

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rybrevent 350 mg concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de concentrado para solução para perfusão contém 50 mg de amivantamab.

Um frasco para injetáveis de 7 ml contém 350 mg de amivantamab.

Amivantamab é um anticorpo bi-específico à base de imunoglobulina G1 (IgG1) totalmente humana, direcionado para os recetores de fator de crescimento epidérmico (EGFR) e de transição epitelial-mesenquimal (MET), produzidos por uma linha celular de mamíferos (*Chinese Hamster Ovary* [CHO]) utilizando a tecnologia de DNA recombinante.

Excipiente com efeito conhecido:

Um ml de solução contém 0,6 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

A solução é incolor a amarelo-pálido, com um pH de 5,7 e uma osmolalidade de aproximadamente 310 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rybrevent está indicado:

- em associação com lazertinib para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com deleções no Exão 19 ou mutações de substituição L858R no Exão 21 do recetor do fator de crescimentos epidérmico (EGFR).
- em associação com carboplatina e pemetrexedo para o tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, com deleções no Exão 19 ou mutações de substituição L858R no Exão 21 do EGFR após falha da terapêutica anterior, incluindo um inibidor da tirosina cinase (TKI) do EGFR.
- em associação com carboplatina e pemetrexedo para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com CPNPC avançado, com mutações de inserção ativadoras no Exão 20 do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).
- em monoterapia, para o tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, com mutações de inserção no Exão 20 do EGFR, após falha da terapia à base de platina.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Rybrevent deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Rybrevant deve ser administrado por um profissional de saúde com acesso a suporte clínico adequado para gerir as reações relacionadas com a perfusão (RRPs) caso estas ocorram.

Antes do início da terapêutica com Rybrevant, tem de ser confirmada a presença da mutação EGFR em amostras de tecido tumoral ou de plasma, utilizando um teste de diagnóstico validado. Se não for detetada nenhuma mutação numa amostra de plasma, deve ser testado tecido tumoral, se este estiver disponível em quantidade e qualidade suficientes, devido a potenciais resultados falsos negativos utilizando um teste molecular a partir de plasma. Os testes podem ser feitos em qualquer altura entre o diagnóstico inicial e o início do tratamento; não é necessário repetir os testes após ter sido estabelecida a presença da mutação EGFR (ver a secção 5.1).

Posologia

Deve ser administrada medicação prévia para reduzir o risco de RRP's com Rybrevant (ver em baixo “Modificações de dose” e “Medicamentos concomitantes recomendados”).

A cada 3 semanas

As doses recomendadas de Rybrevant, quando utilizado em associação com carboplatina e pemetrexedo, são indicadas na Tabela 1 (ver abaixo “Taxas de perfusão” e Tabela 5).

Tabela 1: Dose recomendada de Rybrevant a cada 3 semanas			
Peso corporal no momento inicial^a	Dose de Rybrevant	Esquema	Número de frascos para injetáveis
Menos de 80 kg	1400 mg	Semanalmente (total de 4 doses) nas Semanas 1 a 4 <ul style="list-style-type: none"> Semana 1 - perfusão dividida no Dia 1 e no Dia 2 Semanas 2 a 4 - perfusão no Dia 1 	4
	1750 mg	A cada 3 semanas a partir da Semana 7	5
Igual ou superior a 80 kg	1750 mg	Semanalmente (total de 4 doses) nas Semanas 1 a 4 <ul style="list-style-type: none"> Semana 1 - perfusão dividida no Dia 1 e no Dia 2 Semanas 2 a 4 - perfusão no Dia 1 	5
	2100 mg	A cada 3 semanas a partir da Semana 7	6

^a Não são necessários ajustes de dose para alterações subsequentes do peso corporal.

Quando utilizado em associação com carboplatina e pemetrexedo, Rybrevant deve ser administrado após a carboplatina e pemetrexedo, na ordem seguinte: pemetrexedo, carboplatina e, depois, Rybrevant. Ver a secção 5.1 e a informação de prescrição do fabricante quanto às instruções posológicas da carboplatina e do pemetrexedo.

A cada 2 semanas

As doses recomendadas de Rybrevant em monoterapia ou em associação com lazertinib são indicadas na Tabela 2 (ver abaixo “Taxas de perfusão” e Tabela 6).

Tabela 2: Dose recomendada de Rybrevant a cada 2 semanas			
Peso corporal no momento inicial^a	Dose de Rybrevant	Esquema	Número de frascos para injetáveis de Rybrevant de 350 mg/ 7 ml
Menos de 80 kg	1050 mg	Semanalmente (total de 4 doses) nas Semanas 1 a 4 <ul style="list-style-type: none"> Semana 1 - perfusão dividida no Dia 1 e no Dia 2 Semanas 2 a 4 - perfusão no Dia 1 	3

		A cada 2 semanas a partir da Semana 5	
Igual ou superior a 80 kg	1400 mg	Semanalmente (total de 4 doses) nas Semanas 1 a 4 <ul style="list-style-type: none"> Semana 1 - perfusão dividida no Dia 1 e no Dia 2 Semanas 2 a 4 - perfusão no Dia 1 	4
		A cada 2 semanas a partir da Semana 5	

^a Não são necessários ajustes de dose para alterações subsequentes do peso corporal.

Quando administrado em associação com lazertinib, recomenda-se a administração de Rybrevant em qualquer altura após lazertinib, quando administrados no mesmo dia. Consulte as informações relativas à posologia recomendada de lazertinib na secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento de lazertinib.

Duração do tratamento

É recomendado que os doentes sejam tratados com Rybrevant até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Doses omitidas

Caso seja omitida uma dose planeada, esta deve ser administrada logo que possível e o esquema posológico deve ser ajustado em conformidade, mantendo o intervalo de tratamento.

Modificações de dose

A dose deve ser interrompida para as reações adversas de Grau 3 ou 4, até estas se resolverem para ≤ Grau 1 ou estado inicial. Se a interrupção for até 7 dias ou menos, reiniciar na dose atual. Se a interrupção for superior a 7 dias, é recomendado reiniciar com uma dose reduzida, como apresentado na Tabela 3. Consulte também as modificações de dose específicas para reações adversas específicas abaixo da Tabela 3.

Se utilizado em associação com lazertinib, consulte as informações relativas às modificações de dose na secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento de lazertinib.

Tabela 3: Modificações de dose recomendadas para reações adversas			
Dose com a qual ocorreu a reação adversa	Dose após 1.^a interrupção por reação adversa	Dose após 2.^a interrupção por reação adversa	Dose após 3.^a interrupção por reação adversa
1050 mg	700 mg	350 mg	Descontinuar Rybrevant
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	
2100 mg	1750 mg	1400 mg	

Reações relacionadas com a perfusão

A perfusão deve ser interrompida ao primeiro sinal de RRP. Devem ser administrados medicamentos de suporte adicional (p.ex., glucocorticoides adicionais, anti-histamínicos, antipiréticos e antieméticos) conforme clinicamente indicado (ver secção 4.4).

- Grau 1-3 (ligeira-grave): Após a recuperação dos sintomas, retomar a perfusão a 50% da taxa anterior. Se não existirem sintomas adicionais, a taxa pode ser aumentada de acordo com a taxa de perfusão recomendada (ver Tabelas 5 e 6). Devem ser administrados medicamentos concomitantes na dose seguinte (incluindo dexametasona (20 mg) ou equivalente) (ver Tabela 4).
- Grau 3 recorrente ou Grau 4 (potencialmente fatal): Descontinuar permanentemente Rybrevant.

Acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) com a utilização concomitante de lazertinib

No início do tratamento, devem ser administrados anticoagulantes profiláticos para prevenir acontecimentos TEV em doentes a receber Rybrevant em associação com lazertinib. De acordo com as diretrizes clínicas, os doentes devem receber uma dose profilática de um anticoagulante oral de ação

direta (ACOD) ou de uma heparina de baixo peso molecular (HBPM). A utilização de antagonistas da vitamina K não é recomendada.

Em caso de acontecimentos TEV associados a instabilidade clínica (p.ex., insuficiência respiratória ou disfunção cardíaca), ambos os fármacos devem ser suspensos até que o doente esteja clinicamente estável. Seguidamente, ambos os medicamentos podem ser retomados na mesma dose. Em caso de recorrência, mesmo mediante anticoagulação adequada, descontinuar Rybrevant. O tratamento pode continuar com lazertinib na mesma dose.

Reações cutâneas e ungueais

É recomendada terapêutica profilática com antibióticos orais e tópicos para reduzir o risco e a gravidade das reações cutâneas e ungueais em doentes a receber Rybrevant. É também recomendada a utilização de um creme hidratante não comedogénico (de preferência à base de ceramidas ou outras formulações que proporcionem hidratação cutânea duradoura e não contenham agentes secantes) no rosto e em todo o corpo (exceto no couro cabeludo) e solução de clorexidina para lavar as mãos e os pés. Os doentes devem ser instruídos para limitar a exposição solar durante o tratamento e por 2 meses após a terapêutica com Rybrevant. Para mais informações sobre a profilaxia de reações cutâneas e ungueais, ver secção 4.4.

Se o doente desenvolver uma reação cutânea ou ungueal de Grau 1-2, devem ser iniciados cuidados de suporte, conforme indicação clínica; se não houver melhoria após 2 semanas, deve considerar-se a redução de dose para erupção cutânea persistente de Grau 2 (ver Tabela 3). Se o doente desenvolver uma reação cutânea ou ungueal de Grau 3, devem ser iniciados cuidados de suporte, conforme indicação clínica, e deve considerar-se a interrupção de Rybrevant até a reação adversa melhorar. Após a recuperação da reação cutânea ou ungueal para Grau ≤ 2 , Rybrevant deve ser retomado numa dose reduzida. Se o doente desenvolver reações cutâneas de Grau 4, descontinuar permanentemente Rybrevant (ver secção 4.4).

Doença pulmonar intersticial

Rybrevant deve ser suspenso no caso de suspeita de doença pulmonar intersticial (DPI) ou reações adversas do tipo DPI (pneumonite). Se se confirmar que o doente tem DPI ou reações adversas do tipo DPI (p.ex., pneumonite), descontinuar permanentemente Rybrevant (ver secção 4.4).

Medicamentos concomitantes recomendados

Dois dias antes da primeira perfusão:

Durante os dois dias anteriores à perfusão inicial de Rybrevant, os doentes devem receber 8 mg de dexametasona por via oral, duas vezes por dia.

Dia da perfusão:

No dia da perfusão inicial (Semana 1, Dia 1), os doentes devem receber 8 mg de dexametasona por via oral, uma hora antes da perfusão, juntamente com dexametasona intravenosa para reduzir ainda mais o risco de RRP.

Antes da perfusão (Semana 1, Dias 1 e 2), devem ser administrados anti-histamínicos, antipiréticos e glucocorticoides para reduzir o risco de RRP (ver Tabela 4). Para as doses subsequentes, é necessário administrar anti-histamínicos e antipiréticos. Os glucocorticoides também devem ser reiniciados após interrupções prolongadas da toma. Os antieméticos devem ser administrados conforme necessário.

Tabela 4: Esquema posológico de medicação prévia			
Medicação prévia	Dose	Via de administração	Intervalo de administração recomendado antes da administração de Rybrevant
Anti-histamínico*	Difenidramina (25 a 50 mg) ou equivalente	Intravenosa	15 a 30 minutos
		Oral	30 a 60 minutos
Antipirético*		Intravenosa	15 a 30 minutos

	Paracetamol/Acetaminofeno (650 a 1000 mg)	Oral	30 a 60 minutos
Glucocorticoide[‡]	Dexametasona (8 mg)	Oral	60 minutos
Glucocorticoide[‡]	Dexametasona (20 mg) ou equivalente	Intravenosa	60 a 120 minutos
Glucocorticoide⁺	Dexametasona (10 mg) ou equivalente	Intravenosa	45 a 60 minutos

* Necessário em todas as doses.

‡ Necessário na dose inicial (Semana 1, Dia 1) ou na dose subsequente em caso de RRP.

+ Necessário na segunda dose (Semana 1, Dia 2); opcional para as doses subsequentes.

Populações especiais

População pediátrica

Não existe utilização relevante de amivantamab na população pediátrica no tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células.

Idosos

Não são necessários ajustes de dose (ver secção 4.8, secção 5.1, e secção 5.2).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais de amivantamab em doentes com compromisso renal. Com base nas análises de farmacocinética (PK) populacional, não é necessário o ajuste de dose para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. É necessária precaução em doentes com compromisso renal grave, uma vez que amivantamab não foi estudado nesta população de doentes (ver secção 5.2). Se o tratamento for iniciado, os doentes devem ser monitorizados para deteção de reações adversas, que necessitem de modificações de dose de acordo com as recomendações acima.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais de amivantamab em doentes com compromisso hepático. Com base nas análises de PK populacional, não é necessário ajuste de dose para doentes com compromisso hepático ligeiro. É necessária precaução em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, uma vez que amivantamab não foi estudado nesta população de doentes (ver secção 5.2). Se o tratamento for iniciado, os doentes devem ser monitorizados para deteção de reações adversas, que necessitem de modificações de dose de acordo com as recomendações acima.

Modo de administração

Rybrevant é utilizado por via intravenosa. É administrado como uma perfusão intravenosa após diluição com solução de glucose estéril a 5% ou com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Rybrevant tem de ser administrado com filtração em linha.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Taxas de perfusão

Após a diluição, a perfusão deve ser administrada por via intravenosa com as taxas de perfusão apresentadas nas Tabelas 5 ou 6 abaixo. Devido à frequência de RRP na primeira dose, amivantamab deve ser perfundido através de uma veia periférica na Semana 1 e Semana 2; a perfusão através de um cateter central pode ser administrada nas semanas subsequentes quando o risco de RRP é mais baixo (ver secção 6.6). Recomenda-se que a primeira dose seja preparada o mais próximo possível do momento da administração para maximizar a probabilidade de completar a perfusão caso ocorra uma RRP.

Tabela 5: Taxas de perfusão para a administração de Rybrevant a cada 3 semanas			
Peso corporal inferior a 80 kg			
Semana	Dose (por saco de 250 ml)	Taxa de perfusão inicial	Taxa de perfusão subsequente [†]
Semana 1 (perfusão em dose dividida)			
Semana 1 <i>Dia 1</i>	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Semana 1 <i>Dia 2</i>	1050 mg	33 ml/h	50 ml/h
Semana 2	1400 mg	65 ml/h	
Semana 3	1400 mg	85 ml/h	
Semana 4	1400 mg	125 ml/h	
Semanas subsequentes*	1750 mg	125 ml/h	
Peso corporal superior ou igual a 80 kg			
Semana	Dose (por saco de 250 ml)	Taxa de perfusão inicial	Taxa de perfusão subsequente [†]
Semana 1 (perfusão em dose dividida)			
Semana 1 <i>Dia 1</i>	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Semana 1 <i>Dia 2</i>	1400 mg	25 ml/h	50 ml/h
Semana 2	1750 mg	65 ml/h	
Semana 3	1750 mg	85 ml/h	
Semana 4	1750 mg	125 ml/h	
Semanas subsequentes*	2100 mg	125 ml/h	

* Após a Semana 7, os doentes são tratados a cada 3 semanas.

† Na ausência de reações relacionadas com a perfusão, aumentar a taxa de perfusão inicial para a taxa de perfusão subsequente após 2 horas.

Tabela 6: Taxas de perfusão para a administração de Rybrevant a cada 2 semanas			
Peso corporal inferior a 80 kg			
Semana	Dose (por saco de 250 ml)	Taxa de perfusão inicial	Taxa de perfusão subsequente [‡]
Semana 1 (perfusão em dose dividida)			
Semana 1 <i>Dia 1</i>	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Semana 1 <i>Dia 2</i>	700 mg	50 ml/h	75 ml/h
Semana 2	1050 mg	85 ml/h	
Semanas subsequentes [*]	1050 mg	125 ml/h	
Peso corporal superior ou igual a 80 kg			
Semana	Dose (por saco de 250 ml)	Taxa de perfusão inicial	Taxa de perfusão subsequente [‡]
Semana 1 (perfusão em dose dividida)			
Semana 1 <i>Dia 1</i>	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Semana 1 <i>Dia 2</i>	1050 mg	35 ml/h	50 ml/h
Semana 2	1400 mg	65 ml/h	
Semana 3	1400 mg	85 ml/h	
Semanas subsequentes [*]	1400 mg	125 ml/h	

* Após a Semana 5, os doentes são tratados a cada 2 semanas.

‡ Na ausência de RRP, aumentar a taxa de perfusão inicial para a taxa de perfusão subsequente após 2 horas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações relacionadas com a perfusão

É comum ocorrerem reações relacionadas com a perfusão em doentes tratados com amivantamab (ver secção 4.8).

Antes da perfusão inicial (Semana 1), devem ser administrados anti-histamínicos, antipiréticos e glucocorticoides para reduzir o risco de RRP. Para as doses subsequentes, devem ser administrados anti-histamínicos e antipiréticos. A perfusão inicial deve ser administrada em doses divididas na Semana 1, Dia 1 e 2.

Os doentes devem ser tratados em instalações com suporte médico adequado para tratar as RRP. As perfusões devem ser interrompidas ao primeiro sinal de RRP de qualquer gravidade, e os medicamentos pós-perfusão devem ser administrados tal como clinicamente indicado. Após a resolução dos sintomas, a perfusão deve ser retomada a 50% da taxa anterior. Se ocorrerem RRP de Grau 3 recorrentes ou de Grau 4, Rybrevant deve ser descontinuado permanentemente (ver secção 4.2).

Doença pulmonar intersticial

Foi notificada doença pulmonar intersticial (DPI) ou reações adversas do tipo DPI (p.ex., pneumonite) em doentes tratados com amivantamab, incluindo acontecimentos fatais (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sintomas indicativos de DPI/pneumonite (p.ex., dispneia, tosse, febre). Caso se desenvolvam sintomas, o tratamento com Rybrevant deve ser interrompido enquanto se aguarda a investigação destes sintomas. A suspeita de DPI ou de reações adversas do tipo DPI devem ser avaliadas e o tratamento adequado deve ser iniciado conforme necessário. Rybrevant deve ser descontinuado permanentemente em doentes com DPI ou reações adversas do tipo DPI confirmadas (ver secção 4.2).

Acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) com a utilização concomitante de lazertinib

Em doentes que receberam Rybrevant em associação com lazertinib, foram notificados acontecimentos TEV, incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), incluindo acontecimentos fatais (ver secção 4.8). De acordo com as diretrizes clínicas, os doentes devem receber uma dose profilática de um anticoagulante oral de ação direta (ACOD) ou de uma heparina de baixo peso molecular (HBPM). A utilização de antagonistas da vitamina K não é recomendada.

Sinais e sintomas de acontecimentos TEV devem ser monitorizados. Os doentes com acontecimentos TEV devem ser tratados com anticoagulantes, conforme indicação clínica. Em caso de acontecimentos TEV associados a instabilidade clínica, o tratamento deve ser suspenso até que o doente esteja clinicamente estável. Seguidamente, ambos os fármacos podem ser retomados na mesma dose. Em caso de recorrência, mesmo mediante anticoagulação adequada, Rybrevant deve ser descontinuado. O tratamento pode continuar com lazertinib na mesma dose (ver secção 4.2).

Reações cutâneas e ungueais

Ocorreram erupções cutâneas (incluindo dermatite acneiforme), prurido, pele seca e úlcera cutânea em doentes tratados com amivantamab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser instruídos para limitar a exposição solar durante e por 2 meses após a terapia com Rybrevant. É aconselhável vestuário de proteção e a utilização de protetor solar de largo espectro UVA/UVB. É recomendada uma abordagem profilática para prevenção de erupção cutânea. Isto inclui terapêutica profilática, aquando do início do tratamento, com um antibiótico oral (p.ex., doxiciclina ou minociclina, 100 mg, duas vezes por dia) a iniciando no Dia 1 durante as primeiras 12 semanas de tratamento e após a conclusão da terapêutica antibiótica oral, uma loção antibiótica tópica no couro cabeludo (p.ex., clindamicina 1%) durante os 9 meses seguintes de tratamento. É recomendada a utilização de um creme hidratante não comedogénico (de preferência à base de ceramidas ou outras formulações que proporcionem

hidratação cutânea duradoura e não contenham agentes secantes) no rosto e em todo o corpo (exceto no couro cabeludo) e uma solução de clorexidina para lavar as mãos e os pés iniciando no Dia 1 e durante todo o tratamento.

Recomenda-se que estejam disponíveis prescrições de antibióticos tópicos e/ou orais e de corticosteroides tópicos no momento da administração inicial, para minimizar qualquer atraso no tratamento reativo, caso surja uma erupção cutânea, mesmo mediante tratamento profilático. Se se desenvolverem reações cutâneas, devem ser administrados cuidados de suporte, corticosteroides tópicos e antibióticos tópicos e/ou orais. Para acontecimentos de Grau 3 ou de Grau 2 mal tolerados, também devem ser administrados antibióticos sistêmicos e esteroides orais. Os doentes que apresentem erupção cutânea grave com aspeto ou distribuição atípica ou que não melhorem no prazo de 2 semanas devem ser imediatamente referenciados para um dermatologista. Deve reduzir-se a dose, interromper ou descontinuar permanentemente o tratamento com Rybrevant com base na gravidade das reações adversas (ver secção 4.2).

Foi notificada necrólise epidérmica tóxica (NET). O tratamento com este medicamento deve ser descontinuado se NET for confirmada.

Afeções oculares

Ocorreram afeções oculares, incluindo queratite, em doentes tratados com amivantamab (ver secção 4.8). Os doentes que apresentem um agravamento dos sintomas oculares devem ser imediatamente encaminhados para um oftalmologista e devem suspender o uso de lentes de contacto até que os sintomas sejam avaliados. Para consultar as modificações de dose para as afeções oculares de Grau 3 ou 4, ver secção 4.2.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. Este medicamento pode ser diluído em solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Este fator deve ser tido em conta para doentes em dieta com restrição de sódio (ver secção 6.6).

Conteúdo em polissorbato

Este medicamento contém 0,6 mg de polissorbato 80 em cada ml, que é equivalente a 4,2 mg por frasco para injetáveis de 7 ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. Sendo um anticorpo monoclonal IgG1, é improvável que a excreção renal e o metabolismo mediado por enzimas hepáticas de amivantamab intacto sejam vias de eliminação principais. Como tal, não se espera que as variações nas enzimas metabolizadoras de medicamentos afetem a eliminação de amivantamab. Devido à grande afinidade com um epítipo único no EGFR e MET, não se prevê que amivantamab altere as enzimas metabolizadoras de medicamentos.

Vacinas

Não estão disponíveis dados clínicos sobre a eficácia e segurança de vacinações em doentes a tomar amivantamab. Deve evitar-se a utilização de vacinas vivas ou vivas atenuadas enquanto os doentes estiverem a tomar amivantamab.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Métodos contraceptivos

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com amivantamab e até 3 meses após o tratamento.

Gravidez

Não existem dados em seres humanos para avaliar o risco da utilização de amivantamab durante a gravidez. Não foram realizados estudos de reprodução animal para avaliar o risco associado ao medicamento. A administração de moléculas inibidoras do EGFR e do MET em fêmeas grávidas resultou num aumento da incidência de perturbação do desenvolvimento embrio-fetal, da letalidade embrionária e de aborto. Portanto, com base no seu mecanismo de ação e nos resultados em modelos animais, amivantamab pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Amivantamab não deve ser administrado durante a gravidez, a menos que se considere que o benefício do tratamento da mulher é superior aos riscos potenciais para o feto. Se a doente ficar grávida enquanto toma este medicamento deve ser informada do risco potencial para o feto (ver secção 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se amivantamab é excretado no leite humano. Sabe-se que as IgG humanas são excretadas no leite materno nos primeiros dias após o nascimento, e que diminuem para concentrações baixas pouco tempo depois. Não pode ser excluído um risco para o lactente durante este curto período imediatamente após o nascimento, embora seja provável que as IgG se degradem no trato gastrointestinal do lactente e não sejam absorvidas. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção do tratamento com amivantamab tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de amivantamab na fertilidade humana. Os efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em estudos em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Rybrevant sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser moderados. Consulte a secção 4.8 (p. ex., tonturas, fadiga, perturbações visuais). Se os doentes tiverem sintomas relacionados com o tratamento, incluindo reações adversas relacionadas com a visão, que afetem a sua capacidade de concentração e reação, recomenda-se que não conduzam ou utilizem máquinas até que o efeito diminua.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No conjunto de dados de amivantamab em monoterapia (N=380), as reações adversas mais frequentes em todos os graus foram erupções cutâneas (76%), reações relacionadas com a perfusão (67%), toxicidade ungueal (47%), hipoalbuminemia (31%), edema (26%), fadiga (26%), estomatite (24%), náuseas (23%) e obstipação (23%). As reações adversas graves incluíram DPI (1,3%), RRP (1,1%) e erupção cutânea (1,1%). Três por cento dos doentes descontinuaram Rybrevant devido a reações adversas. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação do tratamento foram RRP (1,1%), DPI (0,5%) e toxicidade ungueal (0,5%).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 7 resume as reações adversas medicamentosas que ocorreram em doentes que receberam amivantamab em monoterapia.

Os dados refletem a exposição a amivantamab em 380 doentes com cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático após falha da quimioterapia à base de platina. Os doentes receberam 1050 mg (para doentes com < 80 kg) ou 1400 mg (para doentes com ≥ 80 kg) de amivantamab. A exposição mediana a amivantamab foi de 4,1 meses (intervalo: 0,0 a 39,7 meses).

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão listadas abaixo, por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raros (≥ 1/10 000 a < 1/1000); muito raros (< 1/10 000); e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 7: Reações adversas em doentes a receber amivantamab em monoterapia			
Classe de sistema de órgãos	Categoria de frequência	Qualquer Grau (%)	Grau 3-4 (%)
Reação adversa			
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Hipoalbuminemia* (ver secção 5.1)	Muito frequentes	31	2 [†]
Apetite diminuído		16	0,5 [†]
Hipocalcemia		10	0,3 [†]
Hipocaliemia	Frequentes	9	2
Hipomagnesemia		8	0
Doenças do sistema nervoso			
Tonturas*	Muito frequentes	13	0,3 [†]
Afeções oculares			
Perturbações visuais*	Frequentes	3	0
Crescimento das pestanas*		1	0
Outras afeções oculares*		6	0
Queratite	Pouco frequentes	0,5	0
Uveíte		0,3	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Doença pulmonar intersticial*	Frequentes	3	0,5 [†]
Doenças gastrointestinais			
Diarreia	Muito frequentes	11	2 [†]
Estomatite*		24	0,5 [†]
Náuseas		23	0,5 [†]
Obstipação		23	0
Vómitos		12	0,5 [†]
Dor abdominal*	Frequentes	9	0,8 [†]
Hemorroidas		3,7	0
Afeções hepatobiliares			
Alanina aminotransferase aumentada	Muito frequentes	15	2
Aspartato aminotransferase aumentada		13	1
Fosfatase alcalina sanguínea aumentada		12	0,5 [†]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Erupções cutâneas*	Muito frequentes	76	3 [†]
Toxicidade ungueal*		47	2 [†]
Pele seca*		19	0
Prurido		18	0
Úlcera cutânea	Pouco frequentes	0,8	0
Necrólise epidérmica tóxica		0,3	0,3 [†]
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Mialgia	Muito frequentes	11	0,3 [†]
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Edema*	Muito frequentes	26	0,8 [†]
Fadiga*		26	0,8 [†]
Pirexia		11	0
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			
Reação relacionada com a perfusão	Muito frequentes	67	2

* Termos agrupados

† Apenas acontecimentos de Grau 3

Resumo do perfil de segurança

No conjunto de dados de amivantamab em associação com carboplatina e pemetrexedo (N=301), as reações adversas mais frequentes em todos os graus foram erupção cutânea (83%), neutropenia (57%), toxicidade ungueal (53%), reações relacionadas com a perfusão (51%), fadiga (43%), estomatite (39%), náuseas (43%), trombocitopenia (40%), obstipação (40%), edema (40%), diminuição do apetite (33%), hipoalbuminemia (32%), alanina aminotransferase aumentada (26%), aspartato aminotransferase aumentada (23%), vômitos (22%) e hipocaliemia (20%). As reações adversas graves incluíram erupção cutânea (2,7%), tromboembolismo venoso (2,3%), trombocitopenia (2,3%) e DPI (2,0%). Oito por cento dos doentes descontinuaram o tratamento com Rybrevant devido a reações adversas. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação do tratamento foram RRP (2,7%), erupção cutânea (2,3%), DPI (2,3%) e toxicidade ungueal (1,0%).

A Tabela 8 resume as reações adversas a medicamentos que ocorreram em doentes que receberam amivantamab em associação com quimioterapia

Os dados refletem a exposição a amivantamab em associação com carboplatina e pemetrexedo em 301 doentes com cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático. Os doentes receberam amivantamab 1400 mg (para doentes < 80 kg) ou 1750 mg (para doentes ≥ 80 kg) semanalmente durante 4 semanas. A partir da Semana 7, os doentes receberam amivantamab 1750 mg (para doentes < 80 kg) ou 2100 mg (para doentes ≥ 80 kg) a cada 3 semanas. A mediana de exposição a amivantamab em associação com carboplatina e pemetrexedo foi de 7,7 meses (intervalo: 0,0 a 28,1 meses).

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão listadas abaixo por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raros (≥ 1/10 000 a < 1/1000); muito raros (< 1/10 000) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 8: Reações adversas em doentes a receber amivantamab em associação com carboplatina e pemetrexedo			
Classe de sistema de órgãos Reação adversa	Categoria de frequência	Qualquer Grau (%)	Grau 3-4 (%)
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Neutropenia	Muito frequentes	57	39
Trombocitopenia		40	12
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Apetite diminuído	Muito frequentes	33	1,3
Hipoalbuminemia*		32	3,7
Hipocaliemia		20	6,6
Hipomagnesemia		13	1,3
Hipocalcemia		12	1,0
Doenças do sistema nervoso			
Tonturas*	Frequentes	10	0,3
Doenças vasculares			
Tromboembolismo venoso*	Muito frequentes	14	3,0
Afeções oculares			
Outras afeções oculares*	Frequentes	7,3	0
Insuficiência visual*		3,0	0
Crescimento das pestanas	Pouco frequentes	0,3	0
Queratite		0,3	0
Uveíte		0,3	0

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Doença pulmonar intersticial*	Frequentes	2,3	1,7
Doenças gastrointestinais			
Náuseas	Muito frequentes	43	1,0
Obstipação		40	0,3
Estomatite*		39	3,0
Vômitos		22	2,0
Diarreia		19	2,3
Dor abdominal*	Frequentes	11	0,3
Hemorroidas*		9,3	0,7
Afeções hepatobiliares			
Alanina aminotransferase aumentada	Muito frequentes	26	4,3
Aspartato aminotransferase aumentada		23	0,7
Fosfatase alcalina sanguínea aumentada	Frequentes	10	0,3
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Erupções cutâneas *	Muito frequentes	83	15
Toxicidade ungueal *		53	4,6
Pele seca *		16	0
Prurido		10	0
Úlcera cutânea	Frequentes	3,7	0,7
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Mialgia	Frequentes	5,0	0,7
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Fadiga*	Muito frequentes	43	4,7
Edema*		40	1,3
Pirexia		14	0
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			
Reação relacionada com a perfusão	Muito frequentes	51	3,0

* Termos agrupados

Resumo do perfil de segurança

No conjunto de doentes que receberam amivantamab em associação com lazertinib (N=421), as reações adversas mais frequentes em todos os graus foram erupção cutânea (89%), toxicidade ungueal (71%), reações relacionadas com a perfusão (63%), hipoalbuminemia (48%), hepatotoxicidade (47%), edema (47%), estomatite (43%), tromboembolismo venoso (37%), parestesia (lazertinib) (34%), fadiga (32%), diarreia (29%), obstipação (29%), pele seca (26%), prurido (24%), diminuição do apetite (24%), hipocalcemia (21%), náuseas (21%) e outras afeções oculares (21%). As reações adversas graves mais frequentes incluíram tromboembolismo venoso (11%), pneumonia (4,0%), erupção cutânea (3,1%), DPI/pneumonite (2,9%), hepatotoxicidade (2,4%), COVID-19 (2,4%) e RRP e derrame pleural (2,1%). Vinte e três por cento dos doentes descontinuaram o tratamento com Rybrevant devido a reações adversas. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação de Rybrevant foram erupção cutânea (5,5%), reações relacionadas com a perfusão (4,5%), toxicidade ungueal (3,6%), DPI (2,9%) e TEV (2,9%).

A Tabela 9 resume as reações adversas a medicamentos que ocorreram em doentes que receberam amivantamab em associação com lazertinib.

Os dados refletem a exposição a amivantamab em associação com lazertinib em 421 doentes com cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático. Os doentes receberam amivantamab 1050 mg (para doentes < 80 kg) ou 1400 mg (para doentes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas e, seguidamente, a cada 2 semanas. A mediana de exposição ao tratamento em estudo no grupo de amivantamab e lazertinib em associação foi de 18,5 meses (intervalo: 0,2 a 31,4 meses).

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão listadas abaixo por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes (≥ 1/10);

frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 9: Reações adversas a amivantamab em doentes que receberam amivantamab em associação com lazertinib			
Classe de sistema de órgãos Reação adversa	Categoria de frequência	Qualquer Grau (%)	Grau 3-4 (%)
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Hipoalbuminemia*	Muito frequentes	48	5
Apetite diminuído		24	1,0
Hipocalcemia		21	2,1
Hipocaliemia		14	3,1
Hipomagnesemia	Frequentes	5,0	0
Doenças do sistema nervoso			
Parestesia*‡	Muito frequentes	34	1,7
Tonturas*		13	0
Doenças vasculares			
Tromboembolismo venoso*	Muito frequentes	37	11
Afeções oculares			
Outras afeções oculares*	Muito frequentes	21	0,5
Insuficiência visual*	Frequentes	4,5	0
Queratite		2,6	0,5
Crescimento das pestanas*		1,9	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Doença pulmonar intersticial/Pneumonite*	Frequentes	3,1	1,2
Doenças gastrointestinais			
Estomatite*	Muito frequentes	43	2,4
Diarreia		29	2,1
Obstipação		29	0
Náuseas		21	1,2
Vômitos		12	0,5
Dor abdominal*		11	0
Hemorroidas	Frequentes	10	0,2
Afeções hepatobiliares			
Hepatotoxicidade†	Muito frequentes	47	9
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Erupções cutâneas*	Muito frequentes	89	27
Toxicidade ungual*		71	11
Pele seca *		26	1,0
Prurido		24	0,5
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frequentes	6	0,2
Úlcera cutânea		5	0,7
Urticária		1,2	0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Espasmos musculares	Muito frequentes	17	0,5
Mialgia		13	0,7
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Edema*	Muito frequentes	47	2,9
Fadiga*		32	3,8
Pirexia		12	0

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			
Reação relacionada com a perfusão	Muito frequentes	63	6

* Termos agrupados

‡ Avaliada como RAM apenas para lazertinib.

† Os acontecimentos mais frequentes incluíram ALT aumentada (36%), AST aumentada (29%) e fosfatase alcalina no sangue aumentada (12%).

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão

Em doentes tratados com amivantamab em monoterapia, ocorreram reações relacionadas com a perfusão em 67% dos doentes. Noventa e oito por cento das RRP foram de Grau 1-2. Noventa e nove por cento das RRP ocorreram na primeira perfusão com uma mediana de tempo de início de 60 minutos e tendo a maioria ocorrido no prazo de 2 horas após o início da perfusão. Os sinais e sintomas mais frequentes incluem arrepios, dispneia, náuseas, rubor, desconforto no peito e vômitos (ver secção 4.4).

Em doentes tratados com amivantamab em associação com carboplatina e pemetrexado, ocorreram reações relacionadas com a perfusão em 50% dos doentes. Mais de 94% das RRP foram de Grau 1-2. A maioria das RRP ocorreram na primeira perfusão com uma mediana de tempo de início de 60 minutos (intervalo 0-7 horas) e tendo a maioria ocorrido no prazo de 2 horas após o início da perfusão. Ocasionalmente, pode ocorrer uma RRP aquando do reinício de amivantamab após interrupções prolongadas da toma superiores a 6 semanas.

Em doentes tratados com amivantamab em associação com lazertinib, ocorreram reações relacionadas com a perfusão em 63% dos doentes. Noventa e quatro por cento das RRP foram de Grau 1-2. A maioria das RRP ocorreram na primeira perfusão com uma mediana de tempo de início de 1 hora e tendo a maioria ocorrido no prazo de 2 horas após o início da perfusão. Os sinais e sintomas mais frequentes incluem arrepios, dispneia, náuseas, rubor, desconforto no peito e vômitos (ver secção 4.4). Ocasionalmente, pode ocorrer uma RRP aquando do reinício de amivantamab após interrupções prolongadas da toma superiores a 6 semanas.

Num estudo de Fase 2, aberto, multicêntrico em doentes com CPNPC, foram administrados 8 mg de dexametasona por via oral, duas vezes por dia nos dois dias anteriores à primeira perfusão de Rybrevant e 8 mg por via oral, 60 minutos antes da perfusão no dia da primeira perfusão (total de 5 doses), juntamente com dexametasona intravenosa. Com a adição de dexametasona oral, foi notificada uma incidência de 22,5% de RRP e nenhuma RRP de grau ≥ 3 foi notificada no dia da perfusão inicial (ver secção 4.2).

Doença pulmonar intersticial

Foram notificadas doença pulmonar intersticial ou reações adversas do tipo DPI com o uso de amivantamab, tal como com outros inibidores de EGFR. Foi notificada doença pulmonar intersticial ou pneumonite em 2,6% dos doentes tratados com amivantamab em monoterapia, 2,3% dos doentes tratados com amivantamab em associação com carboplatina e pemetrexado e 3,1% dos doentes tratados com amivantamab em associação com lazertinib, incluindo 1 (0,2%) caso fatal. Foram excluídos do estudo clínico os doentes com historial médico de DPI, DPI induzida por medicamentos, pneumonite r dica que exigiu tratamento com esteroides, ou qualquer evidência de DPI clinicamente ativa (ver secção 4.4).

Acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) com a utilização concomitante de lazertinib

Quando Rybrevant é utilizado em associação com lazertinib, foram notificados acontecimentos TEV, incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) em 37% dos 421 doentes que receberam Rybrevant em associação com lazertinib. A maioria dos casos foram de Grau 1 ou 2, sendo que ocorreram acontecimentos de Grau 3-4 em 11% dos doentes que receberam Rybrevant em associação com lazertinib e mortes em 0,5% dos doentes que receberam Rybrevant em associação com lazertinib. Consulte as informações sobre anticoagulantes profiláticos e a gestão de acontecimentos TEV nas secções 4.2 e 4.4.

Em doentes a receber Rybrevant em associação com lazertinib, a mediana de tempo até ao início do primeiro acontecimento de TEV foi de 84 dias. Os acontecimentos TEV conduziram à descontinuação de Rybrevant em 2,9% dos doentes.

Reações cutâneas e ungueais

Ocorreu erupção cutânea (incluindo dermatite acneiforme), prurido e pele seca em 76% dos doentes tratados com amivantamab em monoterapia. A maioria dos casos foram de Grau 1 ou 2, ocorrendo erupções cutâneas de Grau 3 em 3% dos doentes. Erupções cutâneas que levaram à descontinuação de amivantamab ocorreram em 0,3% dos doentes. As erupções cutâneas desenvolveram-se geralmente durante as primeiras 4 semanas de terapia, com uma mediana de tempo de início de 14 dias. Ocorreu toxicidade ungueal em doentes tratados com amivantamab. A maioria dos acontecimentos foram de Grau 1 ou 2, com toxicidade ungueal de Grau 3 a ocorrer em 1,8% dos doentes.

Ocorreu erupção cutânea (incluindo dermatite acneiforme) em 83% dos doentes tratados com amivantamab em associação com carboplatina e pemetrexedo. A maioria dos casos foram de Grau 1 ou 2, ocorrendo erupções cutâneas de Grau 3 em 14% dos doentes. Erupções cutâneas que levaram à descontinuação de amivantamab ocorreram em 2,3% dos doentes. As erupções cutâneas desenvolveram-se geralmente durante as primeiras 4 semanas de terapia, com uma mediana de tempo de início de 14 dias. Ocorreu toxicidade ungueal em doentes tratados com amivantamab em associação com carboplatina e pemetrexedo. A maioria dos acontecimentos foram de Grau 1 ou 2, com toxicidade ungueal de Grau 3 a ocorrer em 4,3% dos doentes (ver secção 4.4).

Ocorreu erupção cutânea (incluindo dermatite acneiforme) em 89% dos doentes tratados com amivantamab em associação com lazertinib. A maioria dos casos foram de Grau 1 ou 2, ocorrendo erupções cutâneas de Grau 3 em 27% dos doentes. Erupções cutâneas que levaram à descontinuação de amivantamab ocorreram em 5,5% dos doentes. As erupções cutâneas desenvolveram-se geralmente durante as primeiras 4 semanas de terapêutica, com uma mediana de tempo de início de 14 dias. Ocorreu toxicidade ungueal em doentes tratados com amivantamab em associação com lazertinib. A maioria dos acontecimentos foram de Grau 1 ou 2, com toxicidade ungueal de Grau 3 a ocorrer em 11% dos doentes (ver secção 4.4).

Foi realizado um estudo de Fase 2 em doentes tratados com Rybrevant em associação com lazertinib para avaliar a utilização de terapêutica profilática com um antibiótico oral, um antibiótico tópico no couro cabeludo, um creme hidratante no rosto e em todo o corpo (exceto no couro cabeludo) e um antisséptico nas mãos e nos pés (ver secções 4.2 e 4.4). Demonstrou-se uma redução na incidência de acontecimentos adversos dermatológicos de Grau ≥ 2 durante as primeiras 12 semanas de tratamento, em comparação com o tratamento dermatológico padrão utilizado na prática clínica (38,6% vs. 76,5%, $p < 0,0001$). Além disso, observou-se uma redução dos acontecimentos adversos de Grau ≥ 2 envolvendo o couro cabeludo nas primeiras 12 semanas de tratamento (8,6% vs. 29,4%), bem como uma menor incidência de reduções da dose (7,1% vs. 19,1%), interrupções (15,7% vs. 33,8%) e descontinuações do tratamento (1,4% vs. 4,4%) devido a acontecimentos adversos dermatológicos.

Afeções oculares

As afeções oculares, incluindo queratite (0,5%), ocorreram em 9% dos doentes tratados com amivantamab em monoterapia. Outras reações adversas notificadas incluíram o crescimento das pestanas, perturbações visuais e outras afeções oculares. Todos os acontecimentos foram de Grau 1-2.

As afeções oculares, incluindo queratite (0,3%), ocorreram em 11% dos doentes tratados com amivantamab em associação com carboplatina e pemetrexedo. Outras reações adversas notificadas incluíram o crescimento das pestanas, perturbações visuais, uveíte e outras afeções oculares. Todos os acontecimentos foram de Grau 1-2 (ver secção 4.4).

Ocorreram afeções oculares, incluindo queratite (2,6%), em doentes tratados com amivantamab em associação com lazertinib. Outras reações adversas notificadas incluíram o crescimento das pestanas, perturbações visuais e outras afeções oculares. A maioria dos acontecimentos foram de Grau 1-2 (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos

Existem dados clínicos limitados com amivantamab em doentes com 75 anos ou mais (ver secção 5.1). Não foram observadas diferenças globais na segurança entre doentes com idade ≥ 65 anos e doentes com idade < 65 anos.

Imunogenicidade

Como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial para a imunogenicidade. Em estudos clínicos de doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático tratados com amivantamab, 4 dos 1862 (0,2%) doentes tratados com Rybrevant avaliados quanto à presença de anticorpos anti-fármaco (AAF) testaram positivo para a presença de anticorpos anti-amivantamab emergentes do tratamento. Não houve evidência de alteração da farmacocinética, eficácia ou perfil de segurança devido a anticorpos anti-amivantamab.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foi determinada uma dose máxima tolerada num estudo clínico no qual os doentes receberam até 2100 mg administradas por via intravenosa. Não existe nenhum antídoto específico conhecido para a sobredosagem de amivantamab. Em caso de sobredosagem, o tratamento com Rybrevant deve ser interrompido, o doente deve ser monitorizado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de acontecimentos adversos e devem ser imediatamente instituídas medidas gerais de suporte adequadas até que a toxicidade clínica tenha diminuído ou sido resolvida.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: L01FX18.

Mecanismo de ação

Amivantamab é um anticorpo IgG1 bi-específico, totalmente humano com baixo teor de fucose, direcionado para o EGFR e o MET com atividade mediada pelas células imunitárias e tem como alvo células tumorais com mutações ativadoras do EGFR, tais como deleções no Exão 19, mutações de substituição L858R no Exão 21 e mutações de inserção no Exão 20. Amivantamab liga-se aos domínios extracelulares do EGFR e MET.

Amivantamab bloqueia as vias de sinalização do EGFR e MET impedindo a ligação aos respetivos ligandos e promove a degradação do EGFR e MET, impedindo assim a proliferação celular e a progressão do tumor. A presença de EGFR e MET na superfície das células tumorais também permite reconhecer estas células para destruição pelas células efectoras do sistema imunitário, como células *natural killer* e macrófagos, através da citotoxicidade celular dependente do anticorpo (ADCC) e por mecanismos de trogocitose, respetivamente.

Efeitos farmacodinâmicos

Albumina

Amivantamab diminuiu a concentração sérica de albumina, um efeito farmacodinâmico da inibição de MET, normalmente durante as primeiras 8 semanas (ver secção 4.8); após este período, a concentração de albumina estabilizou durante o resto do tratamento com amivantamab.

Eficácia e segurança clínicas

CPNPC com deleções no Exão 19 ou mutações de substituição L858R no Exão 21 do EGFR sem tratamento prévio (MARIPOSA)

O NSC3003 (MARIPOSA) é um estudo de fase 3 aleatorizado, aberto, com controlo ativo e multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de Rybrevant em associação com lazertinib em comparação com monoterapia com osimertinib como tratamento de primeira linha em doentes com CPNPC com mutação EGFR localmente avançado ou metastático, não passível de terapêutica curativa. As amostras dos doentes tinham de apresentar uma das duas mutações comuns do EGFR (deleção no Exão 19 ou substituição L858R no Exão 21), conforme identificado por testes locais. Amostras de tecido tumoral (94%) e/ou plasma (6%) de todos os doentes foram testadas localmente para determinar o estado da mutação de deleção no Exão 19 e/ou de substituição L858R no Exão 21 do EGFR utilizando o método de reação em cadeia da polimerase (PCR) em 65% dos doentes e a sequenciação de nova geração (NGS) em 35% dos doentes.

Um total de 1074 doentes foram aleatorizados (2:2:1) para receber Rybrevant em associação com lazertinib, monoterapia com osimertinib ou monoterapia com lazertinib até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Rybrevant foi administrado por via intravenosa a 1050 mg (para doentes < 80 kg) ou a 1400 mg (para doentes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas e, depois, a cada 2 semanas a partir da semana 5. Lazertinib foi administrado numa dose de 240 mg por via oral, uma vez por dia. O osimertinib foi administrado numa dose de 80 mg por via oral, uma vez por dia. A aleatorização foi estratificada por tipo de mutação no EGFR (deleção no Exão 19 ou L858R no Exão 21), raça (asiática ou não asiática) e histórico de metástases cerebrais (sim ou não).

As características demográficas e da doença, no estado inicial, encontravam-se equilibradas entre os braços de tratamento. A mediana de idade foi 63 anos (intervalo: 25–88), com 45% dos doentes ≥ 65 anos; 62% eram mulheres; 59% eram asiáticos e 38% eram caucasianos. No estado inicial, o nível da escala *Baseline Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) era 0 (34%) ou 1 (66%); 69% nunca fumaram; 41% tinham histórico de metástases cerebrais e 90% tinham cancro de Estádio IV no momento do diagnóstico inicial. Relativamente ao estado da mutação do EGFR, 60% eram mutações de deleção no Exão 19 e 40% eram mutações de substituição L858R no Exão 21.

Rybrevant em associação com lazertinib demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão (PFS) por avaliação BICR.

A análise final de OS demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS com Rybrevant em associação com lazertinib, em comparação com osimertinib (ver Tabela 10 e Figura 2).

Tabela 10: Resultados de eficácia no MARIPOSA		
	Rybrevant + lazertinib (N=429)	Osimertinib (N=429)
Sobrevivência livre de progressão (PFS) ^a		
Número de acontecimentos	192 (45%)	252 (59%)
Mediana, meses (IC 95%)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
Hazard ratio (IC 95%); valor-p	0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002	
Sobrevivência global (OS)		
Número de acontecimentos	173 (40%)	217 (51%)
Mediana, meses (IC 95%)	NE (42,9; NE)	36,7 (33,4; 41,0)
Hazard ratio (IC 95%); valor-p ^b	0.75 (0.61; 0.92); p=0.0048	

Taxa de resposta objetiva (ORR) ^{a,b}		
ORR, % (IC 95%)	80% (76%, 84%)	77% (72%, 81%)
Duração da resposta (DOR) ^{a,b}		
Mediana (IC 95%), meses	25,8 (20,3; 33,9)	18,1 (14,8; 20,1)

BICR = análise central independente em ocultação; IC = intervalo de confiança; NE = não estimável

Os resultados da PFS são referentes à data de *cut-off* dos dados de 11 de agosto de 2023, com uma mediana de seguimento de 22,0 meses. Os resultados da DOR e ORR são referentes à data de *cut-off* dos dados de 13 de maio de 2024, com uma mediana de seguimento de 31,3 meses. Os resultados da OS são referentes à data de *cut-off* dos dados de 04 de dezembro de 2024, com uma mediana de seguimento de 37,8 meses.

^a Avaliação BICR com base no RECIST v1.1.

^b Com base nas respostas confirmadas.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da PFS em doentes com CPNPC sem tratamento prévio por avaliação BICR

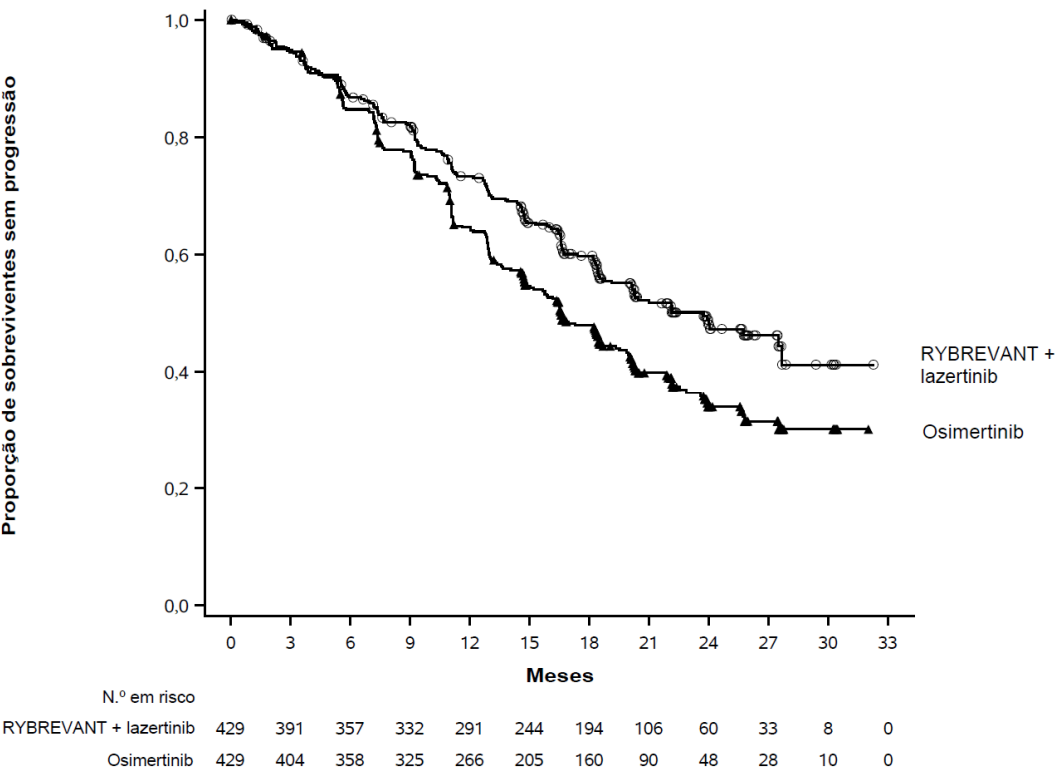
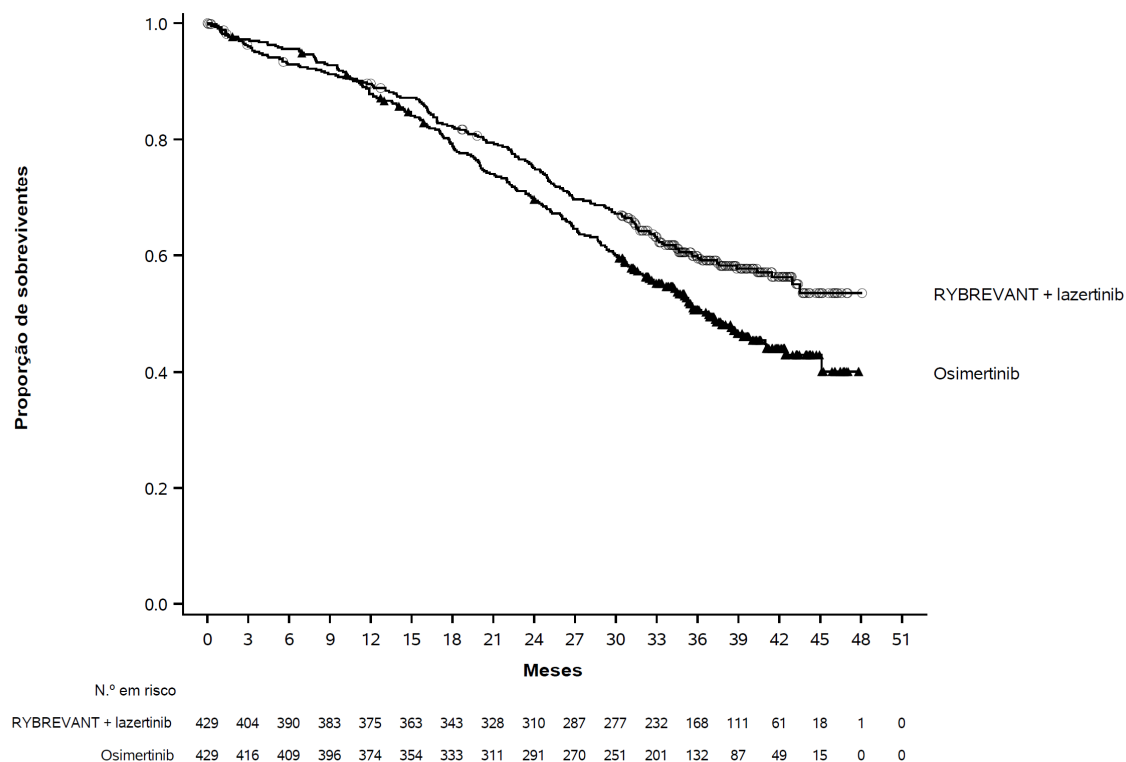


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier da OS em doentes com CPNPC sem tratamento prévio



A ORR e a DOR intracranianas por avaliação BICR foram objetivos pré-especificados no MARIPOSA. No subconjunto de doentes com lesões intracranianas no estado inicial, a associação de Rybrevant e lazertinib demonstraram uma ORR intracraniana semelhante à do controlo. De acordo com o protocolo, todos os doentes no MARIPOSA foram submetidos a RM cerebrais seriadas para avaliação da resposta e duração da resposta intracranianas. Os resultados estão resumidos na Tabela 11.

Tabela 11: ORR e DOR intracranianas por avaliação BICR em doentes com lesões intracranianas no estado inicial - MARIPOSA		
	Rybrevant + lazertinib (N=180)	Osimertinib (N=186)
Avaliação da resposta tumoral intracraniana		
ORR intracraniana (CR+PR), % (IC 95%)	78% (71%, 84%)	77% (71%, 83%)
Resposta completa	64%	59%
DOR intracraniana		
Número de respostas	140	144
Mediana, meses (IC 95%)	35,0 (20,4; NE)	25,1 (22,1; 31,2)

IC = intervalo de confiança
NE = não estimável
Os resultados da ORR e da DOR intracranianas são referentes à data de *cut-off* dos dados de 04 de dezembro de 2024, com uma mediana de seguimento de 37,8 meses.

CPNPC com deleções no Exão 19 ou mutações de substituição L858R no Exão 21 do EGFR previamente tratado (MARIPOSA-2)
O MARIPOSA-2 é um estudo de fase 3 multicêntrico, aberto e aleatorizado (2:2:1) em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático com deleções no Exão 19 ou mutações de substituição L858R no Exão 21 do EGFR (a determinação da mutação pode ter sido efetuada no momento ou após o diagnóstico da doença localmente avançada ou metastática. Não foi necessário repetir o teste no momento da entrada no estudo, uma vez que o estado da mutação EGFR foi previamente

estabelecido). Um total de 657 doentes foram aleatorizados no estudo, dos quais 263 receberam carboplatina e pemetrexedo (CP) e 131 receberam Rybrevant em associação com carboplatina e pemetrexedo (Rybrevant-CP). Adicionalmente, 263 doentes foram aleatorizados para receber Rybrevant em associação com lazertinib, carboplatina e pemetrexedo num braço separado do estudo. Rybrevant foi administrado por via intravenosa a 1400 mg (para doentes < 80 kg) ou 1750 mg (para doentes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas e, depois, a cada 3 semanas numa dose de 1750 mg (para doentes < 80 kg) ou 2100 mg (para doentes ≥ 80 kg) a partir da Semana 7 até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A carboplatina foi administrada por via intravenosa numa dose de área sob a curva de concentração-tempo de 5 mg/ml por minuto (AUC 5) uma vez a cada 3 semanas, durante até 12 semanas. Pemetrexedo foi administrado por via intravenosa a 500 mg/m² uma vez a cada 3 semanas, até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os doentes foram estratificados por linha de tratamento de osimertinib (primeira linha ou segunda linha), histórico de metástases cerebrais (sim ou não) e raça asiática (sim ou não).

Dos 394 doentes aleatorizados para o braço de Rybrevant-CP ou para o braço de CP, a idade mediana foi 62 anos (intervalo: 31-85), com 38% dos doentes ≥ 65 anos; 60% eram mulheres; 48% eram asiáticos e 46% eram caucasianos. No início, o nível da escala ECOG PS era 0 (40%) ou 1 (60%); 66% nunca fumaram; 45% tinham histórico de metástases cerebrais e 92% tinham cancro de Estádio IV no momento do diagnóstico inicial.

Rybrevant em associação com carboplatina e pemetrexedo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão (PFS) em comparação com carboplatina e pemetrexedo, com um HR de 0,48 (IC 95%: 0,36; 0,64; p<0,0001). Além disso, no momento da segunda análise interina da OS, com um seguimento mediano de aproximadamente 18,6 meses para Rybrevant-CP e aproximadamente 17,8 meses para CP, o HR de OS foi 0,73 (IC 95%: 0,54; 0,99; p=0,0386). Isto não foi estatisticamente significativo (testado a um nível de significância pré-especificado de 0,0142).

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 12.

Tabela 12: Resultados de eficácia no MARIPOSA-2		
	Rybre va nt+ carboplatina+ pemetrexedo (N=131)	carboplatina+ pemetrexedo (N=263)
Sobrevivência livre de progressão (PFS) ^a		
Número de acontecimentos (%)	74 (57)	171 (65)
Mediana, meses (IC 95%)	6,3 (5,6; 8,4)	4,2 (4,0; 4,4)
HR (IC 95%; valor-p)	0,48 (0,36; 0,64); p<0,0001	
Sobrevivência global (OS)		
Número de acontecimentos (%)	65 (50)	143 (54)
Mediana, meses (IC 95%)	17,7 (16,0; 22,4)	15,3 (13,7; 16,8)
HR (IC 95%) valor-p ^b	0,73 (0,54; 0,99); p=0,0386	
Taxa de resposta objetiva ^a		
ORR, % (IC 95%)	64% (55%; 72%)	36% (30%; 42%)
Taxa de probabilidade (OR: <i>odds ratio</i>) (IC 95%); valor-p	3,10 (2,00; 4,80); p<0,0001	
Duração de resposta (DOR) ^a		
Mediana (IC 95%), meses	6,90 (5,52; NE)	5,55 (4,17; 9,56)
Doentes com DOR > 6 meses	31,9%	20,0%

IC = Intervalo de Confiança

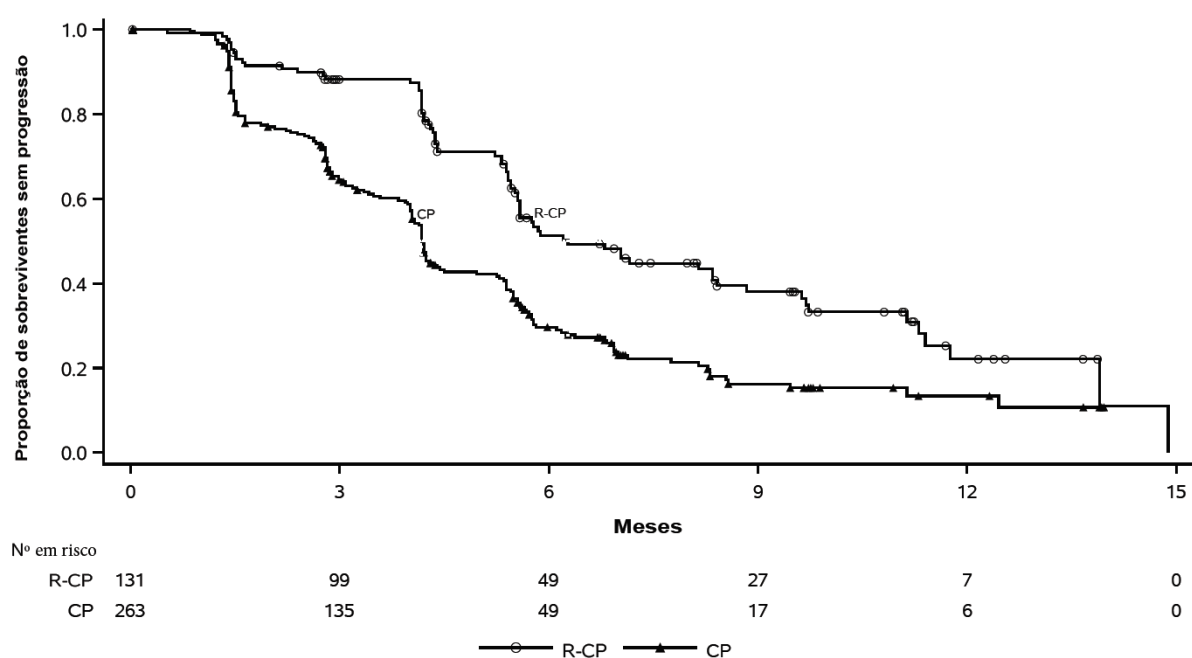
NE = não estimável

Os resultados de PFS, DOR e ORR são relativos à data de *cut-off* dos dados de 10 de julho de 2023, quando foram feitos os testes de hipóteses e a análise final para estes objetivos. Os resultados de OS são relativos à data de *cut-off* dos dados de 26 de abril de 2024 e provêm da segunda análise interina de OS.

^a por avaliação BICR

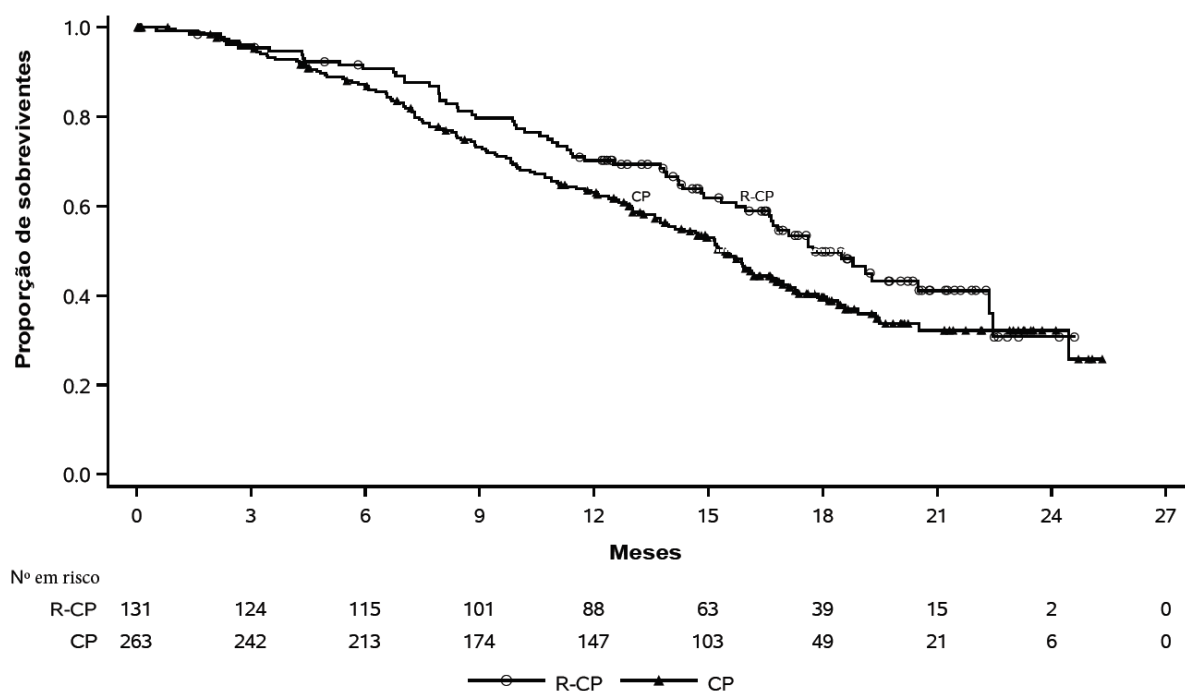
^b O valor de p é comparado com um nível de significância de 0,0142 com 2 lados. Deste modo, os resultados da OS não são significativos a partir da segunda análise interina.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier da PFS em doentes com CPNPC previamente tratado por avaliação BICR



O benefício na PFS de Rybrevant-CP em comparação com CP foi consistente em todos os subgrupos predefinidos analisados, incluindo etnia, idade, género, histórico de tabagismo e estado metastático no SNC no início do estudo.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier da OS em doentes com CPNPC previamente tratados



Dados de eficácia nas metástases intracranianas

Os doentes com metástases intracranianas assintomáticas ou previamente tratadas e estáveis eram elegíveis para serem aleatorizados no MARIPOSA-2. O tratamento com Rybrevent-CP foi associado a um aumento numérico na ORR intracraniana (23,3% para Rybrevent-CP *versus* 16,7% para CP, *odds ratio* de 1,52; IC 95% (0,51; 4,50)) e na DOR intracraniana (13,3 meses; IC 95% (1,4; NE) no braço de Rybrevent-CP em comparação com 2,2 meses; IC 95% (1,4; NE) no braço de CP). A mediana de seguimento para o Rybrevent-CP foi aproximadamente de 18,6 meses.

Cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) com mutações de inserção no Exão 20 sem tratamento prévio (PAPILLON)

PAPILLON é um estudo de fase 3 multicêntrico, aberto, aleatorizado, que compara o tratamento de Rybrevent em associação com carboplatina e pemetrexedo *versus* quimioterapia isolada (carboplatina e pemetrexedo) em doentes com CPNPC, localmente avançado ou metastático, e que apresentam mutações de inserção ativadoras no Exão 20 do EGFR, sem tratamento prévio. Amostras de tecido tumoral (92,2%) e/ou plasma (7,8%) de todos os 308 doentes foram testadas localmente para determinar o estado da mutação de inserção no Exão 20 do EGFR utilizando a sequenciação de nova geração (NGS) em 55,5% dos doentes e/ou a reação em cadeia da polimerase (PCR) em 44,5% dos doentes. Foram também feitos testes centrais utilizando amostras de tecido através do teste AmoyDx® LC10 (PCR) e do teste Oncomine Dx Target Test (NGS) e amostras de plasma, com o teste de Guardant 360® CDx (NGS).

Os doentes com metástases cerebrais na seleção eram elegíveis para participar, desde que as metástases estivessem definitivamente tratadas, clinicamente estáveis, assintomáticas e sem tratamento com corticosteroides durante, pelo menos, 2 semanas antes da aleatorização.

Rybrevent foi administrado por via intravenosa a 1400 mg (para doentes < 80 kg) ou 1750 mg (para doentes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas e, depois, a cada 3 semanas numa dose de 1750 mg (para doentes < 80 kg) ou 2100 mg (para doentes ≥ 80 kg) a partir da Semana 7 até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A carboplatina foi administrada por via intravenosa numa dose de área sob a curva de concentração-tempo de 5 mg/ml por minuto (AUC 5) uma vez a cada 3 semanas, durante até 12 semanas. Pemetrexedo foi administrado por via intravenosa a 500 mg/m² uma vez a cada 3 semanas, até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A aleatorização foi estratificada por: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG)

PS) (0 ou 1), e histórico de metástases cerebrais (sim ou não). Os doentes aleatorizados para o braço de carboplatina e pemetrexedo que apresentaram progressão da doença confirmada foram autorizados a fazer o cruzamento, passando a receber Rybrevant em monoterapia.

Um total de 308 doentes foram aleatorizados (1:1) para Rybrevant em associação com carboplatina e pemetrexedo (N=153) ou carboplatina e pemetrexedo (N=155). A idade mediana foi 62 anos (intervalo: 27 a 92), com 39% dos doentes ≥ 65 anos; 58% eram mulheres; 61% eram asiáticos e 36% eram caucasianos. No início, o nível da escala ECOG PS era 0 (35%) ou 1 (64%); 58% nunca fumaram; 23% tinham histórico de metástases cerebrais e 84% tinham cancro de Estádio IV no momento do diagnóstico inicial.

O endpoint primário do PAPILLON foi a PFS, avaliada por BICR. A mediana de seguimento foi de 14,9 meses (intervalo: 0,3 a 27,0).

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 13.

Tabela 13: Resultados de eficácia no PAPILLON		
	Rybrevant + carboplatina+ pemetrexedo (N=153)	carboplatina+ pemetrexedo (N=155)
Sobrevivência livre de progressão (PFS) ^a		
Número de acontecimentos	84 (55%)	132 (85%)
Mediana, meses (IC 95%)	11,4 (9,8; 13,7)	6,7 (5,6; 7,3)
HR (IC 95%; valor-p)	0,395 (0,29; 0,52); p<0,0001	
Taxa de resposta objetiva ^{a, b}		
ORR, % (IC 95%)	73% (65%; 80%)	47% (39%; 56%)
OR: odds ratio (IC 95%); valor-p	3,0 (1,8; 4,8); p<0,0001	
Resposta completa	3,9%	0,7%
Resposta parcial	69%	47%
Sobrevivência global (OS) ^c		
Número de acontecimentos	40	52
Mediana da OS, meses (IC 95%)	NE (28,3; NE)	28,6 (24,4; NE)
HR (IC 95%; valor-p)	0.756 (0.50; 1.14); p=0.1825	

IC = intervalo de confiança

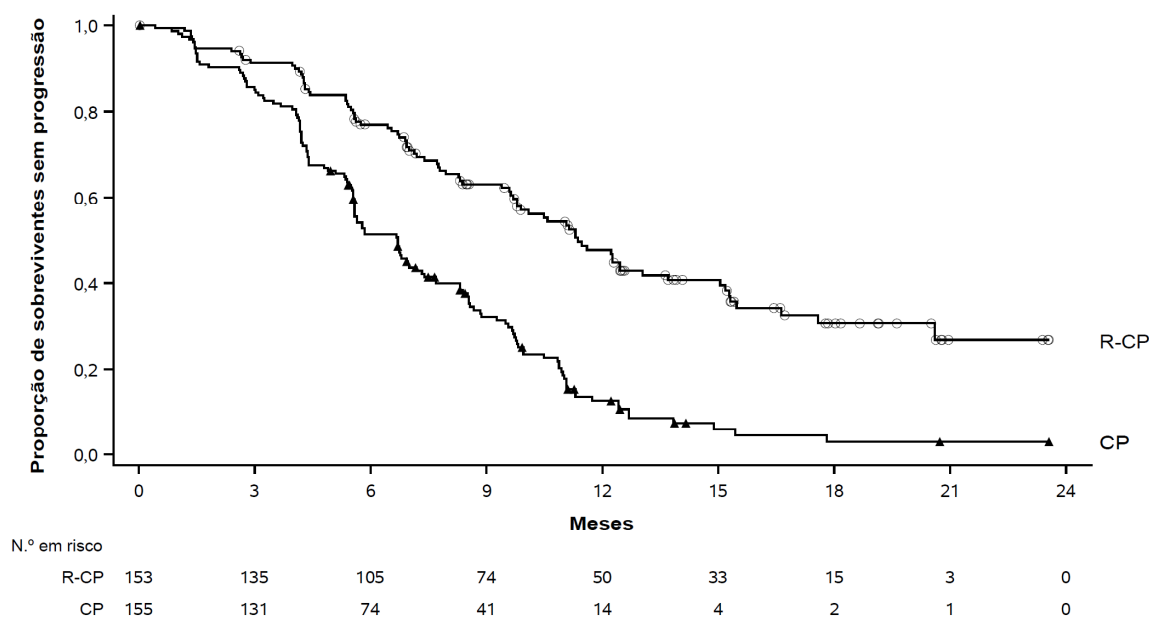
NE = não estimável

^a Análise central independente em ocultação com base no RECIST v1.1

^b Com base na análise de Kaplan-Meier.

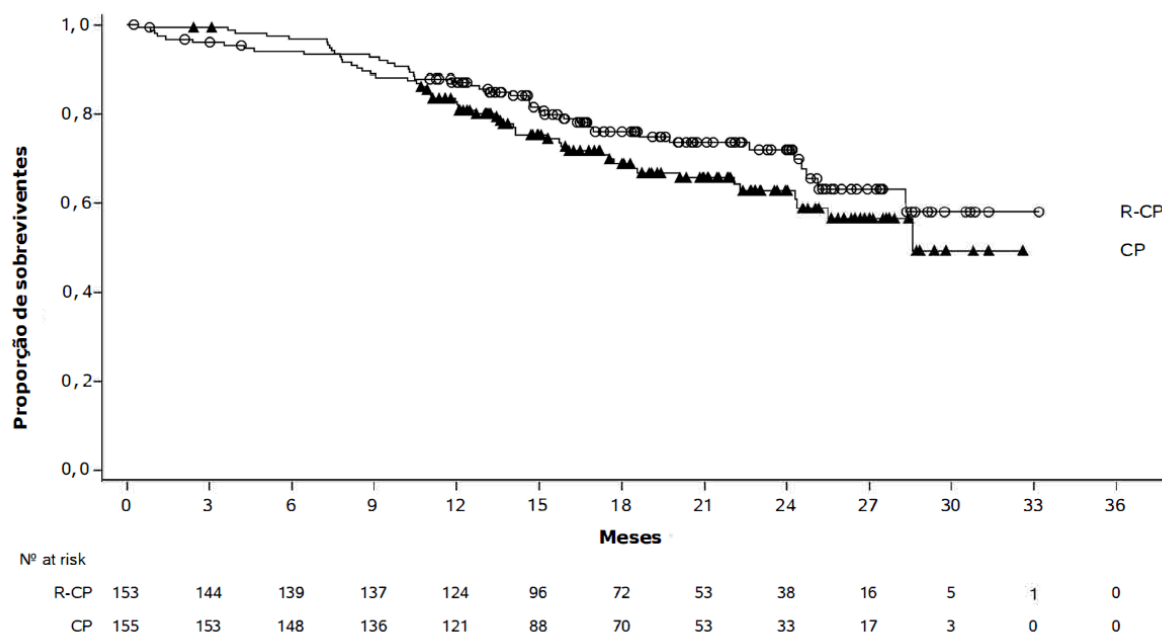
^c Com base nos resultados de uma OS atualizada com uma mediana de *follow-up* de 20,9 meses. A análise da OS não foi ajustada para os efeitos potencialmente confundidores do cruzamento (78 [50,3%] doentes no braço de carboplatina + pemetrexedo que receberam tratamento subsequente com Rybrevant em monoterapia).

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier da PFS em doentes com CPNPC sem tratamento prévio por avaliação BICR



O benefício na PFS de Rybrevant em associação com carboplatina e pemetrexedo em comparação com carboplatina e pemetrexedo foi consistente em todos os subgrupos predefinidos de metástases cerebrais no início do estudo (sim ou não), idade (< 65 ou ≥ 65), sexo (masculino ou feminino), raça (asiática ou não asiática), peso (< 80 kg ou ≥ 80 kg), escala ECOG PS (0 ou 1) e antecedentes de tabagismo (sim ou não).

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier da OS em doentes com CPNPC sem tratamento prévio



Cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) com mutações de inserção no Exão 20 previamente tratado (CHRYSLIS)

CHRYSLIS é um estudo multicêntrico, aberto, multicoorte, realizado para avaliar a segurança e eficácia de Rybrevant em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático. A eficácia foi

avaliada em 114 doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático que apresentavam mutações de inserção no Exão 20 do EGFR, cuja doença tinha progredido durante ou após a quimioterapia à base de platina, e que tiveram uma mediana de *follow-up* de 12,5 meses. Amostras de tecido tumoral (93%) e/ou plasma (10%) de todos os doentes foram testadas localmente para determinar o estado da mutação de inserção no Exão 20 do EGFR utilizando a sequenciação de nova geração (NGS) em 46% dos doentes e/ou a reação em cadeia da polimerase (PCR) em 41% dos doentes; em 4% dos doentes, os métodos de teste não foram especificados. Doentes com metástases cerebrais não tratadas ou história de DPI que requereu tratamento prolongado com esteroides ou outros agentes imunossupressores nos últimos 2 anos não eram elegíveis para o estudo. Rybrevant foi administrado por via intravenosa a 1050 mg para doentes < 80 kg ou a 1400 mg para doentes ≥ 80 kg uma vez por semana durante 4 semanas, e depois, a cada 2 semanas a partir da Semana 5 até à perda de benefício clínico ou toxicidade inaceitável. O objetivo primário da eficácia foi a taxa de resposta global (ORR) avaliada pelo investigador, definida como resposta completa (CR) confirmada ou resposta parcial (PR) com base no RECIST v1.1. Além disso, o objetivo primário foi avaliado por uma análise central independente em oclusação (BICR). Os objetivos secundários da eficácia incluíram a duração da resposta (DOR).

A idade mediana foi 62 anos (intervalo: 36–84), com 41% dos doentes ≥ 65 anos; 61% eram mulheres; e 52% eram asiáticos e 37% eram caucasianos. O número mediano de terapias anteriores era 2 (intervalo: 1 a 7 terapias). No início, 29% situaram-se no nível 0 da escala ECOG PS e 70% situaram-se no nível 1 da escala ECOG PS; 57% nunca fumaram; 100% tinham cancro de Estádio IV; e 25% receberam tratamento anterior para metástases cerebrais. Foram observadas inserções no Exão 20 em 8 aminoácidos diferentes, sendo os mais comuns A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) e N771 (11%).

Os resultados da eficácia estão resumidos na Tabela 14.

Tabela 14: Resultados de eficácia no CHRYSALIS	
	Avaliação do Investigador (N=114)
Taxa de resposta global^{a,b} (95% IC)	37% (28%, 46%)
Resposta completa	0%
Resposta parcial	37%
Duração da resposta	
Mediana ^c (95% IC), meses	12,5 (6,5; 16,1)
Doentes com DOR ≥ 6 meses	64%

IC = Intervalo de Confiança

^a Resposta confirmada

^b Os resultados da ORR e da DOR segundo a avaliação do investigador foram consistentes com os notificados pela avaliação BICR; a ORR segundo a avaliação BICR foi de 43% (34%, 53%), com uma taxa de CR de 3% e uma taxa de PR de 40%, a DOR mediana segundo a avaliação BICR foi de 10,8 meses (95% IC: 6,9; 15,0) e os doentes com DOR ≥ 6 meses segundo a avaliação BICR foram 55%.

^c Com base na análise de Kaplan-Meier.

Foi observada atividade antitumoral nos subtipos de mutações estudadas.

Idosos

Não foram observadas diferenças na efetividade entre doentes com idade ≥ 65 anos e doentes com idade < 65 anos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rybrevant em todos os subgrupos da população pediátrica no cancro do pulmão de não pequenas células (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Com base em dados de Rybrevant em monoterapia, a área sob a curva de concentração-tempo ($AUC_{1 \text{ semana}}$) de amivantamab aumenta proporcionalmente num intervalo de doses entre 350 a 1750 mg.

Com base nas simulações do modelo farmacocinético populacional, a $AUC_{1 \text{ semana}}$ foi aproximadamente 2,8 vezes superior após a quinta dose no caso do regime de administração a cada 2 semanas e 2,6 vezes superior após a quarta dose no caso do regime de administração a cada 3 semanas. As concentrações de amivantamab no estado estacionário foram atingidas na Semana 13 nos regimes de administração a cada 3 e a cada 2 semanas e a acumulação sistêmica foi de 1,9 vezes.

Distribuição

Com base nas estimativas individuais dos parâmetros de PK de amivantamab na análise PK populacional, a média geométrica (%CV) do volume total de distribuição é de 5,12 (27,8%) l, após a administração da dose recomendada de Rybrevant.

Eliminação

Com base nas estimativas individuais dos parâmetros de PK de amivantamab na análise PK populacional, a média geométrica (%CV) da depuração linear (CL) e da semivida terminal associada à depuração linear é de 0,266 (30,4%) l/dia e 13,7 (31,9%) dias, respetivamente.

Populações especiais

Idosos

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de amivantamab com base na idade (21-88 anos).

Compromisso renal

Não foi observado qualquer efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética de amivantamab em doentes com compromisso renal ligeiro ($60 \leq \text{depuração da creatinina [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$), moderado ($29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) ou grave ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/min}$). Os dados relativos a doentes com compromisso renal grave são limitados ($n=1$), mas não existe evidência que sugira que seja necessário ajuste de dose nestes doentes. O efeito da doença renal terminal ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) na farmacocinética de amivantamab é desconhecido.

Compromisso hepático

É improvável que as alterações na função hepática tenham qualquer efeito na eliminação de amivantamab, uma vez que as moléculas com base em IgG1, como amivantamab, não são metabolizadas através das vias hepáticas.

Não foi observado qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética de amivantamab com base no compromisso hepático ligeiro [(bilirrubina total $\leq \text{ULN}$ e $\text{AST} > \text{ULN}$) ou ($\text{ULN} < \text{bilirrubina total} \leq 1,5 \times \text{ULN}$)] ou moderado ($1,5 \times \text{ULN} < \text{bilirrubina total} \leq 3 \times \text{ULN}$ e qualquer AST). Os dados relativos a doentes com compromisso hepático moderado são limitados ($n=1$), mas não existe evidência que sugira que seja necessário ajuste de dose nestes doentes. O efeito do compromisso hepático grave (bilirrubina total > 3 vezes ULN) na farmacocinética de amivantamab é desconhecido.

População pediátrica

A farmacocinética de Rybrevant em doentes pediátricos não foi investigada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foram realizados estudos em animais para estabelecer o potencial carcinogénico de amivantamab. Estudos de rotina de genotoxicidade e carcinogenicidade não são geralmente aplicáveis a fármacos biológicos, uma vez que as proteínas grandes não podem difundir-se nas células e não podem interagir com o DNA ou material cromossómico.

Toxicologia reprodutiva

Não foram realizados estudos com animais para avaliar os efeitos na reprodução e desenvolvimento fetal; contudo, com base no seu mecanismo de ação, amivantamab pode causar danos fetais ou anomalias de desenvolvimento. Tal como notificado na literatura, a redução, eliminação ou disrupção da sinalização EGFR embrio-fetal ou materna pode impedir a implantação, provocar perda embrio-fetal nas várias fases da gestação (através de efeitos no desenvolvimento placentário), provocar anomalias de desenvolvimento em múltiplos órgãos ou a morte precoce em fetos sobreviventes. Do mesmo modo, a inativação do MET ou do seu ligando, o fator de crescimento do hepatócito (HGF), foi letal para o embrião, resultado de defeitos graves no desenvolvimento placentário, e os fetos apresentaram defeitos no desenvolvimento muscular em múltiplos órgãos. Sabe-se que a IgG1 humana atravessa a placenta, portanto, amivantamab tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sal dissódico de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) di-hidratado

L-histidina

Cloridrato mono-hidratado de L-histidina

L-metionina

Polissorbato 80 (E433)

Sacarose

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos

Após a diluição

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 10 horas entre 15°C a 25°C à luz ambiente. De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

7 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 com fecho elastomérico e selo em alumínio com tampa removível, contendo 350 mg de amivantamab. Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparar a solução para a perfusão por via intravenosa utilizando a técnica assética da seguinte forma:

Preparação

- Determinar a dose necessária e o número de frascos para injetáveis de Rybrevant necessários, baseando-se no peso inicial do doente (ver secção 4.2). Cada frasco para injetáveis contém 350 mg de amivantamab.
- No regime de administração a cada 2 semanas, os doentes < 80 kg recebem 1050 mg e os doentes ≥ 80 kg recebem 1400 mg uma vez por semana, num total de 4 doses e, posteriormente, a cada 2 semanas, a partir da Semana 5.
- No regime de administração a cada 3 semanas, os doentes < 80 kg recebem 1400 mg uma vez por semana, num total de 4 doses e, posteriormente, 1750 mg a cada 3 semanas, a partir da Semana 7; os doentes ≥ 80 kg recebem 1750 mg uma vez por semana, num total de 4 doses e, posteriormente, 2100 mg a cada 3 semanas, a partir da Semana 7.
- Verificar se a solução de Rybrevant é incolor a amarelo-pálido. Não utilizar se houver descoloração ou partículas visíveis.
- Retirar e eliminar um volume de solução de glucose a 5% ou solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) do saco de perfusão de 250 ml que seja igual ao volume necessário de solução de Rybrevant a adicionar (eliminar 7 ml de solvente do saco de perfusão para cada frasco para injetáveis). Os sacos de perfusão têm de ser feitos de policloreto de vinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE), ou mistura de poliolefinas (PP+PE).
- Retirar 7 ml de Rybrevant de cada frasco para injetáveis necessário e, em seguida, adicione-o ao saco de perfusão. Cada frasco para injetáveis contém 0,5 ml a mais para garantir um volume extraível suficiente. O volume final no saco de perfusão deve ser de 250 ml. Eliminar qualquer porção não utilizada deixada no frasco para injetáveis.
- Inverter suavemente o saco para misturar a solução. Não agitar.
- Inspeccionar visualmente se existem partículas e descoloração antes da administração. Não utilizar se se observar descoloração ou partículas visíveis.

Administração

- Administrar a solução diluída por perfusão por via intravenosa utilizando um conjunto de perfusão equipado com um regulador de fluxo e com um filtro em linha, estéril, apirrogénico e de baixa ligação proteica de polietersulfona (PES) (tamanho do poro 0,22 ou 0,2 micrómetros). Os conjuntos para administração têm de ser feitos de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP ou PE.
- O conjunto de administração com filtro tem de ser preparado com solução de glucose a 5% ou solução de cloreto de sódio a 0,9% antes do início de cada perfusão de Rybrevant.
- Não perfundir Rybrevant concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros agentes.
- A solução diluída deve ser administrada até 10 horas (incluindo o tempo de perfusão) à temperatura ambiente (15°C a 25°C) e à luz ambiente.
- Devido à frequência de RRP na primeira dose, amivantamab deve ser perfundido através de uma veia periférica na Semana 1 e Semana 2; a perfusão através de um cateter central pode ser administrada nas semanas subsequentes quando o risco de RRP é mais baixo. Consulte as taxas de perfusão na secção 4.2.

Eliminação

Este medicamento é para utilização única e qualquer medicamento não utilizado que não for administrado dentro das 10 horas deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1594/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09 de dezembro de 2021
Data da última renovação: 11 de setembro de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rybrevent 1600 mg solução injetável

Rybrevent 2240 mg solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rybrevent 1600 mg solução injetável

Um ml de solução injetável contém 160 mg de amivantamab.

Um frasco para injetáveis de 10 ml de solução injetável contém 1600 mg de amivantamab.

Rybrevent 2240 mg solução injetável

Um ml de solução injetável contém 160 mg de amivantamab.

Um frasco para injetáveis de 14 ml de solução injetável contém 2240 mg de amivantamab.

Amivantamab é um anticorpo bi-específico à base de imunoglobulina G1 (IgG1) totalmente humana, direcionado para os recetores de fator de crescimento epidérmico (EGFR) e de transição epitelial-mesenquimal (MET), produzidos por uma linha celular de mamíferos (*Chinese Hamster Ovary* [CHO]) utilizando a tecnologia de DNA recombinante.

Excipiente com efeito conhecido:

Um ml de solução contém 0,6 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

A solução é incolor a amarelo-pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rybrevent formulação subcutânea está indicado:

- em associação com lazertinib para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com deleções no Exão 19 ou mutações de substituição L858R no Exão 21 do recetor do fator de crescimentos epidérmico (EGFR).
- em monoterapia, para o tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, com mutações de inserção no Exão 20 do EGFR, após falha da terapia à base de platina.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Rybrevent formulação subcutânea deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Antes do início da terapêutica com Rybrevent formulação subcutânea, tem de ser confirmada a presença da mutação EGFR em amostras de tecido tumoral ou de plasma, utilizando um teste de diagnóstico validado. Se não for detetada nenhuma mutação numa amostra de plasma, deve ser testado

tecido tumoral, se este estiver disponível em quantidade e qualidade suficientes, devido a potenciais resultados falsos negativos utilizando um teste molecular a partir de plasma. Após ter sido estabelecida a presença da mutação EGFR, não é necessário repetir os testes (ver a secção 5.1).

Rybrevent formulação subcutânea deve ser administrado por um profissional de saúde com acesso a suporte clínico adequado para gerir as reações relacionadas com a administração caso estas ocorram.

Posologia

Deve ser administrada medicação prévia para reduzir o risco de reações relacionadas com a administração com Rybrevent formulação subcutânea (ver em baixo “Modificações de dose” e “Medicamentos concomitantes recomendados”).

As doses recomendadas de Rybrevent formulação subcutânea em associação com lazertinib ou em monoterapia, com base no peso corporal inicial, são indicadas na Tabela 1.

Tabela 1: Dose recomendada de Rybrevent formulação subcutânea		
Peso corporal no momento inicial*	Dose recomendada	Esquema posológico
Menos de 80 kg	1600 mg	<ul style="list-style-type: none"> Semanalmente (total de 4 doses) nas Semanas 1 a 4 A cada 2 semanas a partir da Semana 5
Igual ou superior a 80 kg	2240 mg	<ul style="list-style-type: none"> Semanalmente (total de 4 doses) nas Semanas 1 a 4 A cada 2 semanas a partir da Semana 5

* Não são necessários ajustes de dose para alterações subsequentes do peso corporal.

Quando administrado em associação com lazertinib, recomenda-se a administração de Rybrevent formulação subcutânea em qualquer altura após lazertinib, quando administrados no mesmo dia. Consulte as informações relativas à posologia recomendada de lazertinib na secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento de lazertinib.

Duração do tratamento

É recomendado que os doentes sejam tratados com Rybrevent formulação subcutânea até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Doses omitidas

Se uma dose de Rybrevent formulação subcutânea for omitida nas Semanas 1 a 4, deve ser administrada no prazo de 24 horas. Se uma dose de Rybrevent formulação subcutânea for omitida a partir da Semana 5, deve ser administrada no prazo de 7 dias. Caso contrário, a dose omitida não deve ser administrada e a dose seguinte deve ser administrada de acordo com o esquema posológico habitual.

Modificações de dose

A dose deve ser interrompida para as reações adversas de Grau 3 ou 4, até estas se resolverem para ≤ Grau 1 ou estado inicial. Se a interrupção for até 7 dias ou menos, reiniciar na dose atual. Se a interrupção for superior a 7 dias, é recomendado reiniciar com uma dose reduzida, como apresentado na Tabela 2. Consulte também as modificações de dose específicas para reações adversas específicas abaixo da Tabela 2.

Se utilizado em associação com lazertinib, consulte as informações relativas às modificações de dose na secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento de lazertinib.

Tabela 2: Modificações de dose recomendadas para reações adversas			
Dose*	Dose após 1.^a interrupção por reação adversa	Dose após 2.^a interrupção por reação adversa	Dose após 3.^a interrupção por reação adversa
1600 mg	1050 mg	700 mg	Descontinuar Rybrevent formulação subcutânea
2240 mg	1600 mg	1050 mg	

Reações relacionadas com a administração

Deve ser administrada medicação prévia para reduzir o risco de reações relacionadas com a administração com Rybrevant formulação subcutânea (ver “Medicamentos concomitantes recomendados”). As injeções devem ser interrompidas ao primeiro sinal de reações relacionadas com a administração. Devem ser administrados medicamentos de suporte adicional (p.ex., glucocorticoides adicionais, anti-histamínicos, antipiréticos e antieméticos) conforme clinicamente indicado (ver secção 4.4).

- Grau 1-3 (ligeira-grave): Após a recuperação dos sintomas, retomar as injeções de Rybrevant formulação subcutânea. Devem ser administrados medicamentos concomitantes na dose seguinte, incluindo dexametasona (20 mg) ou equivalente (ver Tabela 3).
- Grau 3 recorrente ou Grau 4 (potencialmente fatal): Descontinuar permanentemente Rybrevant.

Acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) com a utilização concomitante de lazertinib

No início do tratamento, devem ser administrados anticoagulantes profiláticos para prevenir acontecimentos TEV em doentes a receber Rybrevant formulação subcutânea em associação com lazertinib.

De acordo com as diretrizes clínicas, os doentes devem receber uma dose profilática de um anticoagulante oral de ação direta (ACOD) ou de uma heparina de baixo peso molecular (HBPM). A utilização de antagonistas da vitamina K não é recomendada.

Em caso de acontecimentos TEV associados a instabilidade clínica (p.ex., insuficiência respiratória ou disfunção cardíaca), ambos os fármacos devem ser suspensos até que o doente esteja clinicamente estável. Seguidamente, ambos os medicamentos podem ser retomados na mesma dose. Em caso de recorrência, mesmo mediante anticoagulação adequada, descontinuar Rybrevant. O tratamento pode continuar com lazertinib na mesma dose (ver secção 4.4).

Reações cutâneas e ungueais

É recomendada terapêutica profilática com antibióticos orais e tópicos para reduzir o risco e a gravidade das reações cutâneas e ungueais em doentes a receber Rybrevant. É também recomendada a utilização de um creme hidratante não comedogénico (de preferência à base de ceramidas ou outras formulações que proporcionem hidratação cutânea duradoura e não contenham agentes secantes) no rosto e em todo o corpo (exceto no couro cabeludo) e solução de clorexidina para lavar as mãos e os pés. Os doentes devem ser instruídos para limitar a exposição solar durante o tratamento e por 2 meses após a terapêutica com Rybrevant. Para mais informações sobre a profilaxia de reações cutâneas e ungueais, ver secção 4.4.

Se o doente desenvolver uma reação cutânea ou ungueal de Grau 1-2, devem ser iniciados cuidados de suporte, conforme indicação clínica; se não houver melhoria após 2 semanas, deve considerar-se a redução de dose para erupção cutânea persistente de Grau 2 (ver Tabela 2). Se o doente desenvolver uma reação cutânea ou ungueal de Grau 3, devem ser iniciados cuidados de suporte, conforme indicação clínica, e deve considerar-se a interrupção de Rybrevant formulação subcutânea até a reação adversa melhorar. Após a recuperação da reação cutânea ou ungueal para Grau \leq 2, Rybrevant formulação subcutânea deve ser retomado numa dose reduzida. Se o doente desenvolver reações cutâneas de Grau 4, descontinuar permanentemente Rybrevant (ver secção 4.4).

Doença pulmonar intersticial

Rybrevant formulação subcutânea deve ser suspenso no caso de suspeita de doença pulmonar intersticial (DPI) ou reações adversas do tipo DPI (pneumonite). Se se confirmar que o doente tem DPI ou reações adversas do tipo DPI (p.ex., pneumonite), descontinuar permanentemente Rybrevant (ver secção 4.4).

Medicamentos concomitantes recomendados

Antes da dose inicial (Semana 1, Dia 1), devem ser administrados anti-histamínicos, antipiréticos e glucocorticoides para reduzir o risco de reações relacionadas com a administração (ver Tabela 3). Para as doses subsequentes, é necessário administrar anti-histamínicos e antipiréticos. Os glucocorticoides

também devem ser reiniciados após interrupções prolongadas da toma. Os antieméticos devem ser administrados conforme necessário.

Tabela 3: Esquema posológico de medicação prévia			
Medicação prévia	Dose	Via de administração	Intervalo de administração recomendado antes da administração de Rybrevant formulação subcutânea
Anti-histamínico*	Difenidramina (25 a 50 mg) ou equivalente	Intravenosa	15 a 30 minutos
		Oral	30 a 60 minutos
Antipirético*	Paracetamol/Acetaminofeno (650 a 1000 mg) ou equivalente	Intravenosa	15 a 30 minutos
		Oral	30 a 60 minutos
Glucocorticoide†	Dexametasona (20 mg) ou equivalente	Intravenosa	45 a 60 minutos
		Oral	Pelo menos 60 minutos
Glucocorticoide‡	Dexametasona (10 mg) ou equivalente	Intravenosa	45 a 60 minutos
		Oral	60 a 90 minutos

* Necessário em todas as doses.

† Necessário na dose inicial (Semana 1, Dia 1) ou na próxima dose subsequente em caso de uma reação relacionada com a administração.

‡ Opcional para as doses subsequentes.

Populações especiais

População pediátrica

Não existe utilização relevante de amivantamab na população pediátrica no tratamento do CPNPC.

Idosos

Não são necessários ajustes de dose (ver secção 4.8, secção 5.1, e secção 5.2).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais de amivantamab em doentes com compromisso renal. Com base nas análises de farmacocinética (PK) populacional, não é necessário o ajuste de dose para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. É necessária precaução em doentes com compromisso renal grave, uma vez que amivantamab não foi estudado nesta população de doentes (ver secção 5.2). Se o tratamento for iniciado, os doentes devem ser monitorizados para deteção de reações adversas, que necessitem de modificações de dose de acordo com as recomendações acima.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais de amivantamab em doentes com compromisso hepático. Com base nas análises de PK populacional, não é necessário ajuste de dose para doentes com compromisso hepático ligeiro. É necessária precaução em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, uma vez que amivantamab não foi estudado nesta população de doentes (ver secção 5.2). Se o tratamento for iniciado, os doentes devem ser monitorizados para deteção de reações adversas, que necessitem de modificações de dose de acordo com as recomendações acima.

Modo de administração

Rybrevant solução injetável é apenas para administração por via subcutânea.

Rybrevant formulação subcutânea não se destina a administração intravenosa e deve ser administrado apenas por injeção subcutânea, utilizando as doses especificadas. Para instruções acerca do manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Injetar o volume necessário de Rybrevant formulação subcutânea no tecido subcutâneo do abdómen durante aproximadamente 5 minutos. Não administrar noutros locais do corpo, uma vez que não existem dados disponíveis.

Interromper ou reduzir a velocidade de administração se o doente sentir dor. No caso de a dor não ser aliviada pela interrupção ou redução da velocidade de administração, pode escolher-se um segundo local de injeção no lado oposto do abdómen para administrar a dose restante.

Em caso de administração com um conjunto de perfusão subcutânea, garantir que a dose completa é administrada através do conjunto de perfusão. Uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) pode ser utilizada para limpar o medicamento remanescente através do tubo.

Não injetar em tatuagens ou cicatrizes ou em zonas em que a pele esteja vermelha, ferida, sensível, dura, não intacta ou a menos de 5 cm da zona periumbilical.

Os locais de injeção devem ser alternados em injeções sucessivas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações relacionadas com a administração

Ocorreram reações relacionadas com a administração em doentes tratados com Rybrevant formulação subcutânea (ver secção 4.8).

Antes da injeção inicial (Semana 1, Dia 1), devem ser administrados anti-histamínicos, antipiréticos e glucocorticoides para reduzir o risco de reações relacionadas com a administração. Para as doses subsequentes, devem ser administrados anti-histamínicos e antipiréticos.

Os doentes devem ser tratados em instalações com suporte médico adequado para tratar as reações relacionadas com a administração. As injeções, se estiverem a decorrer, devem ser interrompidas ao primeiro sinal de reações relacionadas com a administração de qualquer gravidade, e os medicamentos pós-injeção devem ser administrados tal como clinicamente indicado. Após a resolução dos sintomas, a injeção deve ser retomada. Se ocorrerem reações relacionadas com a administração de Grau 3 recorrentes ou de Grau 4, Rybrevant deve ser descontinuado permanentemente (ver secção 4.2).

Doença pulmonar intersticial

Foi notificada doença pulmonar intersticial (DPI) ou reações adversas do tipo DPI (p.ex., pneumonite) em doentes tratados com amivantamab, incluindo acontecimentos fatais (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sintomas indicativos de DPI/pneumonite (p.ex., dispneia, tosse, febre). Caso se desenvolvam sintomas, o tratamento com Rybrevant deve ser interrompido enquanto se aguarda a investigação destes sintomas. A suspeita de DPI ou de reações adversas do tipo DPI devem ser avaliadas e o tratamento adequado deve ser iniciado conforme necessário. Rybrevant deve ser descontinuado permanentemente em doentes com DPI ou reações adversas do tipo DPI confirmadas (ver secção 4.2).

Acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) com a utilização concomitante de lazertinib

Em doentes que receberam amivantamab em associação com lazertinib, foram notificados acontecimentos TEV, incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) (ver secção 4.8). Foram observados eventos fatais com amivantamab formulação intravenosa.

De acordo com as diretrizes clínicas, os doentes devem receber uma dose profilática de um anticoagulante oral de ação direta (ACOD) ou de uma heparina de baixo peso molecular (HBPM). A utilização de antagonistas da vitamina K não é recomendada.

Sinais e sintomas de acontecimentos TEV devem ser monitorizados. Os doentes com acontecimentos TEV devem ser tratados com anticoagulantes, conforme indicação clínica. Em caso de acontecimentos TEV associados a instabilidade clínica, o tratamento deve ser suspenso até que o doente esteja clinicamente estável. Seguidamente, ambos os fármacos podem ser retomados na mesma dose. Em caso de recorrência, mesmo mediante anticoagulação adequada, Rybrevant deve ser descontinuado. O tratamento pode continuar com lazertinib na mesma dose (ver secção 4.2).

Reações cutâneas e ungueais

Ocorreram erupções cutâneas (incluindo dermatite acneiforme), prurido, pele seca e úlcera cutânea em doentes tratados com amivantamab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser instruídos para limitar a exposição solar durante e por 2 meses após a terapia com Rybrevant. É aconselhável vestuário de proteção e a utilização de protetor solar de largo espectro UVA/UVB. É recomendada uma abordagem profilática para prevenção de erupção cutânea. Isto inclui terapêutica profilática, aquando do início do tratamento, com um antibiótico oral (p.ex., doxiciclina ou minociclina, 100 mg, duas vezes por dia) a iniciando no Dia 1 durante as primeiras 12 semanas de tratamento e após a conclusão da terapêutica antibiótica oral, uma loção antibiótica tópica no couro cabeludo (p.ex., clindamicina 1%) durante os 9 meses seguintes de tratamento. É recomendada a utilização de um creme hidratante não comedogénico (de preferência à base de ceramidas ou outras formulações que proporcionem hidratação cutânea duradoura e não contenham agentes secantes) no rosto e em todo o corpo (exceto no couro cabeludo) e uma solução de clorexidina para lavar as mãos e os pés iniciando no Dia 1 e durante todo o tratamento.

Recomenda-se que estejam disponíveis prescrições de antibióticos tópicos e/ou orais e de corticosteroides tópicos no momento da administração inicial, para minimizar qualquer atraso no tratamento reativo, caso surja uma erupção cutânea, mesmo mediante tratamento profilático. Se se desenvolverem reações cutâneas, devem ser administrados cuidados de suporte, corticosteroides tópicos e antibióticos tópicos e/ou orais. Para acontecimentos de Grau 3 ou de Grau 2 mal tolerados, também devem ser administrados antibióticos sistémicos e esteroides orais. Os doentes que apresentem erupção cutânea grave com aspeto ou distribuição atípica ou que não melhorem no prazo de 2 semanas devem ser imediatamente referenciados para um dermatologista. Deve reduzir-se a dose, interromper ou descontinuar permanentemente o tratamento com Rybrevant com base na gravidade das reações adversas (ver secção 4.2).

Foi notificada a ocorrência de necrólise epidérmica tóxica (NET). O tratamento com este medicamento deve ser interrompido se for confirmada a ocorrência de NET.

Afeções oculares

Ocorreram afeções oculares, incluindo queratite, em doentes tratados com amivantamab (ver secção 4.8). Os doentes que apresentem um agravamento dos sintomas oculares devem ser imediatamente encaminhados para um oftalmologista e devem suspender o uso de lentes de contacto até que os sintomas sejam avaliados. Para consultar as modificações de dose para as afeções oculares de Grau 3 ou 4, ver secção 4.2.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio” (ver secção 6.6).

Conteúdo em polissorbato

Este medicamento contém 0,6 mg de polissorbato 80 em cada ml, que é equivalente a 6 mg por frasco para injetáveis de 10 ml, ou 8,4 mg por frasco para injetáveis de 14 ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. Sendo um anticorpo monoclonal IgG1, é improvável que a excreção renal e o metabolismo mediado por enzimas hepáticas de amivantamab intacto sejam vias de eliminação principais. Como tal, não se espera que as variações nas enzimas metabolizadoras de medicamentos afetem a eliminação de amivantamab. Devido à grande afinidade com um epítipo único no EGFR e MET, não se prevê que amivantamab altere as enzimas metabolizadoras de medicamentos.

Vacinas

Não estão disponíveis dados clínicos sobre a eficácia e segurança de vacinações em doentes a tomar amivantamab. Deve evitar-se a utilização de vacinas vivas ou vivas atenuadas enquanto os doentes estiverem a tomar amivantamab.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Métodos contraceptivos

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com amivantamab e até 3 meses após o tratamento.

Gravidez

Não existem dados em seres humanos para avaliar o risco da utilização de amivantamab durante a gravidez. Não foram realizados estudos de reprodução animal para avaliar o risco associado ao medicamento. A administração de moléculas inibidoras do EGFR e do MET em fêmeas grávidas resultou num aumento da incidência de perturbação do desenvolvimento embrio-fetal, da letalidade embrionária e de aborto. Portanto, com base no seu mecanismo de ação e nos resultados em modelos animais, amivantamab pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Amivantamab não deve ser administrado durante a gravidez, a menos que se considere que o benefício do tratamento da mulher é superior aos riscos potenciais para o feto. Se a doente ficar grávida enquanto toma este medicamento, deve ser informada do risco potencial para o feto (ver secção 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se amivantamab é excretado no leite humano. Sabe-se que as IgG humanas são excretadas no leite materno nos primeiros dias após o nascimento, e que diminuem para concentrações baixas pouco tempo depois. Não pode ser excluído um risco para o lactente durante este curto período imediatamente após o nascimento, embora seja provável que as IgG se degradem no trato gastrointestinal do lactente e não sejam absorvidas. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção do tratamento com amivantamab tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de amivantamab na fertilidade humana. Os efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em estudos em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Rybrevant sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser moderados. Consulte a secção 4.8 (p. ex., tonturas, fadiga, perturbações visuais). Se os doentes tiverem sintomas relacionados com o tratamento, incluindo reações adversas relacionadas com a visão, que afetem a sua capacidade de concentração e reação, recomenda-se que não conduzam ou utilizem máquinas até que o efeito diminua.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Rybrevant em monoterapia

No conjunto de dados de Rybrevant formulação intravenosa em monoterapia (N=380), as reações adversas mais frequentes em todos os graus foram erupções cutâneas (76%), reações relacionadas com a perfusão (67%), toxicidade ungueal (47%), hipoalbuminemia (31%), edema (26%), fadiga (26%), estomatite (24%), náuseas (23%) e obstipação (23%). As reações adversas graves incluíram DPI (1,3%), RRP (1,1%) e erupção cutânea (1,1%). Três por cento dos doentes descontinuaram Rybrevant devido a reações adversas. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação do tratamento foram RRP (1,1%), DPI (0,5%) e toxicidade ungueal (0,5%).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 4 resume as reações adversas medicamentosas que ocorreram em doentes que receberam Rybrevant em monoterapia.

Os dados refletem a exposição a Rybrevant formulação intravenosa em 380 doentes com cancro do pulmão de não pequenas células localmente avançado ou metastático após falha da quimioterapia à base de platina. Os doentes receberam 1050 mg (para doentes com < 80 kg) ou 1400 mg (para doentes com ≥ 80 kg) de amivantamab. A exposição mediana a amivantamab foi de 4,1 meses (intervalo: 0,0 a 39,7 meses).

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão listadas abaixo, por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raros (≥ 1/10 000 a < 1/1000); muito raros (< 1/10 000) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4: Reações adversas em doentes a receber Rybrevant em monoterapia (N=380)			
Classe de sistema de órgãos Reação adversa	Categoria de frequência	Qualquer Grau (%)	Grau 3-4 (%)
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Hipoalbuminemia* (ver secção 5.1)	Muito frequentes	31	2 [†]
Apetite diminuído		16	0,5 [†]
Hipocalcemia		10	0,3 [†]
Hipocaliemia	Frequentes	9	2
Hipomagnesemia		8	0
Doenças do sistema nervoso			
Tonturas*	Muito frequentes	13	0,3 [†]
Afeções oculares			
Perturbações visuais*	Frequentes	3	0
Crescimento das pestanas*		1	0
Outras afeções oculares*		6	0
Queratite	Pouco frequentes	0,5	0
Uveíte		0,3	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Doença pulmonar intersticial*	Frequentes	3	0,5 [†]
Doenças gastrointestinais			
Diarreia	Muito frequentes	11	2 [†]
Estomatite*		24	0,5 [†]
Náuseas		23	0,5 [†]
Obstipação		23	0

Vômitos		12	0,5 [†]
Dor abdominal*	Frequentes	9	0,8 [†]
Hemorroidas		3,7	0
Afeções hepatobiliares			
Alanina aminotransferase aumentada	Muito frequentes	15	2
Aspartato aminotransferase aumentada		13	1
Fosfatase alcalina sanguínea aumentada		12	0,5 [†]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Erupções cutâneas*	Muito frequentes	76	3 [†]
Toxicidade ungueal*		47	2 [†]
Pele seca*		19	0
Prurido		18	0
Úlcera cutânea	Pouco frequentes	0,8	0
Necrólise epidérmica tóxica		0,3	0,3 [†]
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Mialgia	Muito frequentes	11	0,3 [†]
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Edema*	Muito frequentes	26	0,8 [†]
Fadiga*		26	0,8 [†]
Pirexia		11	0
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			
Reação relacionada com a perfusão	Muito frequentes	67	2

* Termos agrupados

† Apenas acontecimentos de Grau 3

Rybrevant em associação com lazertinib

No geral, o perfil de segurança de Rybrevant formulação subcutânea foi consistente com o perfil de segurança estabelecido para Rybrevant formulação intravenosa, com uma menor incidência de reações relacionadas com a administração e de TEV observadas com a formulação subcutânea em comparação com a formulação intravenosa.

No conjunto de dados de Rybrevant (formulação intravenosa ou subcutânea) em associação com lazertinib (N=752), as reações adversas mais frequentes de qualquer grau ($\geq 20\%$ dos doentes) foram erupção cutânea (87%), toxicidade ungueal (67%), hipoalbuminemia (48%), hepatotoxicidade (43%), estomatite (43%), edema (42%), fadiga (35%), parestesia (29%), obstipação (26%), diarreia (26%), pele seca (25%), diminuição do apetite (24%), náuseas (24%) e prurido (23%).

Foram observadas diferenças clinicamente relevantes entre as formulações intravenosa e subcutânea, quando administradas em associação com lazertinib, no que diz respeito às reações relacionadas com a administração (63% com a intravenosa vs. 14% com a subcutânea) e a TEV (37% com a intravenosa vs. 11% com a subcutânea).

Foram notificadas reações adversas graves em 14% dos doentes que receberam Rybrevant formulação subcutânea em associação com lazertinib, incluindo DPI (4,2%), TEV (2,7%), hepatotoxicidade (2,1%) e fadiga (1,5%). Sete por cento dos doentes descontinuaram o tratamento com Rybrevant formulação subcutânea devido a reações adversas. Nos doentes tratados com Rybrevant formulação subcutânea em associação com lazertinib, as reações adversas mais frequentes de qualquer grau ($\geq 1\%$ dos doentes) que levaram à descontinuação de Rybrevant formulação subcutânea foram DPI (3,6%) e erupção cutânea (1,5%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas de Rybrevant (formulação intravenosa ou subcutânea) quando recebido em associação com lazertinib estão resumidas na Tabela 5.

Os dados de segurança seguintes refletem a exposição a Rybrevant (formulação intravenosa ou subcutânea) em associação com lazertinib em 752 doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático, incluindo 421 doentes no MARIPOSA, 125 doentes nas coortes 1 e 6 do PALOMA-2 e 206 doentes no braço subcutâneo do PALOMA-3. Os doentes receberam Rybrevant (formulação intravenosa ou subcutânea) até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A duração mediana do tratamento com amivantamab, no geral, para as formulações intravenosa e subcutânea foi de 9,9 meses (intervalo: 0,1 a 31,4 meses). A duração mediana do tratamento com a formulação subcutânea foi de 5,7 meses (intervalo: 0,1 a 13,2 meses), enquanto a duração mediana do tratamento com a formulação intravenosa foi de 18,5 meses (intervalo: 0,2 a 31,4 meses).

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão listadas abaixo por categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 5: Reações adversas de Rybrevant (formulação intravenosa ou subcutânea) quando recebido em associação com lazertinib (N=752)			
Classe de sistema de órgãos Reação adversa	Categoria de frequência	Qualquer grau (%)	Grau 3-4 (%)
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Hipoalbuminemia*	Muito frequentes	48	4,5
Apetite diminuído		24	0,8
Hipocalcemia		19	1,2
Hipocaliemia		13	2,7
Hipomagnesemia	Frequentes	6	0
Doenças do sistema nervoso			
Parestesia*. ^a	Muito frequentes	29	1,3
Tonturas*		12	0
Afeções oculares			
Outras afeções oculares*	Muito frequentes	19	0,5
Insuficiência visual*	Frequentes	3,6	0
Queratite		1,7	0,3
Crescimento das pestanas*		1,7	0
Doenças vasculares			
Tromboembolismo venoso			
Amivantamab intravenoso*. ^b	Muito frequentes	37	11
Amivantamab subcutâneo*. ^c	Muito frequentes	11	0,9
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Doença pulmonar intersticial*	Frequentes	3,6	1,7
Doenças gastrointestinais			
Estomatite*	Muito frequentes	43	2,0
Obstipação		26	0
Diarreia		26	1,7
Náuseas		24	0,8
Vômitos		15	0,5
Dor abdominal*		10	0,1
Hemorroidas		Frequentes	8
Afeções hepatobiliares			
Hepatotoxicidade*	Muito frequentes	43	7
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Erupções cutâneas*	Muito frequentes	87	23
Toxicidade ungueal*		67	8
Pele seca *		25	0,7
Prurido		23	0,3

Úlcera cutânea	Frequentes	3,9	0,5
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar		3,9	0,1
Urticária		1,6	0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Mialgia	Muito frequentes	15	0,5
Espasmos musculares		13	0,4
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Edema*	Muito frequentes	42	2,7
Fadiga*		35	3,5
Pirexia		11	0
Reações no local da injeção*, c, d	Frequentes	8	0
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			
Reações relacionadas com a perfusão/administração			
Amivantamab intravenoso ^{b, e}	Muito frequentes	63	6
Amivantamab subcutâneo ^{c, f}	Muito frequentes	14	0,3

* Termos agrupados.

^a Aplicável apenas a lazertinib.

^b Frequência baseada apenas no estudo com amivantamab intravenoso (MARIPOSA [N=421]).

^c Frequência baseada apenas nos estudos com amivantamab subcutâneo (coortes 1 e 6 do PALOMA-2 [N=125] e braço subcutâneo do PALOMA-3 [N=206]).

^d As reações no local da injeção são sinais e sintomas locais associados à via de administração subcutânea.

^e As reações relacionadas com a perfusão são sinais e sintomas sistêmicos associados à perfusão de amivantamab intravenoso.

^f As reações relacionadas com a administração são sinais e sintomas sistêmicos associados à administração de amivantamab subcutâneo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a administração

No geral, ocorreram reações relacionadas com a administração em 14% dos doentes tratados com Rybrevant formulação subcutânea em associação com lazertinib. No PALOMA-3, foram notificadas reações relacionadas com a administração em 13% dos doentes tratados com Rybrevant formulação subcutânea em associação com lazertinib, em comparação com 66% quando tratados com Rybrevant formulação intravenosa em associação com lazertinib. Os sinais e sintomas mais frequentes das reações relacionadas com a administração incluem dispneia, rubor, febre, arrepios, náuseas e desconforto no peito. A mediana de tempo de início das primeiras reações relacionadas com a administração foi de 2,1 horas (intervalo: 0,0 a 176,5 horas). A maioria das reações relacionadas com a administração (98%) foram de Grau 1 ou 2 com base na gravidade.

Reações no local da injeção

No geral, ocorreram reações no local da injeção em 8% dos doentes tratados com Rybrevant formulação subcutânea em associação com lazertinib. Todas as reações no local da injeção foram de Grau 1 ou 2 em termos de gravidade. O sintoma mais frequente de reação no local da injeção foi o eritema.

Doença pulmonar intersticial

Foram notificadas doença pulmonar intersticial (DPI) ou reações adversas do tipo DPI com o uso de amivantamab, tal como com outros inibidores de EGFR. Ocorreu DPI em 3,6% dos doentes tratados com Rybrevant (formulação intravenosa ou subcutânea) em associação com lazertinib, incluindo 2 (0,3%) doentes com uma reação fatal. Os doentes com historial médico de DPI, incluindo DPI induzida por medicamentos ou pneumonite r dica, foram excl idos do PALOMA-2 e do PALOMA-3.

Acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) com a utilização concomitante de lazertinib

Foram notificados acontecimentos TEV, incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), em 11% dos doentes que receberam Rybrevant formulação subcutânea em associação com lazertinib no PALOMA-2 e no PALOMA-3. A maioria dos casos foram de Grau 1 ou 2, com acontecimentos de Grau 3 a ocorrer em 3 (0,9%)doentes. Além disso, 269 (81%) destes 331 doentes

que receberam Rybrevant formulação subcutânea tomaram anticoagulantes profiláticos com um anticoagulante oral de ação direta ou heparina de baixo peso molecular nos primeiros quatro meses de tratamento do estudo. No PALOMA-3, a incidência de reações de TEV foi de 9% em doentes tratados com Rybrevant formulação subcutânea em associação com lazertinib, em comparação com 13% quando tratados com Rybrevant formulação intravenosa em associação com lazertinib, com taxas semelhantes de utilização profilática de anticoagulantes em ambos os braços de tratamento (80% no braço subcutâneo vs. 81% no braço intravenoso). Nos doentes que não receberam anticoagulantes profiláticos, a incidência geral de TEV foi de 17% para os doentes tratados com Rybrevant formulação subcutânea em associação com lazertinib, com todas as reações de TEV notificadas como sendo de Grau 1-2 e reações de TEV graves notificadas em 4,8% destes doentes, em comparação com uma incidência geral de 23% para os doentes tratados com Rybrevant formulação intravenosa em associação com lazertinib, com reações de TEV de Grau 3 notificadas em 10% e reações de TEV graves notificadas em 8% destes doentes.

Reações cutâneas e ungueais

Ocorreram erupções cutâneas (incluindo dermatite acneiforme), prurido e pele seca em doentes tratados com Rybrevant (formulação intravenosa ou subcutânea) em associação com lazertinib. Ocorreram erupções cutâneas em 87% dos doentes, as quais levaram à descontinuação de Rybrevant em 0,7% dos doentes. A maioria dos casos foram de Grau 1 ou 2, com reações de Grau 3 e Grau 4 em 23% e 0,1% dos doentes, respetivamente.

Foi realizado um estudo de Fase 2 em doentes tratados com Rybrevant em associação com lazertinib para avaliar a utilização de terapêutica profilática com um antibiótico oral, um antibiótico tópico no couro cabeludo, um creme hidratante no rosto e em todo o corpo (exceto no couro cabeludo) e um antisséptico nas mãos e nos pés (ver secções 4.2 e 4.4). Demonstrou-se uma redução na incidência de acontecimentos adversos dermatológicos de Grau ≥ 2 durante as primeiras 12 semanas de tratamento, em comparação com o tratamento dermatológico padrão utilizado na prática clínica (38,6% vs. 76,5%, $p < 0,0001$). Além disso, observou-se uma redução dos acontecimentos adversos de Grau ≥ 2 envolvendo o couro cabeludo nas primeiras 12 semanas de tratamento (8,6% vs. 29,4%), bem como uma menor incidência de reduções da dose (7,1% vs. 19,1%), interrupções (15,7% vs. 33,8%) e descontinuações do tratamento (1,4% vs. 4,4%) devido a acontecimentos adversos dermatológicos.

Afeções oculares

Ocorreram afeções oculares, incluindo queratite (1,7%), em doentes tratados com Rybrevant (formulação intravenosa ou subcutânea). Outras reações adversas notificadas incluíram o crescimento das pestanas, perturbações visuais e outras afeções oculares.

Populações especiais

Idosos

Existem dados clínicos limitados com amivantamab em doentes com 75 anos ou mais (ver secção 5.1). Não foram observadas diferenças globais na segurança entre doentes com idade ≥ 65 anos e doentes com idade < 65 anos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Não existe informação sobre a sobredosagem com Rybrevant formulação subcutânea, nem nenhum antídoto específico conhecido para a sobredosagem. Em caso de sobredosagem, o tratamento com Rybrevant deve ser interrompido, o doente deve ser monitorizado quanto a quaisquer sinais ou sintomas de acontecimentos adversos e devem ser imediatamente instituídas medidas gerais de suporte adequadas até que a toxicidade clínica tenha diminuído ou sido resolvida.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: L01FX18.

A formulação subcutânea de Rybrevant contém hialuronidase humana recombinante (rHuPH20). A rHuPH20 atua local e transitoriamente para degradar o hialuronano [(HA), um glicoaminoglicano natural que se encontra em todo o corpo] na matriz extracelular do espaço subcutâneo, clivando a ligação entre os dois açúcares (N-acetilglucosamina e ácido glucurónico) que constituem o HA.

Mecanismo de ação

Amivantamab é um anticorpo IgG1 bi-específico, totalmente humano com baixo teor de fucose, direcionado para o EGFR e o MET com atividade mediada pelas células imunitárias e tem como alvo células tumorais com mutações ativadoras do EGFR, tais como deleções no Exão 19, mutações de substituição L858R no Exão 21 e mutações de inserção no Exão 20. Amivantamab liga-se aos domínios extracelulares do EGFR e MET.

Amivantamab bloqueia as vias de sinalização do EGFR e MET impedindo a ligação aos respetivos ligandos e promove a degradação do EGFR e MET, impedindo assim a proliferação celular e a progressão do tumor. A presença de EGFR e MET na superfície das células tumorais também permite reconhecer estas células para destruição pelas células efectoras do sistema imunitário, como células *natural killer* e macrófagos, através da citotoxicidade celular dependente do anticorpo (ADCC) e por mecanismos de trogocitose, respetivamente.

Efeitos farmacodinâmicos

Após a primeira dose completa de Rybrevant formulação subcutânea, as concentrações séricas médias de EGFR e MET diminuíram substancialmente e mantiveram-se suprimidas durante o tratamento para todas as doses estudadas.

Albumina

Rybrevant formulação subcutânea diminuiu a concentração sérica de albumina, um efeito farmacodinâmico da inibição de MET, normalmente durante as primeiras 8 semanas (ver secção 4.8); após este período, a concentração de albumina estabilizou durante o resto do tratamento com amivantamab.

Experiência clínica com Rybrevant formulação subcutânea

A eficácia de Rybrevant formulação subcutânea em doentes com CPNPC com mutação EGFR localmente avançado ou metastático baseia-se na obtenção de uma exposição PK não inferior à de amivantamab intravenoso no estudo de não inferioridade PALOMA-3 (ver secção 5.2). O estudo demonstrou uma eficácia não inferior de amivantamab subcutâneo em relação a amivantamab intravenoso administrado em associação com lazertinib em doentes com CPNPC com mutação EGFR localmente avançado ou metastático, cuja doença progrediu durante ou após o tratamento com osimertinib e quimioterapia à base de platina.

Experiência clínica com Rybrevant formulação intravenosa

CPNPC com deleções no Exão 19 ou mutações de substituição L858R no Exão 21 do EGFR sem tratamento prévio (MARIPOSA)

O NSC3003 (MARIPOSA) é um estudo de fase 3 aleatorizado, aberto, com controlo ativo e multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de Rybrevant formulação intravenosa em associação

com lazertinib em comparação com monoterapia com osimertinib como tratamento de primeira linha em doentes com CPNPC com mutação EGFR localmente avançado ou metastático, não passível de terapêutica curativa. As amostras dos doentes tinham de apresentar uma das duas mutações comuns do EGFR (deleção no Exão 19 ou substituição L858R no Exão 21), conforme identificado por testes locais. Amostras de tecido tumoral (94%) e/ou plasma (6%) de todos os doentes foram testadas localmente para determinar o estado da mutação de deleção no Exão 19 e/ou de substituição L858R no Exão 21 do EGFR utilizando o método de reação em cadeia da polimerase (PCR) em 65% dos doentes e a sequenciação de nova geração (NGS) em 35% dos doentes.

Um total de 1074 doentes foram aleatorizados (2:2:1) para receber Rybrevant formulação intravenosa em associação com lazertinib, monoterapia com osimertinib ou monoterapia com lazertinib até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Rybrevant formulação intravenosa foi administrado por via intravenosa a 1050 mg (para doentes < 80 kg) ou a 1400 mg (para doentes ≥ 80 kg) uma vez por semana durante 4 semanas e, depois, a cada 2 semanas a partir da semana 5. Lazertinib foi administrado numa dose de 240 mg por via oral, uma vez por dia. O osimertinib foi administrado numa dose de 80 mg por via oral, uma vez por dia. A aleatorização foi estratificada por tipo de mutação no EGFR (deleção no Exão 19 ou L858R no Exão 21), raça (asiática ou não asiática) e histórico de metástases cerebrais (sim ou não).

As características demográficas e da doença, no estado inicial, encontravam-se equilibradas entre os braços de tratamento. A mediana de idade foi 63 anos (intervalo: 25–88), com 45% dos doentes ≥ 65 anos; 62% eram mulheres; 59% eram asiáticos e 38% eram caucasianos. No estado inicial, o nível da escala *Baseline Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) era 0 (34%) ou 1 (66%); 69% nunca fumaram; 41% tinham histórico de metástases cerebrais e 90% tinham cancro de Estádio IV no momento do diagnóstico inicial. Relativamente ao estado da mutação do EGFR, 60% eram mutações de deleção no Exão 19 e 40% eram mutações de substituição L858R no Exão 21.

Rybrevant formulação intravenosa em associação com lazertinib demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão (PFS) por avaliação BICR.

A análise final de OS demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS com a formulação intravenosa de Rybrevant em associação com lazertinib, em comparação com osimertinib (ver Tabela 6 e Figura 2).

Tabela 6: Resultados de eficácia no MARIPOSA		
	Rybrevant formulação intravenosa + lazertinib (N=429)	Osimertinib (N=429)
Sobrevivência livre de progressão (PFS) ^a		
Número de acontecimentos	192 (45%)	252 (59%)
Mediana, meses (IC 95%)	23,7 (19,1; 27,7)	16,6 (14,8; 18,5)
Hazard ratio (IC 95%); valor-p	0,70 (0,58; 0,85); p=0,0002	
Sobrevivência global (OS)		
Número de acontecimentos	173 (40%)	217 (51%)
Mediana, meses (IC 95%)	NE (42,9; NE)	36,7 (33,4; 41,0)
Hazard ratio (IC 95%); valor-p	0,75 (0,61; 0,92); p=0,0048	
Taxa de resposta objetiva (ORR) ^{a, b}		
ORR, % (IC 95%)	80% (76%, 84%)	77% (72%, 81%)
Duração da resposta (DOR) ^{a, b}		
Mediana (IC 95%), meses	25.8 (20.3; 33.9)	18.1 (14.8; 20.1)

BICR = análise central independente em ocultação; IC = intervalo de confiança; NE = não estimável

Os resultados da PFS são referentes à data de *cut-off* dos dados de 11 de agosto de 2023, com uma mediana de seguimento de 22,0 meses. Os resultados da DOR e ORR são referentes à data de *cut-off* dos dados de 13 de maio de 2024, com uma mediana de seguimento de 31,3 meses. Os resultados da OS são referentes à data de *cut-off* dos dados de 04 de dezembro de 2024, com uma mediana de seguimento de 37,8 meses.

^a Avaliação BICR com base no RECIST v1.1.

^b Com base nas respostas confirmadas.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da PFS em doentes com CPNPC sem tratamento prévio por avaliação BICR

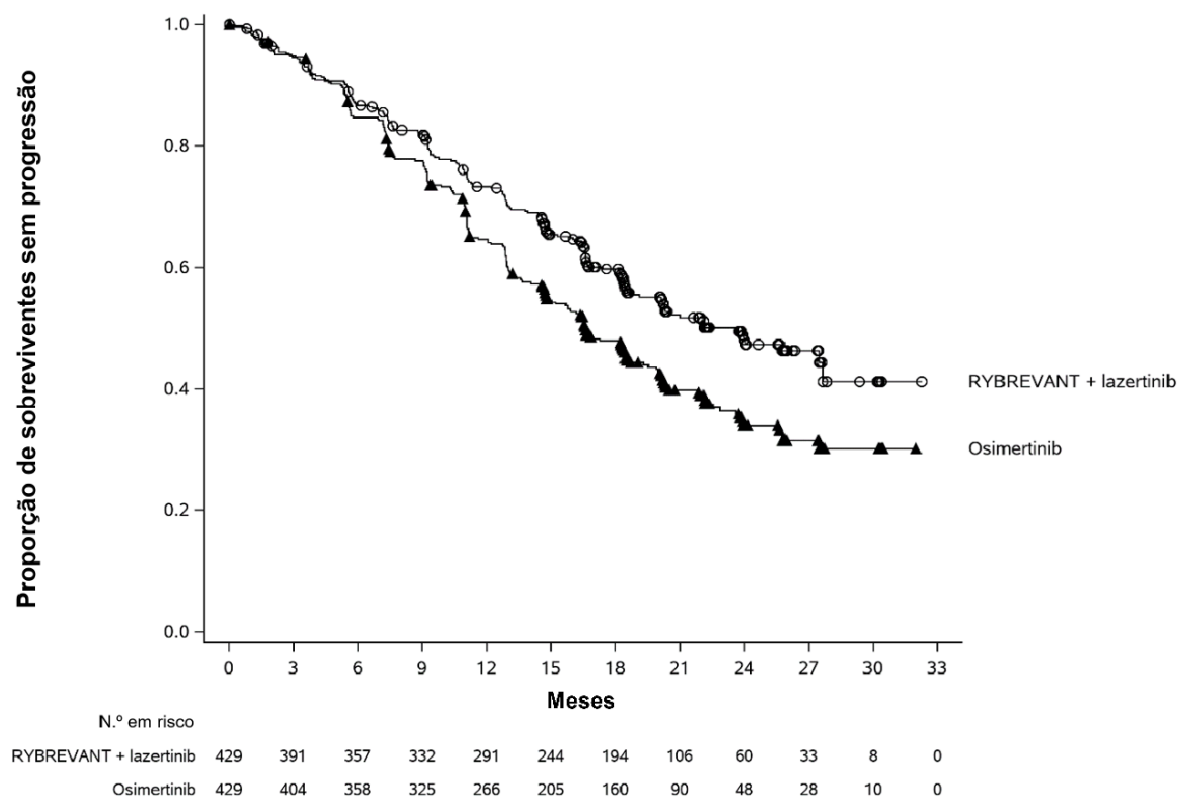
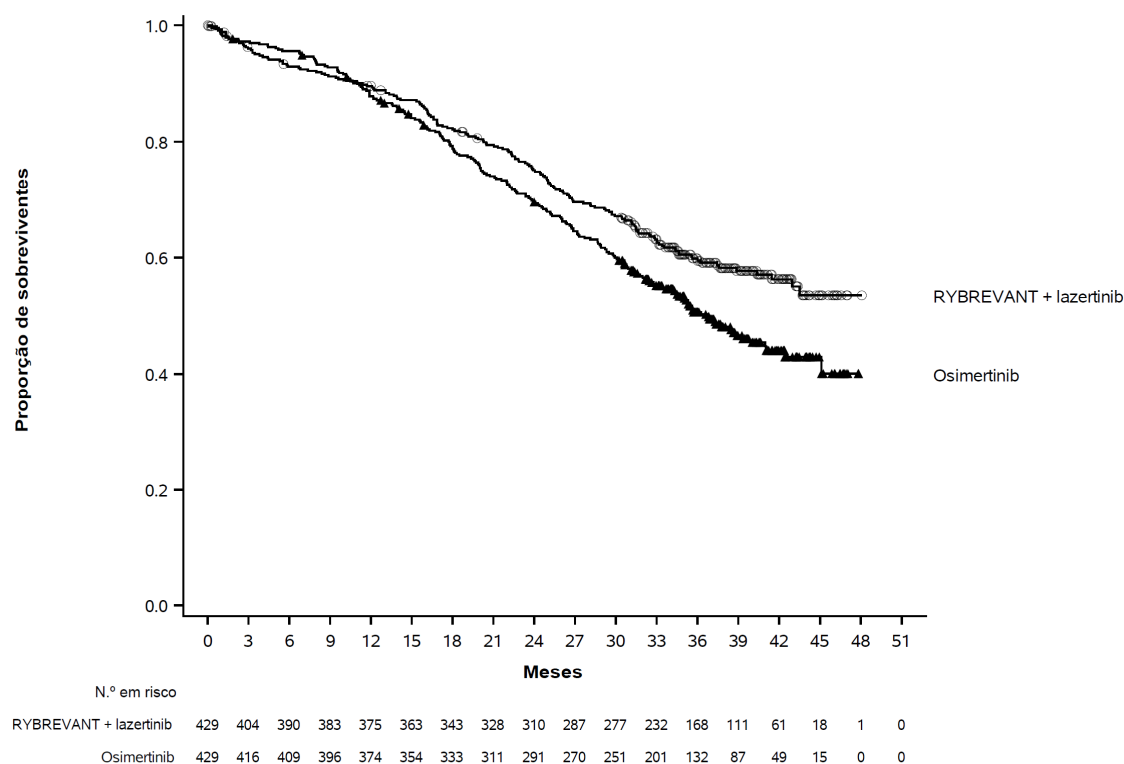


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier da OS em doentes com CPNPC sem tratamento prévio



A ORR e a DOR intracranianas por avaliação BICR foram objetivos pré-especificados no MARIPOSA. No subconjunto de doentes com lesões intracranianas no estado inicial, a associação de Rybrevant formulação intravenosa e lazertinib demonstraram uma ORR intracraniana semelhante à do controlo. De acordo com o protocolo, todos os doentes no MARIPOSA foram submetidos a RM cerebrais seriadas para avaliação da resposta e duração da resposta intracranianas. Os resultados estão resumidos na Tabela 7.

Tabela 7: ORR e DOR intracranianas por avaliação BICR em doentes com lesões intracranianas no estado inicial - MARIPOSA		
	Rybrevant formulação intravenosa + lazertinib (N=180)	Osimertinib (N=186)
Avaliação da resposta tumoral intracraniana		
ORR intracraniana (CR+PR), % (IC 95%)	78% (71%, 84%)	77% (71%, 83%)
Resposta completa	64%	59%
DOR intracraniana		
Número de respostas	140	144
Mediana, meses (IC 95%)	35,0 (20,4; NE)	25,1 (22,1; 31,2)

IC = intervalo de confiança
NE = não estimável
Os resultados da ORR e da DOR intracranianas são referentes à data de *cut-off* dos dados de 04 de dezembro de 2024, com uma mediana de seguimento de 37,8 meses.

Cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) com mutações de inserção no Exão 20 previamente tratado (CHRYSLIS)

CHRYSLIS é um estudo multicêntrico, aberto, multicoorte, realizado para avaliar a segurança e eficácia de Rybrevant formulação intravenosa em doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático. A eficácia foi avaliada em 114 doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático

que apresentavam mutações de inserção no Exão 20 do EGFR, cuja doença tinha progredido durante ou após a quimioterapia à base de platina, e que tiveram uma mediana de *follow-up* de 12,5 meses. Amostras de tecido tumoral (93%) e/ou plasma (10%) de todos os doentes foram testadas localmente para determinar o estado da mutação de inserção no Exão 20 do EGFR utilizando a sequenciação de nova geração (NGS) em 46% dos doentes e/ou a reação em cadeia da polimerase (PCR) em 41% dos doentes; em 4% dos doentes, os métodos de teste não foram especificados. Doentes com metástases cerebrais não tratadas ou história de DPI que requereu tratamento prolongado com esteroides ou outros agentes imunossupressores nos últimos 2 anos não eram elegíveis para o estudo. Rybrevant formulação intravenosa foi administrado por via intravenosa a 1050 mg para doentes < 80 kg ou a 1400 mg para doentes ≥ 80 kg uma vez por semana durante 4 semanas, e depois, a cada 2 semanas a partir da Semana 5 até à perda de benefício clínico ou toxicidade inaceitável. O objetivo primário da eficácia foi a taxa de resposta global (ORR) avaliada pelo investigador, definida como resposta completa (CR) confirmada ou resposta parcial (PR) com base no RECIST v1.1. Além disso, o objetivo primário foi avaliado por uma análise central independente em ocultação (BICR). Os objetivos secundários da eficácia incluíram a duração da resposta (DOR).

A idade mediana foi 62 anos (intervalo: 36-84), com 41% dos doentes ≥ 65 anos; 61% eram mulheres; e 52% eram asiáticos e 37% eram caucasianos. O número mediano de terapias anteriores era 2 (intervalo: 1 a 7 terapias). No início, 29% situaram-se no nível 0 da escala ECOG PS e 70% situaram-se no nível 1 da escala ECOG PS; 57% nunca fumaram; 100% tinham cancro de Estádio IV; e 25% receberam tratamento anterior para metástases cerebrais. Foram observadas inserções no Exão 20 em 8 aminoácidos diferentes, sendo os mais comuns A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) e N771 (11%).

Os resultados da eficácia estão resumidos na Tabela 8.

Tabela 8: Resultados de eficácia no CHRYSALIS	
	Avaliação do Investigador (N=114)
Taxa de resposta global^{a,b} (95% IC)	37% (28%, 46%)
Resposta completa	0%
Resposta parcial	37%
Duração da resposta	
Mediana ^c (95% IC), meses	12,5 (6,5; 16,1)
Doentes com DOR ≥ 6 meses	64%

IC = Intervalo de confiança

^a Resposta confirmada

^b Os resultados da ORR e da DOR segundo a avaliação do investigador foram consistentes com os notificados pela avaliação BICR; a ORR segundo a avaliação BICR foi de 43% (34%, 53%), com uma taxa de CR de 3% e uma taxa de PR de 40%, a DOR mediana segundo a avaliação BICR foi de 10,8 meses (95% IC: 6,9; 15,0) e os doentes com DOR ≥ 6 meses segundo a avaliação BICR foram 55%.

^c Com base na análise de Kaplan-Meier.

Foi observada atividade antitumoral nos subtipos de mutações estudadas.

Imunogenicidade

Os anticorpos anti-fármaco (AAF) foram detetados de forma pouco frequente após o tratamento com a formulação subcutânea de Rybrevant. Não foi observada qualquer evidência de impacto dos AAF na farmacocinética, eficácia ou segurança. Dos 389 participantes que receberam Rybrevant formulação subcutânea como monoterapia ou como parte da terapêutica de associação, 37 participantes (10%) testaram positivo para anticorpos emergentes do tratamento à rHuPH20. A imunogenicidade à rHuPH20 observada nestes participantes não teve impacto na farmacocinética de amivantamab.

Idosos

Não foram observadas diferenças na efetividade entre doentes com idade ≥ 65 anos e doentes com idade < 65 anos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rybrevant em todos os subgrupos da população pediátrica no CPNPC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração subcutânea, a média geométrica (%CV) da biodisponibilidade de amivantamab é de 66,6% (14,9%), com um tempo mediano para se atingir a concentração máxima de 3 dias, com base nas estimativas individuais dos parâmetros de PK de amivantamab para os participantes que receberam administração subcutânea na análise PK populacional.

Para o regime de administração subcutânea a cada 2 semanas, a média geométrica (%CV) da concentração mínima máxima de amivantamab após a 4.^a dose semanal foi de 335 µg/ml (32,7%). A AUC_{1semana} média aumentou 3,5 vezes desde a primeira dose até ao Ciclo 2, Dia 1. A concentração mínima máxima de amivantamab após administração subcutânea em monoterapia e em associação com lazertinib é tipicamente observada no final da administração semanal (Ciclo 2, Dia 1). A concentração de amivantamab no estado estacionário é atingida aproximadamente na Semana 13. A média geométrica (%CV) da concentração mínima de amivantamab no estado estacionário no Ciclo 4, Dia 1 foi de 206 µg/ml (39,1%).

A Tabela 9 apresenta a média geométrica observada (%CV) das concentrações mínimas máximas (C_{min} no Ciclo 2, Dia 1) e a área sob a curva de concentração-tempo no Ciclo 2 (AUC_{Dia 1-15}) após as doses recomendadas de amivantamab administradas por via subcutânea e por via intravenosa em doentes com CPNPC. Estes parâmetros de PK foram a base para a demonstração de não inferioridade que apoia a transposição da formulação intravenosa para a formulação subcutânea.

Tabela 9: Resumo dos parâmetros de farmacocinética sérica de amivantamab em doentes com CPNPC (estudo PALOMA-3)		
Parâmetro	Rybrevant formulação subcutânea 1600 mg (2240 mg para peso corporal ≥ 80 kg)	Rybrevant formulação intravenosa 1050 mg (1400 mg para peso corporal ≥ 80 kg)
	Média geométrica (%CV)	
C_{min} (µg/ml) no Ciclo 2, Dia 1	335 (32,7%)	293 (31,7%)
AUC _(Dia1-15) (µg/ml) no Ciclo 2	135.861 (30,7%)	131.704 (24,0%)

Distribuição

Com base nas estimativas individuais dos parâmetros de PK de amivantamab em participantes que receberam a formulação subcutânea na análise PK populacional, a média geométrica (%CV) do volume total de distribuição de amivantamab administrado por via subcutânea é de 5,69 l (23,8%).

Eliminação

Com base nas estimativas individuais dos parâmetros de PK de amivantamab em participantes que receberam a formulação subcutânea na análise PK populacional, a média geométrica (%CV) estimada da depuração linear e da semivida terminal associada é de 0,224 l/dia (26,0%) e 18,8 dias (34,3%), respetivamente.

Populações especiais

Idosos

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de amivantamab com base na idade (21-88 anos).

Compromisso renal

Não foi observado qualquer efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética de amivantamab em doentes com compromisso renal ligeiro ($60 \leq \text{depuração da creatinina [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$), moderado ($29 \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) ou grave ($15 \leq \text{CrCl} < 29 \text{ ml/min}$). Os dados relativos a doentes com compromisso renal grave são limitados ($n=1$), mas não existe evidência que sugira que seja necessário ajuste de dose nestes doentes. O efeito da doença renal terminal ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) na farmacocinética de amivantamab é desconhecido.

Compromisso hepático

É improvável que as alterações na função hepática tenham qualquer efeito na eliminação de amivantamab, uma vez que as moléculas com base em IgG1, como amivantamab, não são metabolizadas através das vias hepáticas.

Não foi observado qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética de amivantamab com base no compromisso hepático ligeiro [(bilirrubina total $\leq \text{ULN}$ e $\text{AST} > \text{ULN}$) ou ($\text{ULN} < \text{bilirrubina total} \leq 1,5 \times \text{ULN}$)] ou moderado ($1,5 \times \text{ULN} < \text{bilirrubina total} \leq 3 \times \text{ULN}$ e qualquer AST). Os dados relativos a doentes com compromisso hepático moderado são limitados ($n=1$), mas não existe evidência que sugira que seja necessário ajuste de dose nestes doentes. O efeito do compromisso hepático grave (bilirrubina total > 3 vezes ULN) na farmacocinética de amivantamab é desconhecido.

População pediátrica

A PK de amivantamab em doentes pediátricos não foi investigada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foram realizados estudos em animais para estabelecer o potencial carcinogénico de amivantamab. Estudos de rotina de genotoxicidade e carcinogenicidade não são geralmente aplicáveis a fármacos biológicos, uma vez que as proteínas grandes não podem difundir-se nas células e não podem interagir com o DNA ou material cromossómico.

Toxicologia reprodutiva

Não foram realizados estudos com animais para avaliar os efeitos na reprodução e desenvolvimento fetal; contudo, com base no seu mecanismo de ação, amivantamab pode causar danos fetais ou anomalias de desenvolvimento. Tal como notificado na literatura, a redução, eliminação ou disrupção da sinalização EGFR embrio-fetal ou materna pode impedir a implantação, provocar perda embrio-fetal nas várias fases da gestação (através de efeitos no desenvolvimento placentário), provocar anomalias de desenvolvimento em múltiplos órgãos ou a morte precoce em fetos sobreviventes. Do mesmo modo, a inativação do MET ou do seu ligando, o fator de crescimento do hepatócito (HGF), foi letal para o embrião, resultado de defeitos graves no desenvolvimento placentário, e os fetos apresentaram defeitos no desenvolvimento muscular em múltiplos órgãos. Sabe-se que a IgG1 humana atravessa a placenta, portanto, amivantamab tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)
Sal dissódico de EDTA di-hidratado
Ácido acético glacial
L-metionina
Polissorbato 80 (E433)
Acetato de sódio tri-hidratado
Sacarose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado
2 anos

Seringa preparada

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante até 24 horas a 2°C a 8°C, seguida de até 24 horas a 15°C a 30°C. De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de preparação da dose exclua o risco de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após preparação da seringa, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 com fecho elastomérico e selo em alumínio com tampa removível, contendo 1600 mg de amivantamab. Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

14 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 com fecho elastomérico e um selo em alumínio com tampa removível, contendo 2240 mg de amivantamab. Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Rybrevent formulação subcutânea destina-se a uma única utilização e está pronto a ser utilizado.

A solução injetável deve ser preparada utilizando a técnica assética da seguinte forma:

Preparação

- Determinar a dose necessária e o frasco para injetáveis apropriado de Rybrevent formulação subcutânea, baseando-se no peso inicial do doente (ver secção 4.2).

- Os doentes < 80 kg recebem 1600 mg e os doentes ≥ 80 kg recebem 2240 mg semanalmente das Semanas 1 a 4 e, posteriormente, a cada 2 semanas, a partir da Semana 5.
- Retirar o frasco para injetáveis apropriado de Rybrevant formulação subcutânea do frigorífico (2°C a 8°C).
- Verificar que a solução de Rybrevant é incolor a amarelo-pálido. Não utilizar se houver partículas opacas, descoloração ou outras partículas estranhas.
- Deixar a formulação subcutânea de Rybrevant atingir a temperatura ambiente (15°C a 30°C) durante pelo menos 15 minutos. Não aquecer Rybrevant formulação subcutânea de qualquer outro modo. Não agitar.
- Retirar o volume de injeção necessário de Rybrevant formulação subcutânea do frasco para injetáveis para uma seringa de tamanho adequado utilizando uma agulha de transferência. Seringas mais pequenas requerem menos força durante a preparação e administração.
- Rybrevant formulação subcutânea é compatível com agulhas de injeção de aço inoxidável, seringas de polipropileno e policarbonato e conjuntos de perfusão subcutânea de polietileno, poliuretano e cloreto de polivinilo. Uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) pode ser utilizada para limpar o medicamento remanescente de um conjunto de perfusão, se necessário.
- Substituir a agulha de transferência pelos acessórios adequados para transporte ou administração. Recomenda-se a utilização de uma agulha de calibre 21G a 23G ou de um conjunto de perfusão para garantir a facilidade de administração.

Conservação da seringa preparada

A seringa preparada deve ser administrada imediatamente. Se a administração imediata não for possível, conservar a seringa preparada no frigorífico entre 2°C a 8°C durante até 24 horas, seguida de armazenamento à temperatura ambiente entre 15°C e 30°C durante até 24 horas. A seringa preparada deve ser eliminada se for armazenada durante mais de 24 horas no frigorífico ou mais de 24 horas à temperatura ambiente. Se for conservada no frigorífico, a solução deve atingir a temperatura ambiente antes da administração.

Eliminação

Este medicamento é para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09 de dezembro de 2021
Data da última renovação: 11 de setembro de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos 52<https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irlanda

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rybrevant 350 mg concentrado para solução para perfusão
amivantamab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 7 ml contém 350 mg de amivantamab (50 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: sal dissódico de EDTA di-hidratado, L-histidina, cloridrato mono-hidratado de L-histidina, L-metionina, polissorbato 80, sacarose, e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização por via intravenosa após diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1594/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Rybrevant 350 mg concentrado estéril
amivantamab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

7 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rybrevant 1600 mg solução injetável
amivantamab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 1600 mg de amivantamab (160 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), sal dissódico de EDTA di-hidratado, ácido acético glacial, L-metionina, polissorbato 80, acetato de sódio tri-hidratado, sacarose e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1600 mg/10 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização por via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1594/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Rybrevant 1600 mg solução injetável
amivantamab
Via subcutânea
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização por via subcutânea.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1600 mg/10 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rybrevant 2240 mg solução injetável
amivantamab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 14 ml contém 2240 mg de amivantamab (160 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), sal dissódico de EDTA di-hidratado, ácido acético glacial, L-metionina, polissorbato 80, acetato de sódio tri-hidratado, sacarose e água para preparações injetáveis.
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
2240 mg/14 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização por via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1594/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Rybrevant 2240 mg solução injetável
amivantamab
Via subcutânea
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização por via subcutânea.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2240 mg/14 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Rybrevent 350 mg concentrado para solução para perfusão amivantamab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Rybrevent e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Rybrevent
3. Como é administrado Rybrevent
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Rybrevent
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rybrevent e para que é utilizado

O que é Rybrevent

Rybrevent é um medicamento para o cancro. Contém a substância ativa "amivantamab", que é um anticorpo (tipo de proteína) concebido para reconhecer e para se ligar a alvos específicos no corpo.

Para que é utilizado Rybrevent

Rybrevent é utilizado em adultos com um tipo de cancro do pulmão chamado “cancro do pulmão de não pequenas células”. É utilizado quando o cancro se disseminou para outras partes do corpo e apresenta determinadas alterações genéticas num gene chamado “EGFR”.

Rybrevent pode ser-lhe prescrito:

- como primeiro medicamento para o seu cancro em associação com lazertinib.
- em associação com quimioterapia, após falha da terapêutica anterior, incluindo um inibidor da tirosina cinase (TKI) do EGFR.
- como primeiro medicamento para o seu cancro em associação com quimioterapia, ou
- quando a quimioterapia já não estiver a ter efeito contra o seu cancro.

Como funciona Rybrevent

A substância ativa de Rybrevent, amivantamab, tem como alvo duas proteínas que se encontram nas células do cancro:

- recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), e
- fator de transição epitelial-mesenquimal (MET).

Este medicamento funciona ligando-se a estas proteínas. Isto pode ajudar a abrandar ou a parar o crescimento do seu cancro do pulmão. Pode também ajudar a reduzir o tamanho do tumor.

Rybrevent pode ser administrado em associação com outros medicamentos contra o cancro. É importante que leia também os folhetos informativos destes outros medicamentos. Se tiver alguma dúvida sobre estes medicamentos, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Rybrevant

Não utilize Rybrevant se

- tem alergia a amivantamab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Não utilize este medicamento se o que está indicado acima se aplicar a si. Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Rybrevant se:

- sofreu de inflamação pulmonar (um problema chamado “doença pulmonar intersticial” ou “pneumonite”).

Informe de imediato o seu médico ou enfermeiro enquanto toma este medicamento se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis (ver secção 4 para mais informações):

- Qualquer efeito indesejável enquanto o medicamento lhe estiver a ser administrado pela veia.
- Dificuldade respiratória súbita, tosse ou febre que possa sugerir inflamação dos pulmões. Esta pode colocar a vida em risco, pelo que os profissionais de saúde irão monitorizá-lo quanto ao aparecimento de potenciais sintomas.
- Quando utilizado com outro medicamento, chamado lazertinib, podem ocorrer efeitos indesejáveis que colocam a vida em risco (devido a coágulos sanguíneos nas veias). O seu médico irá dar-lhe medicação adicional para ajudar a prevenir coágulos sanguíneos no decorrer do seu tratamento e irá monitorizá-lo quanto ao aparecimento de potenciais sintomas.
- Problemas de pele. Para reduzir o risco e a gravidade de problemas de pele, use roupa protetora, aplique protetor solar de largo espectro UVA/UVB e, utilize hidratantes (de preferência à base de ceramidas ou outras formulações que proporcionem hidratação cutânea duradoura e não contenham agentes secantes) regularmente no rosto e no corpo todo (exceto no couro cabeludo) enquanto toma este medicamento. Terá de se manter afastado do sol e continuar a fazê-lo durante 2 meses depois de parar o tratamento. O seu médico pode recomendar que inicie um ou mais antibióticos e um antisséptico para lavar as mãos e os pés para reduzir o risco e a gravidade de problemas de pele, e poderá tratá-lo com um ou mais medicamentos ou encaminhá-lo para um especialista da pele (dermatologista), se tiver reações na pele durante o tratamento.
- Problemas oculares. Se tiver problemas de visão ou dores nos olhos, contacte imediatamente o seu médico ou enfermeiro. Se usar lentes de contacto e tiver quaisquer novos sintomas oculares, pare de as usar e informe imediatamente o seu médico.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças ou jovens com idade inferior a 18 anos. Isto deve-se ao facto de não se saber se o medicamento é seguro e eficaz neste grupo etário.

Outros medicamentos e Rybrevant

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Contraceção

- Se puder engravidar, tem de usar contraceção eficaz durante o tratamento com Rybrevant e até 3 meses após a interrupção do tratamento.

Gravidez

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, informe o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado este medicamento.
- É possível que este medicamento possa ser prejudicial para um bebé em gestação. Se ficar grávida enquanto estiver a ser tratada com este medicamento, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro. Poderá decidir em conjunto com o seu médico se o benefício de tomar o medicamento é maior do que o risco para o seu bebé em gestação.

Amamentação

Desconhece-se se Rybrevant passa para o leite materno. Consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento. Poderá decidir em conjunto com o seu médico se o benefício da amamentação é superior ao risco para o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se se sentir cansado, com tonturas, ou se os seus olhos estiverem irritados ou a visão ficar afetada depois de tomar Rybrevant, não conduza nem utilize maquinaria.

Rybrevant contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. No entanto, antes de lhe ser administrado Rybrevant, este pode ser misturado com uma solução que contenha sódio. Fale com o seu médico se estiver a fazer uma dieta com pouco sal.

Rybrevant contém polissorbato

Este medicamento contém 0,6 mg de polissorbato 80 em cada ml, que é equivalente a 4,2 mg por frasco para injetáveis de 7 ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como é administrado Rybrevant

Qual a quantidade administrada

O seu médico irá planear a dose correta de Rybrevant para si. A dose deste medicamento dependerá do seu peso corporal no início da sua terapia. Receberá Rybrevant uma vez a cada 2 ou 3 semanas, conforme o tratamento que o seu médico escolher para si.

A dose recomendada de Rybrevant a cada 2 semanas é:

- 1050 mg se pesar menos de 80 kg.
- 1400 mg se o seu peso for igual ou superior a 80 kg.

A dose recomendada de Rybrevant a cada 3 semanas é:

- 1400 mg nas primeiras 4 doses e 1750 mg nas doses seguintes, se pesar menos de 80 kg.
- 1750 mg nas primeiras 4 doses e 2100 mg nas doses seguintes, se o seu peso for superior ou igual a 80 kg.

Como é administrado este medicamento

Este medicamento ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro. É administrado gota a gota numa veia (“perfusão intravenosa”) ao longo de várias horas.

Rybrevant é administrado da seguinte forma:

- uma vez por semana durante as primeiras 4 semanas
- depois, uma vez a cada 2 semanas a partir da semana 5 ou uma vez a cada 3 semanas a partir da semana 7, enquanto continuar a beneficiar com o tratamento.

Na primeira semana, o seu médico administrar-lhe-á a dose de Rybrevant dividida em dois dias.

Medicamentos administrados durante o tratamento com Rybrevant

Antes de cada perfusão de Rybrevant, ser-lhe-ão administrados medicamentos que ajudam a diminuir as hipóteses de reações relacionadas com a perfusão. Estes podem incluir:

- medicamentos para reações alérgicas (anti-histamínicos)
- medicamentos para a inflamação (corticosteroides)
- medicamentos para a febre (como o paracetamol).

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

Se lhe for administrado mais Rybrevant do que deveria

Este medicamento será administrado pelo seu médico ou enfermeiro. No caso improvável de lhe ser administrado demasiado (sobredosagem), o seu médico irá verificar se tem efeitos indesejáveis.

Caso se esqueça da sua marcação para administração de Rybrevant

É muito importante ir a todas as marcações. Se faltar a uma marcação, faça outra o mais depressa possível.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se sentir os seguintes efeitos indesejáveis graves:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Sinais de reação à perfusão - tais como arrepios, sensação de falta de ar, sensação de enjoo (náuseas), rubor, desconforto no peito, e vômitos enquanto o medicamento está a ser administrado. Isto pode acontecer especialmente com a primeira dose. O seu médico pode administrar-lhe outros medicamentos, ou poderá ser necessário abrandar ou interromper a perfusão.
- Quando administrado juntamente com outro medicamento, chamado lazertinib, pode ocorrer um coágulo sanguíneo nas veias, especialmente nos pulmões ou nas pernas. Os sinais podem incluir dor aguda no peito, falta de ar, respiração rápida, dor nas pernas e inchaço dos braços ou pernas.
- Problemas de pele - tais como erupções na pele (incluindo acne), pele infetada à volta das unhas, pele seca, comichão, dor e vermelhidão. Informe o seu médico se os seus problemas de pele ou unhas se agravarem.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Problemas oculares - tais como olho seco, pálpebra inchada, comichão nos olhos, problemas de visão, crescimento das pestanas.
- Sinais de uma inflamação nos pulmões - tais como dificuldade súbita em respirar, tosse ou febre. Isto pode levar a danos permanentes (“doença pulmonar intersticial”). O seu médico pode querer parar Rybrevant se tiver este efeito indesejável.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- córnea inflamada (parte frontal do olho)
- inflamação no interior do olho que pode afetar a visão
- erupção da pele potencialmente fatal com bolhas e descamação em grande parte do corpo (necrólise epidérmica tóxica).

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados em estudos clínicos com Rybrevant quando administrado em associação com lazertinib:

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- problemas nas unhas
- níveis baixos da proteína “albumina” no sangue
- inchaço provocado por uma acumulação de fluidos no corpo
- feridas na boca

- aumento dos níveis das enzimas do fígado no sangue
- lesões nos nervos que podem causar formiguelo, dormência, dor ou perda da sensação de dor
- sensação de estar muito cansado
- prisão de ventre
- diarreia
- diminuição do apetite
- níveis baixos de cálcio no sangue
- enjoos (náuseas)
- espasmos musculares
- níveis baixos de potássio no sangue
- tonturas
- dores musculares
- vômitos
- febre
- dor de estômago.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- hemorroidas
- vermelhidão, inchaço, descamação ou sensibilidade ao toque, principalmente nas mãos ou nos pés (síndrome de eritrodisestesia palmoplantar)
- níveis baixos de magnésio no sangue
- erupção na pele com comichão (urticária)
- úlcera (ferida) na pele.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados em estudos clínicos com Rybrevant quando administrado isoladamente:

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- nível baixo da proteína “albumina” no sangue
- inchaço causado pela acumulação de fluidos no corpo
- sensação de estar muito cansado
- feridas na boca
- prisão de ventre ou diarreia
- diminuição do apetite
- aumento do nível da enzima do fígado “alanina aminotransferase” no sangue, um possível sinal de problemas no fígado
- aumento do nível da enzima “aspartato aminotransferase” no sangue, um possível sinal de problemas no fígado
- sensação de tonturas
- aumento do nível da enzima “fosfatase alcalina” no sangue
- dores musculares
- febre
- nível baixo de cálcio no sangue.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- dor de estômago
- nível baixo de potássio no sangue
- nível baixo de magnésio no sangue
- hemorroidas.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- úlcera (ferida) na pele.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados em estudos clínicos com Rybrevant quando administrado em associação com quimioterapia:

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- baixo número de um tipo de glóbulos brancos (neutropenia)
- baixo número de “plaquetas” (células que ajudam o sangue a coagular)
- coágulo sanguíneo nas veias
- sensação de estar muito cansado
- náuseas
- feridas na boca
- prisão de ventre
- inchaço causado pela acumulação de fluidos no corpo
- diminuição do apetite
- nível baixo da proteína “albumina” no sangue
- aumento do nível da enzima do fígado “alanina aminotransferase” no sangue, um possível sinal de problemas no fígado
- aumento do nível da enzima “aspartato aminotransferase” no sangue, um possível sinal de problemas no fígado
- vômitos
- nível baixo de potássio no sangue
- diarreia
- febre
- nível baixo de magnésio no sangue
- nível baixo de cálcio no sangue.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- aumento do nível da enzima “fosfatase alcalina” no sangue
- dor de estômago
- sensação de tonturas
- hemorroidas
- dores musculares
- úlcera (ferida na pele).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rybrevant

Rybrevant será conservado no hospital ou clínica.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 10 horas entre 15°C a 25°C à luz ambiente. De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado

imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Os medicamentos não devem ser deitados fora na canalização ou no lixo doméstico. O seu profissional de saúde deitará fora quaisquer medicamentos que já não são utilizados. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rybrevant

- A substância ativa é amivantamab. Um ml de concentrado para solução para perfusão contém 50 mg de amivantamab. Um frasco para injetáveis de 7 ml de concentrado contém 350 mg de amivantamab.
- Os outros componentes são sal dissódico de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) di-hidratado, L-histidina, cloridrato mono-hidratado de L-histidina, L-metionina, polissorbato 80, sacarose e água para preparações injetáveis (ver secção 2).

Qual o aspeto de Rybrevant e conteúdo da embalagem

Rybrevant é um concentrado para solução para perfusão e é um líquido incolor a amarelo-pálido. Este medicamento está disponível numa embalagem que contém 1 frasco para injetáveis de vidro de 7 ml de concentrado.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Fabricante

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB “JOHNSON & JOHNSON”
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Este medicamento não pode ser combinado com outros medicamentos, exceto os indicados abaixo.

Preparar a solução para perfusão por via intravenosa utilizando a técnica assética da seguinte forma:

Preparação

- Determinar a dose necessária e a quantidade de frascos para injetáveis de Rybrevant necessários com base no peso inicial do doente. Cada frasco para injetáveis de Rybrevant contém 350 mg de amivantamab.
- No regime de administração a cada 2 semanas, os doentes < 80 kg recebem 1050 mg e os doentes ≥ 80 kg recebem 1400 mg uma vez por semana, num total de 4 doses e, posteriormente, a cada 2 semanas, a partir da Semana 5.
- No regime de administração a cada 3 semanas, os doentes < 80 kg recebem 1400 mg uma vez por semana, num total de 4 doses e, posteriormente, 1750 mg a cada 3 semanas, a partir da Semana 7; os doentes ≥ 80 kg recebem 1750 mg uma vez por semana, num total de 4 doses e, posteriormente, 2100 mg a cada 3 semanas, a partir da Semana 7.
- Verificar se a solução de Rybrevant é incolor a amarelo-pálido. Não utilizar se houver descoloração ou partículas visíveis.
- Retirar e eliminar um volume de solução de glucose a 5% ou de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) do saco de perfusão de 250 ml que seja igual ao volume necessário de solução de Rybrevant a adicionar (eliminar 7 ml de solvente do saco de perfusão para cada frasco para injetáveis). Os sacos de perfusão têm de ser feitos de policloreto de vinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE), ou mistura de poliolefinas (PP+PE).
- Retirar 7 ml de Rybrevant de cada frasco para injetáveis necessário e, em seguida, adicione-o ao saco de perfusão. Cada frasco para injetáveis contém 0,5 ml a mais para garantir um volume extraível suficiente. O volume final no saco de perfusão deve ser de 250 ml. Eliminar qualquer porção não utilizada deixada no frasco para injetáveis.
- Inverter suavemente o saco para misturar a solução. Não agitar.
- Inspeccionar visualmente se existem partículas e descoloração antes da administração. Não utilizar se se observar descoloração ou partículas visíveis.

Administração

- Administrar a solução diluída por perfusão por via intravenosa utilizando um conjunto de perfusão equipado com um regulador de fluxo e com um filtro em linha, estéril, apirrogénico e de baixa ligação proteica de polietersulfona (PES) (tamanho do poro 0,22 ou 0,2 micrómetros). Os conjuntos para administração têm de ser de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP, ou PE.
- O conjunto de administração com filtro **tem de** ser preparado com solução de glucose a 5% ou solução de cloreto de sódio a 0,9% antes do início de cada perfusão de Rybrevant.
- Não perfundir Rybrevant concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros agentes.
- A solução diluída deve ser administrada até 10 horas (incluindo o tempo de perfusão) à temperatura ambiente (15°C a 25°C) e à luz ambiente.
- Devido à frequência de RRP na primeira dose, amivantamab deve ser perfundido através de uma veia periférica na Semana 1 e Semana 2; a perfusão através de um cateter central pode ser administrada nas semanas subsequentes quando o risco de RRP é mais baixo.

Eliminação

Este medicamento é para utilização única e qualquer medicamento não utilizado que não for administrado dentro das 10 horas deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o doente

Rybrevant 1600 mg solução injetável

Rybrevant 2240 mg solução injetável

amivantamab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Rybrevant e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Rybrevant
3. Como é administrado Rybrevant
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Rybrevant
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rybrevant e para que é utilizado

O que é Rybrevant

Rybrevant é um medicamento para o cancro. Contém a substância ativa "amivantamab", que é um anticorpo (tipo de proteína) concebido para reconhecer e para se ligar a alvos específicos no corpo.

Para que é utilizado Rybrevant

Rybrevant é utilizado em adultos com um tipo de cancro do pulmão chamado “cancro do pulmão de não pequenas células”. É utilizado quando o cancro se disseminou para outras partes do corpo e apresenta determinadas alterações genéticas num gene chamado “EGFR”.

Rybrevant pode ser-lhe prescrito:

- como primeiro medicamento para o seu cancro em associação com lazertinib, ou
- quando a quimioterapia já não estiver a ter efeito contra o seu cancro.

Como funciona Rybrevant

A substância ativa de Rybrevant, amivantamab, tem como alvo duas proteínas que se encontram nas células do cancro:

- recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), e
- fator de transição epitelial-mesenquimal (MET).

Este medicamento funciona ligando-se a estas proteínas. Isto pode ajudar a abrandar ou a parar o crescimento do seu cancro do pulmão. Pode também ajudar a reduzir o tamanho do tumor.

Rybrevant pode ser administrado em associação com outros medicamentos contra o cancro. É importante que leia também os folhetos informativos destes outros medicamentos. Se tiver alguma dúvida sobre estes medicamentos, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Rybrevant

Não utilize Rybrevant se

- tem alergia a amivantamab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Não utilize este medicamento se o que está indicado acima se aplicar a si. Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Rybrevant se:

- sofreu de inflamação pulmonar (um problema chamado “doença pulmonar intersticial” ou “pneumonite”).

Informe de imediato o seu médico ou enfermeiro enquanto toma este medicamento se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis (ver secção 4 para mais informações):

- Qualquer efeito indesejável enquanto o medicamento lhe estiver a ser injetado.
- Dificuldade respiratória súbita, tosse ou febre que possa sugerir inflamação dos pulmões. Esta pode colocar a vida em risco, pelo que os profissionais de saúde irão monitorizá-lo quanto ao aparecimento de potenciais sintomas.
- Quando utilizado com outro medicamento, chamado lazertinib, podem ocorrer efeitos indesejáveis que colocam a vida em risco (devido a coágulos sanguíneos nas veias). O seu médico irá dar-lhe medicação adicional para ajudar a prevenir coágulos sanguíneos no decorrer do seu tratamento e irá monitorizá-lo quanto ao aparecimento de potenciais sintomas.
- Problemas de pele. Para reduzir o risco e a gravidade de problemas de pele, use roupa protetora, aplique protetor solar de largo espectro UVA/UVB e, utilize hidratantes (de preferência à base de ceramidas ou outras formulações que proporcionem hidratação cutânea duradoura e não contenham agentes secantes) regularmente no rosto e no corpo todo (exceto no couro cabeludo) enquanto toma este medicamento. Terá de se manter afastado do sol e continuar a fazê-lo durante 2 meses depois de parar o tratamento. O seu médico pode recomendar que inicie um ou mais antibióticos e um antisséptico para lavar as mãos e os pés para reduzir o risco e a gravidade de problemas de pele, e poderá tratá-lo com um ou mais medicamentos ou encaminhá-lo para um especialista da pele (dermatologista), se tiver reações na pele durante o tratamento.
- Problemas oculares. Se tiver problemas de visão ou dores nos olhos, contacte imediatamente o seu médico ou enfermeiro. Se usar lentes de contacto e tiver quaisquer novos sintomas oculares, pare de as usar e informe imediatamente o seu médico.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças ou jovens com idade inferior a 18 anos. Isto deve-se ao facto de não se saber se o medicamento é seguro e eficaz neste grupo etário.

Outros medicamentos e Rybrevant

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Contraceção

- Se puder engravidar, tem de usar contraceção eficaz durante o tratamento com Rybrevant e até 3 meses após a interrupção do tratamento.

Gravidez

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, informe o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado este medicamento.
- É possível que este medicamento possa ser prejudicial para um bebé em gestação. Se ficar grávida enquanto estiver a ser tratada com este medicamento, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro. Poderá decidir em conjunto com o seu médico se o benefício de tomar o medicamento é maior do que o risco para o seu bebé em gestação.

Amamentação

Desconhece-se se Rybrevant passa para o leite materno. Consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento. Poderá decidir em conjunto com o seu médico se o benefício da amamentação é superior ao risco para o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se se sentir cansado, com tonturas, ou se os seus olhos estiverem irritados ou a visão ficar afetada depois de tomar Rybrevant, não conduza nem utilize maquinaria.

Rybrevant contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Rybrevant contém polissorbato

Este medicamento contém 0,6 mg de polissorbato 80 em cada ml, que é equivalente a 6 mg por frasco para injetáveis de 10 ml ou 8,4 mg por frasco para injetáveis de 14 ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como é administrado Rybrevant

Qual a quantidade administrada

O seu médico irá planear a dose correta de Rybrevant para si. A dose deste medicamento dependerá do seu peso corporal no início da sua terapia.

A dose recomendada de Rybrevant é:

- 1600 mg se pesar menos de 80 kg.
- 2240 mg se o seu peso for igual ou superior a 80 kg.

Como é administrado este medicamento

Rybrevant ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro na forma de uma injeção sob a pele (injeção subcutânea) durante aproximadamente 5 minutos. É administrado na zona do estômago (abdómen), e não noutros locais do corpo, nem em zonas do abdómen onde a pele esteja vermelha, ferida, sensível, dura ou onde existam tatuagens ou cicatrizes.

Se sentir dor durante a injeção, o médico ou enfermeiro pode interromper a injeção e administrar-lhe a restante injeção noutra zona do abdómen.

Rybrevant é administrado da seguinte forma:

- uma vez por semana durante as primeiras 4 semanas
- depois, uma vez a cada 2 semanas a partir da semana 5, enquanto continuar a beneficiar com o tratamento.

Medicamentos administrados durante o tratamento com Rybrevant

Antes de cada injeção de Rybrevant, ser-lhe-ão administrados medicamentos que ajudam a diminuir as hipóteses de reações relacionadas com a administração. Estes podem incluir:

- medicamentos para reações alérgicas (anti-histamínicos)
- medicamentos para a inflamação (corticosteroides)
- medicamentos para a febre (como o paracetamol).

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

Se lhe for administrado mais Rybrevant do que deveria

Este medicamento será administrado pelo seu médico ou enfermeiro. No caso improvável de lhe ser administrado demasiado (sobredosagem), o seu médico irá verificar se tem efeitos indesejáveis.

Caso se esqueça da sua marcação para administração de Rybrevant

É muito importante ir a todas as marcações. Se faltar a uma marcação, faça outra o mais depressa possível.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se sentir os seguintes efeitos indesejáveis graves:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Sinais de reação à injeção - tais como arrepios, sensação de falta de ar, sensação de enjoo (náuseas), rubor, desconforto no peito e febre. Isto pode acontecer especialmente com a primeira dose. O seu médico pode administrar-lhe outros medicamentos, ou poderá ser necessário interromper a injeção.
- Problemas de pele - tais como erupções na pele (incluindo acne), pele infetada à volta das unhas, pele seca, comichão, dor e vermelhidão. Informe o seu médico se os seus problemas de pele ou unhas se agravarem.
- Quando administrado juntamente com outro medicamento, chamado lazertinib, pode ocorrer um coágulo sanguíneo nas veias, especialmente nos pulmões ou nas pernas. Os sinais podem incluir dor aguda no peito, falta de ar, respiração rápida, dor nas pernas e inchaço dos braços ou pernas.
- Problemas oculares - tais como olho seco, pálpebra inchada e comichão nos olhos.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Sinais de uma inflamação nos pulmões - tais como dificuldade súbita em respirar, tosse ou febre. Isto pode levar a danos permanentes (“doença pulmonar intersticial”). O seu médico pode querer parar Rybrevant se tiver este efeito indesejável.
- Problemas oculares - tais como problemas de visão e crescimento das pestanas.
- Córnea inflamada (parte frontal do olho).

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados em estudos clínicos com Rybrevant quando administrado isoladamente na forma de uma perfusão numa veia:

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- nível baixo da proteína “albumina” no sangue
- inchaço causado pela acumulação de fluidos no corpo
- sensação de estar muito cansado
- feridas na boca
- náuseas
- vômitos
- prisão de ventre ou diarreia
- diminuição do apetite
- aumento do nível das enzimas do fígado “alanina aminotransferase” e “aspartato aminotransferase” no sangue
- sensação de tonturas
- aumento do nível da enzima “fosfatase alcalina” no sangue
- dores musculares
- febre

- nível baixo de cálcio no sangue.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- dor de estômago
- nível baixo de potássio no sangue
- nível baixo de magnésio no sangue
- hemorroidas.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- úlcera (ferida) na pele.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados em estudos clínicos com Rybrevant (quando administrado na forma de uma perfusão numa veia ou na forma de uma injeção sob a pele) em associação com lazertinib:

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- nível baixo da proteína “albumina” no sangue
- feridas na boca
- toxicidade no fígado
- inchaço provocado por uma acumulação de fluidos no corpo
- sensação de estar muito cansado
- sensação invulgar na pele (como formigueiro ou sensação de rastejar)
- prisão de ventre
- diarreia
- diminuição do apetite
- enjoos (náuseas)
- nível baixo de cálcio no sangue
- vômitos
- dores musculares
- nível baixo de potássio no sangue
- espasmos musculares
- sensação de tonturas
- febre
- dor de estômago.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- hemorroidas
- irritação ou dor onde a injeção é administrada
- nível baixo de magnésio no sangue
- vermelhidão, inchaço, descamação ou sensibilidade ao toque, principalmente nas mãos ou nos pés (síndrome de eritrodisestesia palmoplantar)
- erupção na pele com comichão (urticária)
- úlcera (ferida) na pele.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rybrevant

Rybrevant será conservado no hospital ou clínica.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A estabilidade química e física em utilização da seringa preparada foi demonstrada durante até 24 horas a 2°C a 8°C, seguida de até 24 horas a 15°C a 30°C. De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de preparação da dose exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

Os medicamentos não devem ser deitados fora na canalização ou no lixo doméstico. O seu profissional de saúde deitará fora quaisquer medicamentos que já não são utilizados. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rybrevant

- A substância ativa é amivantamab. Um ml de solução contém 160 mg de amivantamab. Um frasco para injetáveis de 10 ml de solução injetável contém 1600 mg de amivantamab. Um frasco para injetáveis de 14 ml de solução injetável contém 2240 mg de amivantamab.
- Os outros componentes são hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), sal dissódico de EDTA di-hidratado, ácido acético glacial, L-metionina, polissorbato 80 (E433), acetato de sódio tri-hidratado, sacarose e água para preparações injetáveis (ver “Rybrevant contém sódio” e “Rybrevant contém polissorbato” na secção 2).

Qual o aspeto de Rybrevant e conteúdo da embalagem

Rybrevant solução injetável é um líquido incolor a amarelo-pálido. Este medicamento está disponível numa embalagem que contém 1 frasco para injetáveis de vidro de 10 ml de solução ou 1 frasco para injetáveis de vidro de 14 ml de solução.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Fabricante

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Rybrewant formulação subcutânea deve ser administrado por um profissional de saúde.

De forma a prevenir erros de medicação, é importante verificar os rótulos dos frascos para injetáveis para garantir que a formulação (formulação intravenosa ou subcutânea) e a dose adequadas estão a ser administradas ao doente, conforme prescrito. Rybrewant formulação subcutânea deve ser administrado apenas por injeção subcutânea, utilizando a dose especificada. Rybrewant formulação subcutânea não se destina a administração intravenosa.

Este medicamento não pode ser combinado com outros medicamentos, exceto os indicados abaixo. Preparar a solução para injeção subcutânea utilizando a técnica assética da seguinte forma:

Preparação

- Determinar a dose necessária e o frasco para injetáveis apropriado de Rybrewant formulação subcutânea, baseando-se no peso inicial do doente.
- Os doentes < 80 kg recebem 1600 mg e os doentes ≥ 80 kg recebem 2240 mg semanalmente das Semanas 1 a 4 e, posteriormente, a cada 2 semanas, a partir da Semana 5.
- Retirar o frasco para injetáveis apropriado de Rybrewant formulação subcutânea do frigorífico (2°C a 8°C).
- Verificar que a solução é incolor a amarelo-pálido. Não utilizar se houver partículas opacas, descoloração ou outras partículas estranhas.
- Deixar a formulação subcutânea de Rybrewant atingir a temperatura ambiente (15°C a 30°C) durante pelo menos 15 minutos. Não aquecer Rybrewant formulação subcutânea de qualquer outro modo. Não agitar.
- Retirar o volume de injeção necessário de Rybrewant formulação subcutânea do frasco para injetáveis para uma seringa de tamanho adequado utilizando uma agulha de transferência. Seringas mais pequenas requerem menos força durante a preparação e administração.
- Rybrewant formulação subcutânea é compatível com agulhas de injeção de aço inoxidável, seringas de polipropileno e policarbonato e conjuntos de perfusão subcutânea de polietileno, poliuretano e cloreto de polivinilo. Uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) pode ser utilizada para limpar o medicamento remanescente de um conjunto de perfusão, se necessário.
- Substituir a agulha de transferência pelos acessórios adequados para transporte ou administração. Recomenda-se a utilização de uma agulha de calibre 21G a 23G ou de um conjunto de perfusão para garantir a facilidade de administração.

Conservação da seringa preparada

A seringa preparada deve ser administrada imediatamente. Se a administração imediata não for possível, conservar a seringa preparada no frigorífico entre 2°C a 8°C durante até 24 horas, seguida de armazenamento à temperatura ambiente entre 15°C e 30°C durante até 24 horas. A seringa preparada deve ser eliminada se for armazenada durante mais de 24 horas no frigorífico ou mais de 24 horas à temperatura ambiente. Se for conservada no frigorífico, deixar a solução atingir a temperatura ambiente antes da administração.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Eliminação

Este medicamento é para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.