agente único, ILD/pneumonite

ocorreu em 3,3%, incluindo 0,7% Grau 3. Três pacientes (1%) descontinuaram permanentemente o amivantamabe intravenoso devido à ILD/pneumonite.

Os pacientes devem ser monitorados 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 "6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO").

Eventos Tromboembólicos Venosos (TEV) com uso concomitante de lazertinibe

Rybrevant® SC em combinação com lazertinibe pode causar eventos graves ou fatais de tromboembolismo venoso (TEV), incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Sem a anticoagulação profilática, a maioria desses eventos ocorreu durante os primeiros quatro meses de terapia (veja "8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?").

Rybrevant® SC com lazertinibe

No estudo clínico PALOMA-3 (vide "8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"), nos 206 pacientes que receberam **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe, eventos tromboembólicos venosos (TEV) de todos os graus ocorreram em 11%, sendo 1,5% de Grau 3. Dos 206 pacientes tratados com **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe, 80% receberam anticoagulação profilática no início do estudo. Nos 164 pacientes tratados com **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe que receberam anticoagulação profilática, TEV de todos os graus ocorreram em 7%. Nos 42 pacientes tratados com **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe que não receberam anticoagulação profilática, TEV de todos os graus ocorreram em 17%. No total, 0,5% dos pacientes apresentaram TEV levando à redução de dose de **Rybrevant® SC**, e nenhum paciente precisou descontinuar permanentemente o tratamento. O tempo mediano até o aparecimento de TEV foi de 95 dias (intervalo: 17 a 390).

Amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe

No estudo clínico MARIPOSA (vide "8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"), em 421 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe, eventos tromboembólicos venosos (TEV) ocorreram em 36%, incluindo Grau 3 em 10% e Grau 4 em 0,5% dos pacientes. TEVs durante o estudo ocorreram em 1,2% dos pacientes (n=5) enquanto recebiam terapia anticoagulante. Houve dois casos fatais de TEV (0,5%); 9% dos pacientes apresentaram TEV levando à interrupção de dose do amivantamabe intravenoso, 1% apresentou TEV levando à redução de dose, e 3,1% teve TEV levando à descontinuação permanente do amivantamabe intravenoso. O tempo mediano até o início dos TEVs foi de 84 dias (intervalo: 6 a 777 dias).

.

No caso de recorrência de TEV apesar da terapia de anticoagulação, descontinue permanentemente **Rybrevant® SC**.O tratamento pode continuar com lazertinibe, na mesma dose a critério do profissional de saúde. Consulte as informações de prescrição do lazertinibe para modificações de dosagem recomendadas (vide "6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO").

Reações Dermatológicas Adversas

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

Rybrevant® SC com lazertinibe

No estudo clínico PALOMA-3 (vide "8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"), nos 206 pacientes que receberam **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe, erupção cutânea ocorreu em 80% dos pacientes, incluindo Grau 3 em 17% e Grau 4 em 0,5%. Erupção cutânea que levou à redução de dose ocorreu em 11% dos pacientes, e **Rybrevant® SC** foi permanentemente descontinuado devido ao rash em 1,5% dos pacientes.

Amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe

No estudo clínico MARIPOSA (vide "8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"), em 421 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe, erupção cutânea ocorreu em 86%, incluindo 26% de Grau 3. O tempo mediano até o início do erupção cutânea foi de 14 dias (intervalo: 1 a 556 dias). Erupção cutânea levando à interrupção de dose do amivantamabe intravenoso ocorreu em 37% dos pacientes, erupção cutânea levando à redução de dose ocorreu em 23% dos pacientes, e erupção cutânea levando à descontinuação permanente do amivantamabe intravenoso ocorreu em 5% dos pacientes.

Amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede

Com base na população de segurança agrupada, em 281 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede, erupção cutânea ocorreu em 82%, incluindo 15% de Grau 3. Erupção cutânea levando à redução de dose ocorreu em 14% dos pacientes, e 2,5% descontinuaram permanentemente o amivantamabe intravenoso e 3,1% descontinuaram o pemetrexede.

Amivantamabe intravenoso em monoterapia

No estudo clinico CHRYSALIS (vide "8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"), em 302 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso como agente único, erupção cutânea

ocorreu em 74%, incluindo 3,3% de Grau 3. O tempo mediano até o início do erupção cutânea foi de 14 dias (intervalo: 1 a 276 dias). Erupção cutânea levando à redução de dose ocorreu em 5% dos pacientes, e o amivantamabe intravenoso foi descontinuado permanentemente devido ao erupção cutânea em 0,7% dos pacientes. Necrólise epidérmica tóxica (NET) ocorreu em um paciente (0,3%) tratado com amivantamabe intravenoso como agente único.

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.

Ao iniciar o tratamento com **Rybrevant® SC**, administre creme emoliente sem álcool (por exemplo, sem isopropanol, sem 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 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 "6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO").

Toxicidade Ocular

Rybrevant® SC pode causar toxicidade ocular, incluindo ceratite, sintomas de olho seco, vermelhidão conjuntival, visão embaçada, comprometimento visual, coceira ocular, prurido ocular e uveíte.

Rybrevant® SC com lazertinibe

Em PALOMA-3 (ver "8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"), nos 206 pacientes que receberam **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe, toxicidade ocular de todos os graus ocorreu em 13%, incluindo 0,5% de Grau 3.

Amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe

No estudo MARIPOSA (ver "8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"), em 421 pacientes tratados com amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe, toxicidade ocular ocorreu em 16%, incluindo 0,7% de toxicidade ocular de Grau 3 ou 4.

Amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede

Com base na população de segurança agrupada, em 281 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em

combinação com carboplatina e pemetrexede, toxicidade ocular ocorreu em 16%. Todos os eventos foram de Grau 1 ou 2.

Amivantamabe intravenoso em monoterapia

No estudo clínico CHRYSALIS (ver "8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"), em 302 pacientes tratados com amivantamabe intravenoso, ceratite ocorreu em 0,7% e uveíte ocorreu em 0,3%. Todos os eventos 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. Verifique a possibilidade de gravideze das 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 "4. 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

Com base no mecanismo de ação e nos achados em modelos animais, Rybrevant ® SC pode causar danos ao eto quando administrado em mulheres grávidas. 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”). PInforme as mulheres grávidas e que tenham potencial para engravidar sobre o risco potencial para um feto.

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 críticamente 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.

Hialuronidase: 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. Sabe-se que a IgG materna está presente no leite materno. Os efeitos da exposição gastrointestinal local e da exposição sistêmica ao **Rybrevant® SC** através da amamentação são desconhecidos. 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.

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 206 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático tratados com **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe (a cada duas semanas), 35% tinham ≥ 65 anos de idade e 9% tinham ≥ 75 anos de idade.

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

A segurança do **Rybrevant® SC** em combinação com outros fármacos antineoplásicos ou como monoterapia para suas indicações aprovadas (vide "1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?") foi estabelecida em estudos adequados e bem controlados de amivantamabe intravenoso em combinação com outros fármacos antineoplásicos e como monoterapia.

- Dos 421 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático tratados com amivantamabe intravenoso

em combinação com lazertinibe no estudo MARIPOSA, 45% tinham ≥ 65 anos de idade e 12% tinham ≥ 75 anos de idade.

- Dos 130 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático tratados com amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexed no estudo MARIPOSA-2, 40% tinham ≥ 65 anos de idade e 10% tinham ≥ 75 anos de idade.
- Dos 151 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático tratados com amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexed no estudo PAPILLON, 37% tinham ≥ 65 anos de idade e 8% tinham ≥ 75 anos de idade.
- Dos 302 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático tratados com amivantamabe intravenoso como monoterapia no estudo CHRYSALIS, 39% tinham ≥ 65 anos de idade e 11% tinham ≥ 75 anos de idade.

Nenhuma diferença clinicamente importante em segurança ou eficácia foi observada entre pacientes com ≥ 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 24 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 combinção 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 ou 3520 mg se você pesar menos de 80 kg.

- 2240 mg ou 4620 mg se você pesar mais ou igual a 80 kg.

Rybrevant® SC é administrado a cada 2 ou a cada 4 semanas da seguinte forma:

- uma vez por semana nas primeiras 4 semanas

- depois uma vez a cada 2 semanas ou uma vez a cada 4 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 por injeção. 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 dimibuir 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:

- Hipersensibilidade e 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.

Rybrevant® SC em Combinação com Lazertinibe

A população de segurança descrita em "4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?" reflete a exposição a **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe em 206 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático previamente tratado, cujos tumores apresentam deleção do éxon 19 do EGFR ou mutação de substituição L858R no éxon 21 no estudo PALOMA-3. Os pacientes receberam **Rybrevant® SC** (N=206) ou amivantamabe intravenoso (N=210), ambos em combinação com lazertinibe, nas doses recomendadas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre os 206 pacientes que receberam **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe, 47% foram expostos por 6 meses ou mais e 12% foram expostos por mais de um ano. As reações adversas mais comuns (≥ 20%) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, dor musculoesquelética, fadiga, estomatite, edema, náusea, diarreia, vômito, constipação, diminuição do apetite e cefaleia. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 ou

4 mais comuns (≥ 2%) foram diminuição da contagem de linfócitos, diminuição de sódio, diminuição de potássio, diminuição de albumina, aumento de alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase, diminuição da contagem de plaquetas, aumento de gama glutamil transferase e diminuição de hemoglobina.

Amivantamabe Intravenoso em Combinação com Lazertinibe

Os dados descritos em ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES também refletem a exposição ao amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe no estudo MARIPOSA em 421 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático previamente não tratado, cujos tumores apresentam deleções do éxon 19 do EGFR ou mutações de substituição L858R no éxon 21. Os pacientes receberam amivantamabe intravenoso na dose de 1.050 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1.400 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana por 4 semanas, depois a cada 2 semanas a partir da semana 5, em combinação com lazertinibe, 240 mg por via oral uma vez ao dia, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre os 421 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso 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, dor musculoesquelética, estomatite, edema, TEV, parestesia, fadiga, diarreia, constipação, COVID-19, hemorragia, pele seca, diminuição do apetite, prurido e náusea. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 ou 4 mais comuns (≥ 2%) foram diminuição de albumina, diminuição de sódio, aumento de ALT, diminuição de potássio, diminuição de hemoglobina, aumento de AST, aumento de GGT e aumento de magnésio.

Amivantamabe Intravenoso em Combinação com Carboplatina e Pemetrexede

A população de segurança agrupada descrita em “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?” também reflete a exposição ao amivantamabe intravenoso 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 deleções do éxon 19 do EGFR ou mutações de substituição L858R no éxon 21, cuja doença progrediu durante ou após tratamento com osimertinibe.

PAPILLON em 151 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático previamente não tratado com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR.

Os pacientes receberam amivantamabe intravenoso na dose de 1.400 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1.750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, depois a cada 3 semanas com uma dose de 1.750 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2.100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) a partir da Semana 7 até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, em combinação com carboplatina na área sob a curva (AUC) 5 uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas, e pemetrexede na dose de 500 mg/m² uma vez a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Entre os 281 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede, 65% foram expostos por 6 meses ou mais e 24% foram expostos por mais de um ano. Na população de segurança, as reações adversas mais comuns (≥ 20%) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, reação relacionada à infusão, fadiga, náusea, estomatite, constipação, edema, diminuição do apetite, dor musculoesquelética, vômito e COVID-19. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 a 4 mais comuns (≥ 2%) foram diminuição de neutrófilos, diminuição de leucócitos, diminuição de plaquetas, diminuição de hemoglobina, diminuição de potássio, diminuição de sódio, aumento de alanina aminotransferase, aumento de gama-glutamil transferase e diminuição de albumina.

Amivantamabe Intravenoso como Agente Único

A população de segurança agrupada descrita em 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO também reflete a exposição ao amivantamabe intravenoso como agente único no estudo CHRYSALIS em 302 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático. Os pacientes receberam amivantamabe intravenoso na dose de 1.050 mg (para pacientes com peso corporal basal < 80 kg) ou 1.400 mg (para pacientes com peso corporal basal ≥ 80 kg) uma vez por semana por 4 semanas, depois a cada 2 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre os 302 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso 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 (≥ 20%) foram erupção cutânea, reação relacionada à infusão, paroníquia, dor musculoesquelética, dispneia, náusea, edema, tosse, fadiga, estomatite, constipação, vômito e prurido. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 a 4 mais comuns (≥ 2%) foram aumento de gama glutamil transferase, diminuição de sódio, diminuição de potássio e aumento de fosfatase alcalina.

Rybrevant® SC Subcutâneo

CPNPC previamente tratado com deleções do éxon 19 do EGFR ou mutações de substituição L858R no éxon 21 – Rybrevant® SC em combinação com lazertinibe

PALOMA-3 (posologia a cada 2 semanas)

A segurança de **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe foi avaliada no estudo PALOMA-3. Os pacientes elegíveis deveriam apresentar CPNPC localmente avançado ou metastático, cujos tumores apresentassem deleção do éxon 19 do EGFR ou mutação de substituição L858R no éxon 21, e cuja doença tivesse progredido após tratamento prévio com osimertinibe e quimioterapia baseada em platina. Os pacientes foram randomizados para receber lazertinibe 240 mg por via oral uma vez ao dia em combinação com **Rybrevant® SC** (N=206) ou amivantamabe intravenoso (N=210), nas doses recomendadas, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

No total, 164 pacientes (80%) que receberam **Rybrevant ® SC** e 171 pacientes (81%) que receberam amivantamabe intravenoso receberam anticoagulantes profiláticos com um anticoagulante oral direto ou heparina de baixo peso

molecular durante os primeiros quatro meses de tratamento do estudo. Entre os pacientes que receberam **Rybrevant ® SC**, 47% foram expostos por ≥ 6 meses e 12% foram expostos por ≥ 1 ano.

A mediana de idade dos pacientes que receberam **Rybrevant® SC** foi de 61 anos (intervalo: 35–82); 67% eram do sexo feminino; 61% asiáticos, 38% brancos, 0,5% negros e 0,5% não relataram raça; 6% eram hispânicos ou latinos.

Reações adversas graves ocorreram em 33% dos pacientes que receberam **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe. As reações adversas graves em ≥ 2% dos pacientes incluíram DPI/pneumonite (6%); e pneumonia, TEV e fadiga (2,4% cada). Óbito devido a reações adversas ocorreu em 5% dos pacientes tratados com **Rybrevant ® SC**, incluindo DPI/pneumonite (1,9%), pneumonia (1,5%) e insuficiência respiratória e morte súbita (1% cada).

Descontinuações permanentes de **Rybrevant® SC** devido a reação adversa ocorreram em 13% dos pacientes. As reações adversas que levaram à descontinuação em ≥ 1% dos pacientes foram DPI/pneumonite (5%), erupção cutânea (1,9%) e pneumonia (1%).

Interrupções de dose de **Rybrevant® SC** devido a reação adversa ocorreram em 54% dos pacientes. As reações adversas que exigiram interrupção de dose em ≥ 5% dos pacientes foram erupção cutânea (21%) e toxicidade ungueal (13%).

Reduções de dose de **Rybrevant® SC** devido a reação adversa ocorreram em 20% dos pacientes. As reações adversas que exigiram redução de dose em ≥ 5% dos pacientes foram erupção cutânea (11%) e toxicidade ungueal (8%).

A tabela 1 resume as reações adversas ≥ 10% no estudo PALOMA-3.

Tabela 1: Reações Adversas (≥ 10%) em Pacientes com CPNPC Previamente Tratado com Deleções do Éxon 19 do EGFR ou Mutações de Substituição L858R no Éxon 21 que Receberam Rybrevant ® SC em Combinação com Lazertinibe no estudo PALOMA-3

Reações Adversas	**Frequência**	**Rybrevant ® SC em combinação com lazertinibe (N=206)**		**Amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe (N=210)**	
		Todos os Graus (%)	**Graus 3 ou 4 (%)**	**Todos os Graus (%)**	**Graus 3 ou 4 (%)**
Disturbios da pele e do tecido subcutâneo					
Erupção na pele*	Muito comum	80	17	78	13
Toxicidade nas unhas*		58	3,9	56	2,9
Pele seca*		18	0	18	0
coceira		17	0	12	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo					
Dor nos músculos, nas articulações ou nos ossos*	Muito comum	50	2,4	35	3,8
Distúrbios gerais e condições no local de administração					
Cansaço*	Muito comum	37	3,4	31	2,4
Inchaço*		34	2,9	34	1
Febre		13	0	11	0

Reações no local da injeção*		11	0	0	0
Distúrbios Gastrointestinais					
Estomatite*	Muito comum	36	0,5	38	2,9
Náusea		30	0,5	25	1,4
Diarreia		22	1,5	19	1
Vômito		22	1	20	0,5
Constipação		22	0	20	0,5
Distúrbios do metabolismo e da nutrição					
Diminuição do apetite	Muito comum	22	0,5	25	1,4
Distúrbios do Sistema Nervoso					
Dor de cabeça*	Muito comum	21	0,5	19	0,5
Formigamento, dormência ou sensibilidade nas mãos e pés*		19	1,5	23	1,4
Tontura		12	0	12	0
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos					
Reações relacionadas à administração	Muito comum	13	0,5	66	3,8
Distúrbios oculares					
Toxicidade Ocular*	Muito comum	13	0,5	11	0,5
Disturbios Vasculares					
Tromboembolismo venoso*	Muito comum	11	1,5	18	5

* Termos agrupados

Reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam **Rybrevant® SC** em combinação com lazertinibe não incluídas na tabela acima foram dor abdominal (comum), hemorroidas (comum), DPI/pneumonite (comum) e úlcera cutânea (incomum).

Tabela 2 as anormalidades laboratoriais no estudo PALOMA-3.

Tabela 2: Anormalidades Laboratoriais Selecionadas (≥ 20%) que Pioraram em Relação ao Basal em Pacientes com CPNPC com Deleções do Éxon 19 do EGFR ou Mutações de Substituição L858R no Éxon 21 no estudo PALOMA-3†

Anormalidades laboratoriais	**Rybrevant ® SC em combinação com lazertinibe (N=206)**		**Amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe (N=210)**	
	Todos os Graus (%)	**Graus 3 ou 4 (%)**	**Todos os Graus (%)**	**Graus 3 ou 4 (%)**
Química				
Diminuição de albumina	92	4,9	91	5
Aumento de fosfatase alcalina	47	1,5	37	0
Aumento de alanina aminotransferase	45	3,4	50	5
Diminuição de sódio	36	5	43	8
Aumento de aspartato aminotransferase	36	2	40	2,4
Diminuição de cálcio (corrigido)	33	0	36	0
Dininuição de magnésio	27	0	30	1,4
Aumento de gama glutamil transferase	26	2	27	1,9

Diminuição de potássio	22	5	25	4,3
Hematologia				
Diminuição da contagem de linfócitos	57	6	60	29
Diminuição da contagem de plaquetas	37	2,4	42	1,9
Diminuição de leucócitos	36	0,5	31	0,5
Diminuição de hemoglobina	34	2	36	2,4

† 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.

Experiência de Ensaios Clínicos da Formulação Intravenosa de Amivantamabe

Abaixo está uma descrição das reações adversas do amivantamabe intravenoso nesses estudos adequados e bem controlados em CPNPC.

Tratamento de Primeira Linha de CPNPC com Deleções do Éxon 19 ou Mutações de Substituição L858R no Éxon 21 – Amivantamabe Intravenoso em Combinação com Lazertinibe

MARIPOSA

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição ao amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe em 421 pacientes previamente não tratados com CPNPC localmente avançado ou metastático, cujos tumores apresentam deleções do éxon 19 do EGFR ou mutação de substituição L858R no éxon 21 no estudo MARIPOSA. Os pacientes receberam amivantamabe intravenoso na dose de 1.050 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1.400 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana por 4 semanas, depois a cada 2 semanas a partir da semana 5, em combinação com lazertinibe, 240 mg por via oral uma vez ao dia. Entre os 421 pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe, 73% foram expostos ao amivantamabe intravenoso por ≥ 6 meses e 59% foram expostos por > 1 ano.

A mediana de idade dos pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe foi de 64 anos (intervalo: 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 raça desconhecida ou outras; e 13% eram hispânicos ou latinos; 67% apresentavam status de desempenho Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (PS) de 1, 33% apresentavam ECOG PS de 0, 60% apresentavam deleções do éxon 19 do EGFR e 40% apresentavam mutações de substituição L858R no éxon 21.

Reações adversas graves ocorreram em 49% dos pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe. As reações adversas graves ocorridas em ≥ 2% dos pacientes incluíram TEV (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 amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe devido a óbito não especificado de outra forma (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 por COVID-19 (0,5% cada); e DPI/pneumonite, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e parada cardiorrespiratória (0,2% cada).

A descontinuação permanente do amivantamabe intravenoso devido a reação adversa ocorreu em 34% dos pacientes. As reações adversas que resultaram em descontinuação permanente em ≥ 1% dos pacientes incluíram erupção cutânea, reações relacionadas à infusão, toxicidade ungueal, TEV, DPI/pneumonite, pneumonia, edema, hipoalbuminemia, fadiga, parestesia e dispneia.

A interrupção de dose do amivantamabe intravenoso devido a reação adversa ocorreu em 88% dos pacientes. As reações adversas que exigiram interrupção de dose em ≥ 5% dos pacientes foram reações relacionadas à infusão, erupção cutânea, toxicidade ungueal, COVID-19, TEV, aumento de ALT, edema e hipoalbuminemia.

Reduções de dose do amivantamabe intravenoso devido a reação adversa ocorreram em 46% dos pacientes. As reações adversas que exigiram redução de dose em ≥ 5% dos pacientes foram erupção cutânea e toxicidade ungueal.

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

A Tabela 3 resume as reações adversas (≥ 10%) no estudo MARIPOSA.

Tabela 3: Reações Adversas (≥ 10%) em Pacientes com CPNPC com Deleção do Éxon 19 ou Mutações de Substituição L858R no Éxon 21 no estudo MARIPOSA

Reações Adversas	Frequência	Amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe (N=421)		Osimertinibe (N=428)	
		Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo					
Erupção na pele*	Muito comum	86	26	48	1,2
Toxicidade nas unhas*		71	11	34	0,7
Pele seca *		25	1	18	0,2
Coceira		24	0,5	17	0,2
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos					
Reação relacionada à infusão+	Muito comum	63	6	0	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo					
Dor nos músculos, nas articulações ou nos ossos*	Muito comum	47	2,1	39	1,9
Distúrbios gastrointestinais					

Estomatite*	Muito comum	43	2,4	27	0,5
Diarreia*		31	2,6	45	0,9
Constipação		29	0	13	0
Náusea		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
Distúrbios gerais e condições no local de administração					
Inchaço*	Muito comum	43	2,6	8	0
Cansaço*		32	3,8	20	1,9
Febre		12	0	9	0
Distúrbios Vasculares					
Tromboembolismo venoso*	Muito comum	36	11	8	2,8
Hemorragia*	Muito comum	25	1	13	1,2
Distúrbios do sistema nervoso					
Formigamento, dormência, ardência*	Muito comum	35	1,7	10	0,2
Tontura*	Muito comum	14	0	10	0
Dor de cabeça*	Muito comum	13	0,2	13	0
Infecções e infestações					
COVID-19	Muito comum	26	1,7	24	1,4
Conjuntivite		11	0.2	1,6	0
Disturbios do metabolism					
Diminuição do apetite	Muito comum	24	1	18	1,4
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino					
Tosse*	Muito comum	19	0	23	0
Falta de ar*		14	1,7	17	3,5
Distúrbios oculares					
Toxicidade Ocular*	Muito comum	16	0,7	7	0
Distúrbios psiquiátricos					
Insônia	Muito comum	10	0	11	0

* Termos agrupados

\+ Aplicável apenas ao amivantamabe intravenoso

Reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe incluíram úlcera cutânea (comum) e DPI/pneumonite (comum).

A Tabela 4 resume as anormalidades laboratoriais no estudo MARIPOSA.

Tabela 4: Anormalidades Laboratoriais Selecionadas (≥ 20%) que Pioraram em Relação ao Basal em Pacientes com CPNPC com Deleção do Éxon 19 do EGFR ou Mutações de Substituição L858R no Éxon 21 no estudo MARIPOSA+

Anormalidades laboratoriais	**Amivantamabe intravenoso em combinação com lazertinibe (N=421)**		**Osimertinibe (N=428)**	
	Todos os Graus (%)	**Graus 3 ou 4 (%)**	**Todos os Graus (%)**	**Graus 3 ou 4 (%)**
Química				
Diminuição de albumina	89	8	22	0,2

Aumento de ALT	65	7	29	2,6
Aumento de AST	52	3,8	36	1,9
Aumento de fosfatase alcalina	45	0,5	15	0,5
Diminuição de cálcio (corrigido)	41	1,4	27	0,7
Aumento de GGT	39	2,6	24	1,9
Diminuição de Sódio	38	7	35	5
Diminuição de Potássio	30	5	15	1,2
Aumento de creatinine	26	0,7	35	0,7
Diminuição de magnésio	25	0,7	10	0,2
Aumento de magnésio	12	2,6	20	4,8
Hematologia				
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	66	0,7
Diminuição de neutrófilos	15	1,4	33	1,4

+ 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.

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

MARIPOSA-2

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição ao amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede, avaliada no estudo MARIPOSA-2. Os pacientes elegíveis apresentavam CPNPC localmente avançado ou metastático com deleções do éxon 19 do EGFR ou mutações de substituição L858R no éxon 21, com doença progressiva durante ou após tratamento com osimertinibe. Pacientes com metástases intracranianas assintomáticas ou previamente tratadas e estáveis eram elegíveis.

Os pacientes receberam amivantamabe intravenoso na dose de 1.400 mg (para pacientes < 80 kg) ou 1.750 mg (para pacientes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas, depois a cada 3 semanas com dose de 1.750 mg (para pacientes < 80 kg) ou 2.100 mg (para pacientes ≥ 80 kg) a partir da Semana 7 até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, em combinação com carboplatina na área sob a curva (AUC) 5 uma vez a cada 3 semanas, por até 12 semanas, e pemetrexede na dose de 500 mg/m² uma vez a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Entre os pacientes que receberam amivantamabe intravenoso (n=130), 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 (intervalo: 0 a 14,7 meses).

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

Reações adversas graves ocorreram em 32% dos pacientes que receberam amivantamabe intravenoso 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%). Reações adversas fatais ocorreram em 2,3% dos pacientes, incluindo insuficiência respiratória, sepse e fibrilação ventricular (0,8% cada).

A descontinuação permanente do amivantamabe intravenoso devido a reações adversas ocorreu em 11% dos pacientes. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação em ≥ 5% dos pacientes foram reações relacionadas à infusão.

Interrupções de dose de amivantamabe intravenoso devido a reação adversa ocorreram em 60% dos pacientes. Reações relacionadas à infusão (RRI) que exigiram interrupção da infusão ocorreram em 52% dos pacientes. As reações adversas que exigiram interrupção de dose em ≥ 5% dos pacientes incluíram reações relacionadas à infusão, erupção cutânea e fadiga.

Reduções de dose de amivantamabe intravenoso devido a reação adversa ocorreram em 17% dos pacientes. As reações adversas que exigiram redução de 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, diminuição do apetite, dor musculoesquelética, vômito e COVID-19.

A Tabela 5 resume as reações adversas no estudo MARIPOSA-2.

Tabela 5: Reações Adversas (≥ 10%) em Pacientes Previamente Tratados com CPNPC com Deleções do Éxon 19 do EGFR ou Mutações de Substituição L858R no Éxon 21 Tratados com Amivantamabe Intravenoso em Combinação com Carboplatina e Pemetrexede no estudo MARIPOSA-2

Reações Adversas	Frequência	Amivantamabe intravenoso com carboplatina e pemetrexede (N=130)		Carboplatina e Pemetrexede (N=243)	
		Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo					
Erupção na pele*	Muito comum	72	11	12	0
Toxicidade nas unhas*		45	2,3	0,4	0
Coceira		15	0	7	0
Pele seca*		15	0	2,5	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração					
Reação relacionada à infusão	Muito comum	59	5,4	0,4	0
Cansaço*		51	3,8	35	3,7
Inchaço*		36	1,5	11	0,4
Febre		12	0	10	0
Distúrbios gastrointestinais					
Náusea	Muito comum	45	0,8	37	0,8
Constipação		39	0,8	30	0
Estomatite*		35	2,3	11	0
Vômito		25	0,8	17	0,4

Diarreia*		15	1,5	7	0,8
Distúrbios do metabolismo e da nutrição					
Diminuição do apetite	Muito comum	31	0	21	1,2
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo					
Dor nos músculos, nas articulações ou nos ossos*	Muito comum	30	3,1	19	0,8
Infecções e infestações					
COVID-19	Muito comum	21	1.5	10	0
Distúrbios oculares					
Toxicidade ocular*	Muito comum	17	0	3,7	0
Distúrbios vasculares					
Hemorragia*	Muito comum	14	0.8	4,9	0
Tromboembolismo venoso* (TEV)		10	2.3	4,5	2,9
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino					
Tosse *	Muito comum	14	0	16	0,4
Falta de ar*		13	1.5	8	1,2

* Termo agrupado

Reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede incluem: dor abdominal (comum), hemorroidas (comum), tontura (comum), comprometimento visual (comum), crescimento dos cílios (comum), inflamação da córnea (comum), doença pulmonar intersticial (comum) e úlcera na pele (incomum).

A Tabela 6 resume as anormalidades laboratoriais no estudo MARIPOSA-2.

Tabela 6: Anormalidades Laboratoriais Selecionadas (≥ 20%) que Pioraram em Relação ao Basal em Pacientes com CPNPC com Deleções do Éxon 19 do EGFR ou Mutações de Substituição L858R no Éxon 21 Tratados com Amivantamabe Intravenoso em Combinação com Carboplatina e Pemetrexede no estudo MARIPOSA-2

Anormalidade Laboratorial	**Amivantamabe intravenoso com carboplatina e pemetrexede (N=130)**		**Carboplatina e Pemetrexede (N=243)**	
	Todos os Graus (%)	**Graus 3 ou 4 (%)**	**Todos os Graus (%)**	**Graus 3 ou 4 (%)**
Hematologia				
Diminuição de leucócitos	91	42	85	19
Diminuição de neutrófilos	74	49	64	25
Diminuição de plaquetas	74	17	58	9
Diminuição de hemoglobina	71	12	77	9
Diminuição de linfócitos	69	28	58	18
Química				
Diminuição de 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 de alanina aminotransferase	39	3,9	56	6
Diminuição de 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 CPNPC com Mutações de Inserção no Éxon 20 do EGFR – Amivantamabe Intravenoso em Combinação com Carboplatina e Pemetrexede

PAPILLON

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição ao amivantamabe intravenoso 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 os pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede, a exposição mediana foi de 9,7 meses (intervalo: 0,0 a 26,9 meses). Nos pacientes que receberam apenas carboplatina e pemetrexede, a exposição mediana foi de 6,7 meses (intervalo: 0,0 a 25,3).

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

Reações adversas graves ocorreram em 37% dos pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede. As reações adversas graves em ≥ 2% dos pacientes incluíram erupção cutânea, pneumonia, doença pulmonar intersticial (DPI), embolia 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 óbito não especificados de outra forma.

A descontinuação permanente do amivantamabe intravenoso devido a reação adversa ocorreu em 11% dos pacientes. As reações adversas que resultaram em descontinuação permanente em ≥ 1% dos pacientes foram erupção cutânea e DPI.

Interrupções de dose do amivantamabe intravenoso devido a reação adversa ocorreram em 64% dos pacientes. Reações relacionadas à infusão (IRR) que exigiram interrupção da infusão ocorreram em 38% dos pacientes. As reações adversas que exigiram interrupção de dose em ≥ 5% dos pacientes incluíram erupção cutânea e toxicidade ungueal.

Reduções de dose do amivantamabe intravenoso devido a reação adversa ocorreram em 36% dos pacientes. As reações adversas que exigiram redução de dose em ≥ 5% dos pacientes incluíram erupção cutânea e toxicidade ungueal.

As reações adversas mais comuns (≥ 20%) foram erupção cutânea, toxicidade ungueal, estomatite, reação relacionada à infusão, fadiga, edema, constipação, diminuição do apetite, náusea, COVID-19, diarreia e vômito. As anormalidades laboratoriais de Grau 3 a 4 mais comuns (≥ 2%) foram diminuição de albumina, aumento de alanina aminotransferase, aumento de gama glutamil transferase, diminuição de sódio, diminuição de potássio, diminuição de magnésio e diminuições de leucócitos, hemoglobina, neutrófilos, plaquetas e linfócitos.

A Tabela 7 resume as reações adversas no estudo PAPILLON.

Tabela 7: Reações Adversas (≥ 10%) em Pacientes com CPNPC Metastático com Mutações de Inserção no Éxon 20 que Receberam Amivantamabe Intravenoso em Combinação com Carboplatina e Pemetrexede no estudo PAPILLON

Reações adversas[1]	Frequência	Amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede (N=151)		Carboplatina e Pemetrexede (N=155)	
		Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)	Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo					
Erupção na pele[2]	Muito comum	90	19	19	0
Toxicidade nas unhas[2]		62	7	3	0
Pele seca [2]		17	0	6	0
Distúrbios gastrointestinais					
Estomatite[2]	Muito comum	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[2]		11	0,7	8	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração					
Reação relacionada à infusão	Muito comum	42	1,3	1,3	0
Cansaço[2]		42	6	45	3,9
Inchaço[2]		40	1,3	19	0
Febre[2]		17	0	6	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição					
Diminuição do apetite	Muito comum	36	2,6	28	1,3
Infecções e infestações					
COVID-19	Muito comum	24	2	14	0,6
Pneumonia[2]		13	5	6	1,9
Distúrbios vasculares					
Hemorragia[2]	Muito comum	18	0,7	11	1,9
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino					
Tosse[2]	Muito comum	17	0	16	0
Falta de ar[2]		11	1,3	16	3,2
Investigações					
Peso diminuído	Muito comum	14	0,7	8	0
Distúrbios do sistema nervoso					
Tontura[2]	Muito comum	11	0	12	0
Distúrbios psiquiátricos					
Insônia	Muito comum	11	0	13	0

[1] As reações adversas foram classificadas utilizando o CTCAE versão 5.0

[2] Termo agrupado

Reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede incluíram embolia pulmonar (comum), trombose venosa profunda (comum), úlcera na pele (comum), conjuntivite (comum) e doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite (comum).

A Tabela 8 resume as anormalidades laboratoriais no estudo PAPILLON.

Tabela 8: Anormalidades Laboratoriais Selecionadas (≥ 20%) que Pioraram em Relação ao Basal em Pacientes com CPNPC Metastático com Mutações de Inserção no Éxon 20 do EGFR que Receberam Amivantamabe Intravenoso em Combinação com Carboplatina e Pemetrexede no estudo PAPILLON

Anormalidades laboratoriais[1]	Amivantamabe intravenoso em combinação com carboplatina e pemetrexede[2]		Carboplatina em combinação com pemetrexede[3]	
	Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)	Todos os graus (%)	Graus 3 ou 4 (%)
Hematologia				
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
Química				
Diminuição de albumina	87	7	34	1
Aumento de aspartato aminotransferase	60	1	61	1
Aumento de alanina aminotransferase	57	4	54	1
Diminuição de sódio	55	7	39	4
Aumento de fosfatase alcalina	51	1	28	0
Diminuição de potássio	44	11	17	1
Diminuição de magnésio	39	2	30	1
Aumento de gama glutamil transferase	38	4	43	4
Diminuição de cálcio (corrigido)	27	1	18	1

[1] As reações adversas foram classificadas utilizando o CTCAE versão 5.0

[2] O denominador variou de 113 a 150 com base no número de pacientes com valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento

[3] O denominador variou de 119 a 154 com base no número de pacientes com valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento

CPNPC previamente tratado com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR – Amivantamabe intravenoso como agente único

CHRYSALIS

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição ao amivantamabe intravenoso na dose recomendada em 129 pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático com mutações de inserção no éxon 20 do EGFR no

estudo CHRYSALIS, cuja doença progrediu durante ou após quimioterapia baseada em platina. Os pacientes receberam amivantamabe intravenoso na dose de 1.050 mg (para pacientes com peso corporal basal < 80 kg) ou 1.400 mg (para pacientes com peso corporal basal ≥ 80 kg) uma vez por semana por 4 semanas, depois a cada 2 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Entre os pacientes que receberam amivantamabe intravenoso, 44% foram expostos por 6 meses ou mais e 12% foram expostos por mais de 1 ano.

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

Reações adversas graves ocorreram em 30% dos pacientes. As mais frequentes (≥ 2%) incluíram embolia pulmonar, pneumonite/DPI, dispneia, dor musculoesquelética, pneumonia e fraqueza muscular. Óbitos ocorreram em 2 pacientes (1,5%) por pneumonia e 1 paciente (0,8%) por morte súbita.

Descontinuação permanente de amivantamab intravenoso devido a eventos adversos ocorreu em 11% dos pacientes. Reações adversas resultando em descontinuação permanente de amivantamabe intravenoso em ≥ 1% dos pacientes foram: pneumonia, IRR, pneumonite/DPI, dispneia, derrame pleural e erupção cutânea.

Interrupções de dose de amivantamabe intravenoso decorrentes de reações adversas ocorreram em 78% dos pacientes.. Reações adversas relacionadas a administração (ARR) que exigiram interrupção ocorreram em 59% dos pacientes. ≥ 5% Reações Adversas que exigiram interrupção da infusão em ≥ 5% dos pacientes: dispneia, náusea, erupção cutânea, vômito, fadiga e diarreia.

Reduções na dose de amivantamabe intravenoso devido a reações adversas ocorreram em 15% dos pacientes. As reações adversas que exigiram redução da dose em ≥ 2% dos pacientes incluíram erupção cutânea e paroníquia.

As reações adversas mais comuns (≥ 20%) foram erupção cutânea, ARR, paroníquia, dor musculoesquelética, dispneia, náusea, fadiga, edema, estomatite, tosse, constipação e vômito.

As anormalidades laboratoriais mais comuns (Grau 3–4 ≥ 2%) foram diminuição de linfócitos, diminuição de albumina, diminuição de fosfato e potássio, aumento de glicose, aumento de fosfatase alcalina e gama glutil transferase, e diminuição de sódio.

Tabela 9: Reações Adversas (≥ 10%) em Pacientes com CPNPC com Mutações de Inserção no Éxon 20 Tratados com Amivantamabe Intravenoso no estudo CHRYSALIS

Tabela 9: Reações Adversas (≥ 10%) em Pacientes com CPNPC com Mutações de Inserção no Éxon 20 cuja Doença Progrediu Durante ou Após Quimioterapia Baseada em Platina e que Receberam Amivantamabe Intravenoso no estudo CHRYSALIS

Reações Adversas	**Frequência**	**Amivantamabe Intravenoso[1] (N=129)**	
		Todos os graus (%)	**Graus 3 ou 4 (%)**
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			

Erupção na pele*	Muito comum	84	3,9
Coceira		18	0
Pele seca		14	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração			
Reação relacionada à infusão	Muito comum	64	3,1
Cansaço*		33	2,3
Inchaço*		27	0,8
Febre		13	0
Infecções e infestações			
Inflamação na cutícula	Muito comum	50	3,1
Pneumonia*		10	0,8
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor nos músculos, nas articulações ou nos ossos*	Muito comum	47	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Falta de ar*	Muito comum	37	2,3
Tosse*		25	0
Distúrbios gastrointestinais			
Náusea	Muito comum	36	0
Estomatite*		26	0,8
Constipação		23	0
Vômito		22	0
Diarreia		16	3,1
Dor abdominal*		11	0,8
Distúrbios vasculares			
Hemorragia*	Muito comum	19	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição			
Diminuição do apetite	Muito comum	15	0
Distúrbios do sistema nervosa			
Formigamento, dormência ou sensibilidade nas mãos e pés*	Muito comum	13	0
Tontura		12	0,8
Dor de cabeça*		10	0,8

* Termo agrupado

[1] As reações adversas foram classificadas utilizando o CTCAE versão 4.03

Reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam amivantamabe intravenoso incluíram toxicidade ocular (comum), DPI/pneumonite (comum) e necrólise epidérmica tóxica (NET) (incomum).

A Tabela 11 resume as anormalidades laboratoriais no estudo CHRYSALIS.

Tabela 11: Anormalidades Laboratoriais Selecionadas (≥ 20%) que Pioraram em Relação ao Basal em Pacientes com CPNPC Metastático com Mutações de Inserção no Éxon 20 do EGFR cuja Doença Progrediu Durante ou Após Quimioterapia Baseada em Platina e que Receberam Amivantamabe Intravenoso no estudo CHRYSALIS

Anormalidades laboratoriais	**Amivantamabe intravenoso[+] (N=129)**	
	Todos os graus	**Graus 3 ou 4**

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

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

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
0800 701 1851

®Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 01/06/2026.

CCDS 2509

VP TV 3.0

	HISTÓRICO DE BULAS									
	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	1375070/25-8	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
Rybrevant SC (amivantamabe)	xx/xx/xxxx	xxxxxxxx/xx-x	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	16/09/2025 28/05/2025 28/05/2025 28/05/2025 28/05/2025 28/05/2025	1213304/25-3 0723435/25-0 0723426/25-1 0723377/25-9 0715604/25-9 0715568/25-9	11958 – PRODUTOS BIOLÓGICOS – 70. ALTERAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO PRODUTO 11966 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. Alteração de posologia 11895 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 9. Alteração na escala do processo de fabricação – Moderada 11882 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 1. Alteração de instalação de fabricação da substância ativa - Moderada 11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior 11948 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 58. Alteração na especificação ou no procedimento analítico usado para liberação do produto terminado - Moderada	01/06/2026 22/06/2025	VP: 5 VPS: 7	VP TV 3.0 VPS TV 3.0	1600 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 10 ML 2240 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 14 ML