

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.

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 como monoterapia, está indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com mutações de inserção no Exão 20 do recetor do fator de crescimento epidérmico (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.

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

Antes do início da terapêutica com Rybrevent, tem de ser estabelecido o estado positivo da mutação de inserção no Exão 20 do EGFR utilizando um método de teste validado (ver a secção 5.1).

Posologia

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

A dose recomendada de Rybrevent é indicada na Tabela 1, e o esquema posológico é indicado na Tabela 2 (ver abaixo “Taxas de perfusão”).

Tabela 1: Dose recomendada de Rybrevant

Peso corporal do doente (no momento inicial*)	Dose recomendada	Número de frascos para injetáveis
Menos de 80 kg	1 050 mg	3
Superior ou igual a 80 kg	1 400 mg	4

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

Tabela 2: Esquema posológico de Rybrevant

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 4	Semanalmente (total de 4 doses)
Semana 5 em diante	A cada 2 semanas, a iniciar na Semana 5

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 \leq 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.

Tabela 3: Reduções de dose recomendadas para reações adversas

Peso corporal (no momento inicial)	Dose inicial	Dose após 1 ^a interrupção por reação adversa	Dose após 2 ^a interrupção por reação adversa	3 ^a interrupção por reação adversa
Menos de 80 kg	1 050 mg	700 mg	350 mg	Descontinuar Rybrevant
Superior ou igual a 80 kg	1 400 mg	1 050 mg	700 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 Tabela 5). Devem ser administrados medicamentos concomitantes na dose seguinte (ver Tabela 4).
- Grau 3 recorrente ou Grau 4 (potencialmente fatal): Descontinuar permanentemente Rybrevant.

Reações cutâneas e ungueais

Se o doente desenvolver uma reação cutânea ou ungueal de Grau 2, devem ser iniciados cuidados de suporte; se não houver melhoria após 2 semanas, deve considerar-se a redução de dose (ver Tabela 3). Se o doente desenvolver uma reação cutânea ou ungueal de Grau 3, devem ser iniciados cuidados de suporte e deve considerar-se a interrupção de Rybrevant até a reação adversa melhorar. Após a recuperação da reação cutânea ou ungueal para Grau \leq 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 se se suspeitar 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 perfusão (Semana 1, Dias 1 e 2), devem ser administrados anti-histamínicos, antipiréticos e glucocorticoides para reduzir o risco de RRP's (ver Tabela 4). Para as doses subsequentes, é necessário administrar anti-histamínicos e antipiréticos. 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*	Paracetamol/Acetaminofeno (650 a 1 000 mg)	Intravenosa	15 a 30 minutos
		Oral	30 a 60 minutos
Glucocorticoide‡	Dexametasona (10 mg) ou Metilprednisolona (40 mg) ou equivalente	Intravenosa	45 a 60 minutos

* Necessário em todas as doses.

‡ Necessário na dose inicial (Semana 1, Dias 1 e 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 na Tabela 5 abaixo. Devido à frequência de RRP's 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

Dose de 1 050 mg			
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	1 050 mg	85 ml/h	
Semanas subsequentes*	1 050 mg	125 ml/h	
Dose de 1 400 mg			
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>	1 050 mg	35 ml/h	50 ml/h
Semana 2	1 400 mg	65 ml/h	
Semana 3	1 400 mg	85 ml/h	
Semanas subsequentes*	1 400 mg	125 ml/h	

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

‡ Na ausência de RRP's, 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's. 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 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 (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).

Reações cutâneas e ungueais

Ocorreram erupções cutâneas (incluindo dermatite acneiforme), prurido e pele seca em doentes tratados com amivantamab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser instruídos para limitar a exposição solar durante e 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 a utilização de um creme emoliente sem álcool nas zonas secas. Se se desenvolverem reações cutâneas, devem ser administrados 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 encaminhados para um dermatologista. Deve reduzir-se a dose, interromper ou descontinuar permanentemente o tratamento com Rybrevant com base na gravidade (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).

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 EGFR e 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 que 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

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 6 resume as reações adversas medicamentosas que ocorreram em doentes que receberam amivantamab.

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 1 050 mg (para doentes com < 80 kg) ou 1 400 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, < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1 000, < 1/100); raros (≥ 1/10 000, < 1/1 000); muito raros (< 1/10 000); e desconhecido (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 6: Reações adversas em doentes a receber amivantamab

Classe de sistema de órgãos Reação adversa	Categoria de frequência	Qualquer Grau (%)	Grau 3-4 (%)
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Hipoalbuminemia ^a (ver secção 5.1)	Muito frequentes	31	2*
Apetite diminuído	frequentes	16	0,5*
Hipocalcemia		10	0,3*
Hipocalemia		9	2
Hipomagnesemia	Frequentes	8	0
Doenças do sistema nervoso			
Tonturas ^b	Muito frequentes	13	0,3*
Afeções oculares			
Perturbações visuais ^c	Frequentes	3	0
Crescimento das pestanas ^d		1	0
Outras afeções oculares ^e		6	0
Queratite	Pouco frequentes	0,5	0
Uveíte		0,3	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Doença pulmonar intersticial ^f	Frequentes	3	0,5*
Doenças gastrointestinais			
Diarreia	Muito frequentes	11	2*
Estomatite ^g		24	0,5*
Náuseas		23	0,5*
Obstipação		23	0
Vómitos		12	0,5*
Dor abdominal ^h	Frequentes	9	0,8*
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 ⁱ	Muito frequentes	76	3*
Toxicidade ungueal ^j		47	2*
Pele seca ^k		19	0
Prurido		18	0
Necrólise epidérmica tóxica	Pouco frequentes	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 ^l	Muito	26	0,8*
Fadiga ^m	frequentes	26	0,8*
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			
Reação relacionada com a perfusão	Muito frequentes	67	2

* Apenas acontecimentos de Grau 3

^a Hipoalbuminemia: redução da albumina no sangue, hipoalbuminemia

^b Tonturas: tonturas, tonturas de esforço, vertigens

^c Perturbações visuais: visão turva, acuidade visual diminuída, perturbações visuais

^d Crescimento das pestanas: crescimento das pestanas, tricomelia

^e Outras afeções oculares: blefarite, hiperemia conjuntival, irritação da córnea, olho seco, episclerite, afeção ocular, prurido ocular, conjuntivite não infecciosa, hiperemia ocular

^f Doença pulmonar intersticial: doença pulmonar intersticial, pneumonite

^g Estomatite: úlcera aftosa, queilite, glossite, ulceração labial, ulceração oral, inflamação das mucosas, estomatite

^h Dor abdominal: desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior, desconforto epigástrico, dor gastrointestinal

ⁱ Erupção cutânea: acne, dermatite, dermatite acneiforme, eritema, eritema multifórmico, foliculite, impetigo, síndrome de eritrodismestesia palmoplantar, erupção perineal, dermatite perioral, pústula, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção macular, erupção maculopapular, erupção papular, erupção pruriginosa, erupção pustular, erupção vesicular, exfoliação cutânea, lesão cutânea

^j Toxicidade ungueal: onicocriptose, infeção no leito ungueal, fissura na cutícula ungueal, afeções ungueais, estrias ungueais, onicoclasia, onicólise, paroníquia

^k Pele seca: pele seca, eczema, eczema asteatósico, fissura cutânea, xerodermia

^l Edema: edema ocular, edema da pálpebra, edema facial, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital, inchaço periorbital, inchaço periférico, inchaço facial

^m Fadiga: astenia, fadiga

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão

Reações relacionadas com a perfusão ocorreram em 67% dos doentes tratados com amivantamab. 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).

Doença pulmonar intersticial

Foram notificadas doença pulmonar intersticial ou reações adversas do tipo DPI com o uso de amivantamab, bem como com outros inibidores de EGFR. Foi notificada doença pulmonar intersticial ou pneumonite em 2,6% dos doentes. Foram excluídos do estudo clínico os doentes com historial médico de DPI, DPI induzida por medicamentos, pneumonite por radiação que exigiu tratamento com esteroides, ou qualquer evidência de DPI clinicamente ativa (ver secção 4.4).

Reações cutâneas e ungueais

Ocorreu erupção cutânea (incluindo dermatite acneiforme), prurido e pele seca em 76% dos doentes tratados com amivantamab. 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 (ver secção 4.4).

Afeções oculares

As afeções oculares, incluindo queratite (0,5%), ocorreram em 9% dos doentes tratados com amivantamab. Outras reações adversas notificadas incluíram o crescimento das pestanas, perturbações visuais e outras afeções oculares. Todos os acontecimentos foram de Grau 1-2 (ver secção 4.4).

Outras 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. Num estudo clínico de doentes com CPNPC localmente avançado ou metastático tratados com amivantamab, 3 (0,9%) dos 347 doentes avaliados deram positivo para anticorpos anti-amivantamab. 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 1 750 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 de inserção no Exão 20 do EGFR. 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). Depois disso, a concentração de albumina estabilizou durante o resto do tratamento com amivantamab.

Eficácia e segurança clínicas

CHRYSALIS 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 1 050 mg para doentes < 80 kg ou a 1 400 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 *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status* e 70% situaram-se no nível 1 da escala *ECOG Performance Status*; 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 7.

Tabela 7: 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).

Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A área sob a curva concentração-tempo ($AUC_{1\text{ semana}}$) de amivantamab aumenta proporcionalmente num intervalo de doses entre 350 a 1 750 mg.

Após a administração de Rybrevant na dose recomendada e programada, a média da concentração sérica máxima ($C_{\text{máx}}$) foi aproximadamente 2,9 vezes superior após a quinta dose, a seguir à dose semanal, em comparação com a primeira dose.

O estado estacionário de amivantamab foi atingido aproximadamente em 2 meses a cada período de dose de 2 semanas (à nona perfusão) a 1 050 mg, e a média da $AUC_{1\text{ semana}}$ no soro foi aproximadamente 2,4 vezes superior no estado estacionário em comparação com a primeira dose.

Distribuição

A média geométrica do volume total de distribuição (CV%), com base em estimativa dos parâmetros PK populacional, foi 5,37 (21%) a seguir à administração da dose recomendada de Rybrevant.

Eliminação

A depuração de amivantamab é mais elevada com doses menores (< 350 mg), mas linear dentro do intervalo de doses clínicas. A média geométrica (CV%) da depuração linear foi estimada em 225 (25%) ml/dia, com base em modelo de PK populacional. A média geométrica (CV%) da semivida terminal associada com a depuração linear, derivada com base na estimativa de PK populacional, foi 15,7 (26%) dias, a seguir à administração da dose recomendada de Rybrevant como monoterapia.

Populações especiais

Idosos

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de amivantamab com base na idade (32-87 anos).

Compromisso renal

Não foi observado qualquer efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética de amivantamab em doentes com compromisso renal ligeiro ($60 \leq$ depuração da creatinina [CrCl] < 90 ml/min) e moderado ($29 \leq$ CrCl < 60 ml/min). O efeito do compromisso renal grave ($15 \leq$ CrCl < 29 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 ULN e AST > ULN) ou (ULN < bilirrubina total \leq 1,5 x ULN)]. O efeito do compromisso hepático moderado (bilirrubina total 1,5 a 3 vezes ULN) e 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 de fecho de correr, 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 asséptica da seguinte forma:

Preparação

- Determinar a dose necessária (1 050 mg para doentes < 80 kg ou 1 400 mg para doentes \geq 80 kg) 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.
- 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, apirogénico 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.
- 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: 26 de setembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://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**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

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).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
De modo a confirmar a eficácia e segurança de amivantamab no tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado com mutações ativadoras de inserção no Exão 20 do EGFR, o TAIM deve apresentar os resultados do estudo 61186372NSC3001, um estudo de Fase 3 aberto, aleatorizado, comparando amivantamab em combinação com terapia com carboplatina-pemetrexedo <i>versus</i> carboplatina-pemetrexedo, em doentes com CPNPC avançado ou metastático com mutações ativadoras de inserção no Exão 20 do EGFR em contexto de primeira linha.	31/03/2024

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: ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), 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

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Rybrevant 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 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 espalhou para outras partes do corpo e passou por determinadas mudanças (mutações de inserção no Exão 20) num gene chamado “EGFR”.

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.

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 na veia.
- Dificuldade respiratória súbita, tosse ou febre que possa sugerir inflamação dos pulmões.
- Problemas de pele. Para reduzir o risco de problemas de pele, mantenha-se afastado do sol, use roupa protetora, aplique protetor solar, e utilize hidratantes regularmente na sua pele enquanto toma este medicamento. Terá de continuar a fazê-lo durante 2 meses depois de parar 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.

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:

- 1 050mg se pesar menos de 80 kg.
- 1 400 mg se o seu peso for igual ou superior 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, 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.
- 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).

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
- 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.

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 ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), 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: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική 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 hf.
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
Janssen_safety_slo@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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

medinfo@its.jnj.com

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

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

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

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

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

Preparação

- Determinar a dose necessária (1 050 mg ou 1 400 mg) 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.
- 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, apirogénico e de baixa ligação proteica de polieterosulfona (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.
- 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.