

EPKINLY[®]
(epcoritamabe)

ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.

SOLUÇÃO INJETÁVEL

5 MG/ML e 60 MG/ML

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

EPKINLY®
epcoritamabe

APRESENTAÇÕES:

EPKINLY® (epcoritamabe) solução para diluição injetável de 5 mg/mL em frasco-ampola

EPKINLY® (epcoritamabe) solução injetável de 60 mg/mL em frasco-ampola

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola de EPKINLY® (epcoritamabe) de 5 mg/mL contém:

epcoritamabe..... 5 mg

Excipientes* qsp 1 mL

*acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, sorbitol, polissorbato 80 e água para injetáveis.

O pH é de aproximadamente 5,5.

Atenção: Contém sorbitol

Cada frasco-ampola de EPKINLY® (epcoritamabe) de 60 mg/mL contém:

epcoritamabe 60 mg

Excipientes* qsp 1 mL

*acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, sorbitol, polissorbato 80 e água para injetáveis.

O pH é de aproximadamente 5,5.

Atenção: Contém sorbitol

AVISO: SÍNDROME DE LIBERAÇÃO DE CITOCINAS E SÍNDROME DE NEUROTOXICIDADE ASSOCIADA ÀS CÉLULAS EFETORAS IMUNOLÓGICAS Síndrome de liberação de citocinas (SLC), incluindo reações graves ou de ameaça de vida podem ocorrer em pacientes recebendo EPKINLY® (epcoritamabe). Iniciar o tratamento de acordo com o cronograma de administração escalonada de EPKINLY® (epcoritamabe) para reduzir a incidência e gravidade da SLC. Interrompa o EPKINLY® (epcoritamabe) até que a SLC se resolva ou descontinue permanentemente com base na gravidade. Síndrome de neurotoxicidade associada às células efectoras imunológicas (SNACI), incluindo reações com risco de vida e fatais, podem ocorrer com EPKINLY® (epcoritamabe). Monitore os pacientes quanto a sinais ou sintomas neurológicos de SNACI durante o tratamento. Interrompa o EPKINLY® (epcoritamabe) até que a SNACI se resolva ou descontinue permanentemente com base na gravidade.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Linfoma Difuso de Células B (LDGCB)

EPKINLY® (epcoritamabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivo ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica.

Esta indicação foi aprovada com base em resultados de eficácia de Fase II com desfecho primário Taxa de Resposta Global (ver item 2. Resultados de Eficácia). A manutenção da aprovação para esta indicação, depende da verificação e descrição do benefício clínico nos estudos confirmatórios.

Linfoma Folicular (LF)

EPKINLY® (epcoritamabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma folicular (LF) recidivo ou refratário:

- Em combinação com rituximabe e lenalidomida, após pelo menos um regime anterior contendo um anti-CD20 e quimioterapia, ou,
- Em monoterapia, após duas ou mais linhas de terapia sistêmica.

A indicação em monoterapia foi aprovada com base em resultados de eficácia de Fase II com desfecho primário Taxa de Resposta Global (ver item 2. Resultados de Eficácia). A manutenção da aprovação para esta indicação depende da verificação e descrição do benefício clínico nos estudos confirmatórios.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB)

A eficácia de EPKINLY® (epcoritamabe) foi avaliada em EPCORE NHL-1 (estudo GCT3013-01; NCT03625037), um estudo aberto, multicoorte, multicêntrico, de braço único em 157 pacientes com linfoma de grandes células B (LBCL) recidivo ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica. O estudo excluiu pacientes com envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC), transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico ou transplante de órgãos sólidos, doenças infecciosas ativas, qualquer paciente com comprometimento conhecido da imunidade de células T. Os pacientes receberam EPKINLY® (epcoritamabe) em monoterapia no cronograma de dose escalonada de duas etapas como injeção subcutânea de acordo com o seguinte cronograma no ciclo de 28 dias (ver em “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”):

- Ciclo 1: EPKINLY® (epcoritamabe) 0,16 mg no dia 1, 0,8 mg no dia 8, 48 mg nos dias 15 e 22
- Ciclos 2-3: EPKINLY® (epcoritamabe) 48 mg nos dias 1, 8, 15 e 22
- Ciclos 4-9: EPKINLY® (epcoritamabe) 48 mg nos dias 1 e 15
- Ciclos 10 e além: EPKINLY® (epcoritamabe) 48 mg no dia 1

Os pacientes continuaram a receber EPKINLY® (epcoritamabe) até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A população de eficácia incluiu 148 pacientes com LDGCB, não especificado de outra forma (NOS), incluindo LDGCB decorrente de linfoma indolente e linfoma de células B de alto grau. Dos 148 pacientes, a mediana de idade foi 65 anos (intervalo: 22 a 83), 62% eram do sexo masculino, 97% tinham *status* de desempenho ECOG de 0 ou 1 e 3% tinham *status* de desempenho ECOG de 2. Etnia foi relatada em 125 (84%) pacientes; desses pacientes, 61% eram brancos, 20% eram asiáticos e 0,7% eram nativos do Havaí ou de outras ilhas do Pacífico. Não houve pacientes negros, afro-americanos, hispânicos ou latinos tratados no estudo clínico, conforme relatado. O diagnóstico foi LDGCB NOS em 86%, incluindo 27% com

LDGCB transformado de linfoma indolente, e linfoma de células B de alto grau em 14%. O número mediano de terapias anteriores foi 3 (intervalo: 2 a 11), com 30% recebendo 2 terapias anteriores, 30% recebendo 3 terapias anteriores e 40% recebendo 4 ou mais terapias anteriores. Dezoito por cento tinham realizado TCTH autólogo anterior e 39% tinham realizado terapia prévia com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR). Oitenta e dois por cento dos pacientes apresentaram doença refratária à última terapia e 29% dos pacientes foram refratários à terapia com células CAR-T.

A eficácia foi estabelecida com base na taxa de resposta global (TRG) determinada pelos critérios de Lugano 2014, conforme avaliado pelo comitê de revisão independente (CRI) e na duração da resposta (DdR). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados de eficácia em EPCORE NHL-1 em pacientes com LDGCB e linfoma de células B de alto grau.

Desfecho ^a	EPKINLY [®] (epcoritamabe) (N=148)
TRG, n (%)	90 (61)
(IC de 95%)	(52,5, 68,7)
RC, n (%)	56 (38)
(IC de 95%)	(30,0, 46,2)
RP, n (%)	34 (23)
(IC de 95%)	(16,5, 30,6)
DdR	
Mediana (IC 95%), meses	15,6 (9,7, NA)
Estimativa em 9 meses ^b , % (IC de 95%)	63 (51,5, 72,4)
TRG = taxa de resposta global; IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; RP = resposta parcial; DdR = duração da resposta; NA = não alcançado.	
^a Determinado pelos critérios de Lugano (2014) conforme avaliado pelo comitê de revisão independente (IRC).	
^b Estimativa de Kaplan-Meier.	

O tempo mediano até a resposta foi 1,4 meses (intervalo: 1 a 8,4 meses). Entre os responsivos, o acompanhamento mediano para DdR foi 9,8 meses (intervalo: 0,0 a 17,3 meses).

A sobrevida global (SG) mediana para o paciente utilizando EPKINLY[®] (epcoritamabe) não foi atingida.

Qualidade de vida

Os principais desfechos relatados pelo paciente (PROs) foram capturados pelo FACT-Lym para avaliar o impacto do EPKINLY[®] (epcoritamabe) na qualidade de vida do paciente. O FACT-Lym é um questionário totalmente validado para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com linfoma. Consiste em um instrumento de qualidade de vida geral (FACT-G) e um módulo específico da condição, Lym. O FACT-G abrange 5 subescalas (bem-estar físico, bem-estar social/familiar, bem-estar emocional, bem-estar funcional e preocupações adicionais). O módulo Lym consiste em 15 declarações que os pacientes precisam endossar em uma escala de 5 pontos idêntica. O TOI (*Trial Outcome Index*, índice de resultados do estudo) é uma sub-pontuação que consiste no bem-estar físico, bem-estar funcional e subescalas de Lym (LymS). Seis perguntas do FACT-Lym para abordar seis sintomas principais do linfoma (dor corporal, febre, sudorese noturna, falta de energia, cansa facilmente e perda de peso), bem como FACT-LymS e FACT-TOI. Durante o tratamento, houve melhoras nos sintomas relatados pelo paciente em todos os seis principais sintomas de linfoma de C2D1 a C13D1. Melhoras constantes e consistentes na FACT-LymS e na FACT-TOI também foram observadas enquanto os pacientes estavam em tratamento.

As pontuações médias (desvio padrão) de C2D1 a C13D1 são as seguintes: Dor no corpo: 1,3 (1,25) a 0,4 (0,59); febre: 0,4 (0,83) a 0,0 (0,00); sudorese noturna: 0,5 (0,86) a 0,2 (0,41); falta de energia: 1,8 (1,13) a 0,6 (0,60); cansa facilmente: 1,8 (1,10) a 0,9 (0,64); perda de peso: 0,7 (0,92) a 0,1 (0,31).

As pontuações médias (desvio padrão) do FACT-LymS melhoraram de 42,2 (9,98) na avaliação inicial (C1D1, N = 140) para 51,1 (6,42) na C9D1 (N = 45), tempo final no tratamento medido. A alteração média (desvio padrão) nas pontuações do FACT-LymS em relação à avaliação inicial aumentou consistentemente de 3,3 (7,05) em C3D1 para 5,9 (7,58) em C9D1, o que excedeu a diferença mínima importante para a subescala.

As pontuações médias (desvio padrão) do FACT-TOI melhoraram de 79,5 (19,93) na avaliação inicial (C1D1, N = 140) para 94,0 (13,78) na C9D1 (N = 45), tempo final no tratamento medido. A magnitude da melhora foi refletida na alteração média (desvio padrão) nos escores TOI desde a avaliação inicial, variando de 4,2 (12,13) no C3D1 a 8,4 (15,17) no C9D1.

Linfoma Folicular (LF)

Linfoma folicular (FL) recidivante ou refratário (EPCORE FL-1)

A eficácia de EPKINLY® (epcoritamabe) em associação com rituximabe e lenalidomida foi avaliada no estudo EPCORE FL-1 (Estudo M20-638; NCT05409066), um estudo aberto, randomizado, multicêntrico e global que incluiu pacientes com linfoma folicular (LF) recidivo ou refratário após uma linha anterior de terapia. Os pacientes foram randomizados para receber EPKINLY® (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida ou rituximabe e lenalidomida isoladamente. O estudo excluiu pacientes com envolvimento conhecido do SNC (Sistema Nervoso Central) por linfoma, aloenxerto prévio, infecção ativa conhecida, imunidade de células T prejudicada conhecida, depuração de creatinina < 50 mL/min, alanina transaminase > 3 vezes o limite superior do normal e doença cardiovascular clinicamente significativa. Os pacientes receberam EPKINLY® (epcoritamabe) em ciclos de 28 dias por um total de 12 ciclos ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, o que ocorrer primeiro. O esquema de dosagem EPKINLY® (epcoritamabe) recomendado em 3 etapas foi:

- Ciclo 1: EPKINLY® (epcoritamabe) 0,16 mg no dia 1, 0,8 mg no dia 8, 3 mg no dia 15 e 48 mg no dia 22
- Ciclos 2-3: EPKINLY® (epcoritamabe) 48 mg nos dias 1, 8, 15 e 22
- Ciclos 4-12: EPKINLY® (epcoritamabe) 48 mg no Dia 1

Em ambos os braços de tratamento, o rituximabe foi administrado por via intravenosa na dose de 375 mg/m² nos dias 1, 8, 15 e 22 do ciclo 1, seguido de administração no dia 1 dos ciclos 2 a 5, enquanto a lenalidomida foi administrada por via oral na dose de 20 mg uma vez ao dia dos dias 1 a 21 por 12 ciclos. Os dados demográficos basais e as características basais relacionadas à doença mostradas na Tabela 2 são baseadas na população com intenção de tratar (ITT).

Tabela 2. Dados demográficos basais e características basais relacionadas à doença de pacientes com FL em EPCORE FL-1

Parâmetros	EPKINLY® (epcoritamabe) + Rituximabe e Lenalidomida (N=243)	Rituximabe e Lenalidomida (N=245)
Idade, anos		
Mediana (intervalo)	60 (30; 84)	63 (24; 89)
Distribuição de idade, n (%)		
<65 anos	155 (64)	139 (57)
65 a <75 anos	68 (28)	71 (29)
≥75 anos	20 (8)	35 (14)
Sexo, n (%)		
Homens	139 (57)	138 (56)
Etnia, n (%)		
Branco	168 (71)	184 (76)
Asiático	60 (25)	53 (22)

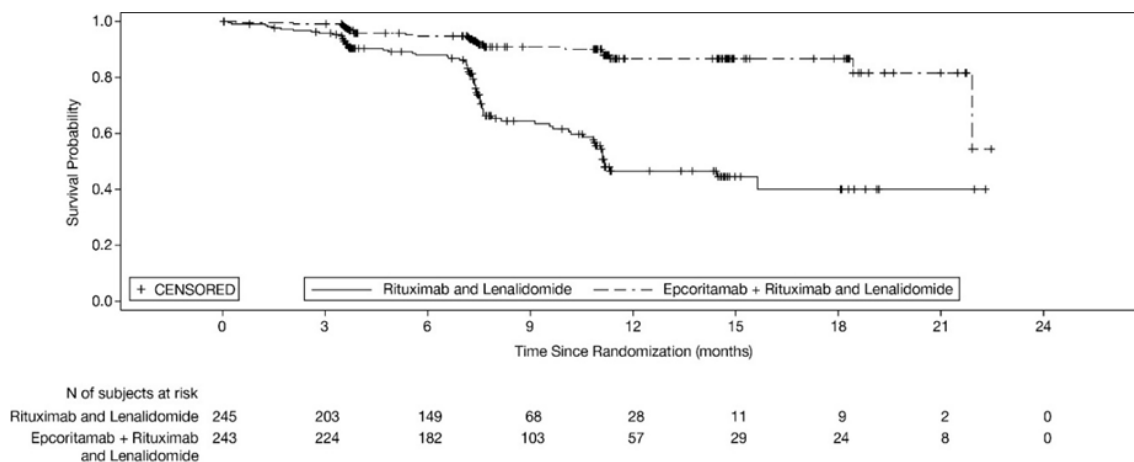
Negro ou afro-americano	6 (3)	2 (0,8)
Indígena americano ou nativo do Alasca	0	1 (0,4)
Múltipla	3 (1)	2 (0,8)
Ausente	6	3
Status de performance ECOG, n (%)		
0	167 (69)	169 (69)
1	71 (29)	68 (28)
2	5 (2)	7 (3)
Estágio Ann Arbor, n (%)		
II	37 (15)	44 (18)
III	74 (31)	68 (28)
IV	132 (54)	132 (54)
Doença volumosa^a, n (%)	68 (32)	68 (32)
Pontuação FLIPI no início do estudo, n (%)		
0-1	63 (26)	56 (23)
2	79 (33)	76 (31)
3-5	100 (41)	112 (46)
Número mediano de linhas de terapia anteriores (intervalo)	1 (1; 7)	1 (1; 6)
Número de linhas de terapia anteriores, n (%)		
1	145 (60)	142 (58)
2	58 (24)	60 (25)
≥3	40 (17)	42 (17)
TCTH anterior, n (%)	23 (10)	18 (7)
Refratário à última linha de terapia, n (%)	82 (34)	80 (33)
Refratário à terapia anti-CD20 e agente alquilante, n (%)	86 (35)	88 (36)
POD24, n (%)	105 (43)	89 (36)
ECOG = eastern cooperative oncology group; FLIPI = follicular lymphoma international prognostic index; TCTH = transplante de células-tronco hematopoiéticas ; POD24 = progressão da doenças dentro de 24 meses.		
^a Linfonodo > 6 cm.		

A eficácia foi estabelecida com base na sobrevida livre de progressão (SLP) e na taxa de resposta global (TRG) determinada pelos critérios de Lugano 2014, conforme avaliado pelo Comitê de Revisão Independente (CRI). Medidas adicionais de resultados de eficácia incluem resposta completa (RC) e duração da resposta (DdR). O EPCORE FL-1 demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SLP e TRG pela avaliação CRI para EPKINLY® (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida em comparação com rituximabe e lenalidomida isoladamente. Na população ITT, a duração mediana do acompanhamento do estudo em pacientes que foram randomizados para receber EPKINLY® (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida foi de 10,4 meses (intervalo: 0 a 27). A duração mediana do acompanhamento do estudo em doentes que foram randomizados para receber rituximabe e lenalidomida em monoterapia foi de 10,2 meses (intervalo: 0 a 25). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 3. Um gráfico de Kaplan-Meier da SLP é apresentado na Figura 1.

Tabela 3. Resultados de Eficácia no estudo EPCORE FL-1 em pacientes com FL

Desfechos ^a	EPKINLY® (epcoritamabe) + Rituximabe e Lenalidomida (N=243)	Rituximabe e Lenalidomida (N=245)
SLP^b		
Número de eventos, n (%)	23 (10)	75 (31)
Progressão da doença	19 (83)	63 (84)
Morte	4 (17)	12 (16)
Mediana (95% CI), meses	NA (21,9; NA)	11,2 (10,5; NA)
Razão de Risco ^c (95% IC)	0,21 (0,13; 0,33)	
Valor de P ^d	< 0,0001	
RC^b, n (%)	181 (75)	106 (43)
(95% IC)	(68,5; 79,8)	(37,0; 49,7)
Valor de P ^e	< 0,0001	
	(N=116)	(N=116)
TRG^f, n (%)	111 (96)	94 (81)
(95% IC)	(90,2; 98,6)	(72,7; 87,7)
Valor de P ^e	< 0,0001	
RC, n (%)	94 (81)	55 (47)
(95% IC)	(72,7; 87,7)	(38,1; 56,9)
RP, n (%)	17 (15)	39 (34)
DdR^f		
Mediana (95% IC), meses	NA (17,8; NA)	NA (7,4; NA)
Estimativa 8 meses ^g % (95% IC)	91,4 (84,0; 95,4)	59,9 (47,8; 70,0)
Estimativa 12 meses ^g % (95% IC)	91,4 (84,0; 95,4)	57,0 (44,2; 68,0)
DdRC^f		
Mediana (95% IC), meses	NA (17,8; NA)	NA (7,6; NA)
Estimativa 8 meses ^g % (95% IC)	95,0 (87,1; 98,1)	66,5 (48,3; 79,5)
Estimativa 12 meses ^g % (95% IC)	95,0 (87,1; 98,1)	62,3 (43,5; 76,4)
SLP = sobrevida livre de progressão; IC = intervalo de confiança; NA = não atingido; RC = resposta completa; TRG = taxa de resposta global; RP = resposta parcial; DdR = duração da resposta; DdRC = duração da resposta completa.		
^a Determinado pelos critérios de Lugano (2014), conforme avaliado pelo comitê de revisão independente (CRI).		
^b Com base na população com intenção de tratar.		
^c Razão de risco proporcional de Cox estratificada por histórico da doença e região.		
^d Valor de p de log-rank (unilateral) estratificado por histórico da doença e região.		
^e Valor de p (unilateral) é de um teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por histórico da doença e região.		
^f Com base nos primeiros 232 pacientes randomizados com pelo menos 12 meses de acompanhamento.		
^g Estimativa de Kaplan-Meier.		

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de SLP determinado pelos critérios de Lugano 2014 por avaliação do CRI (população ITT)



EPCORE NHL-1

A eficácia de EPKINLY® (epcoritamabe) foi avaliada no estudo EPCORE NHL-1 (Estudo GCT3013 01; NCT03625037), um estudo aberto, multicoorte, multicêntrico e de braço único que incluiu pacientes com linfoma folicular (LF) recidivo ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica. O estudo excluiu pacientes com envolvimento do SNC, TCTH alógeno ou transplante de órgão sólido, infecção ativa em curso, quaisquer pacientes com imunidade de células T prejudicada conhecida, depuração de creatinina < 45 mL/min, alanina aminotransferase > 3 vezes o limite superior do normal e uma fração de ejeção cardíaca < 45%. Os pacientes receberam monoterapia com EPKINLY® (epcoritamabe) seguindo um cronograma de escalonamento de dose em duas etapas:

- Ciclo 1: Dia 1 - 0,16 mg, Dia 8 - 0,8 mg, Dia 15 e Dia 22 - 48 mg;
- Ciclos 2-3: 48 mg semanais;
- Ciclos 4-9: 48 mg a cada duas semanas;
- Ciclos 10 e posteriores: 48 mg uma vez por mês).

Os pacientes continuaram a receber EPKINLY® (epcoritamabe) até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Entre os 127 pacientes com LF, a idade mediana foi de 65 anos (faixa: 39 a 84), 52% tinham 65 anos ou mais e 62% eram do sexo masculino. A etnia foi relatada em 85 (67%) pacientes; desses pacientes, 89% eram brancos e 8% eram asiáticos. Um total de 85% tinham doença em estágio III-IV, 25% tinham doença volumosa, 95% tinham um *status* de desempenho ECOG de 0 ou 1 e 6% tinham um *status* de desempenho ECOG de 2. O número mediano de terapias anteriores foi de 3 (faixa: 2 a 9), com 36% recebendo 2 linhas anteriores de terapia sistêmica, 32% recebendo 3 terapias anteriores e 32% recebendo 4 ou mais terapias anteriores.

Setenta e nove por cento dos pacientes eram refratários à terapia anterior com anticorpo monoclonal anti-CD20, 70% eram refratários à terapia com anticorpo monoclonal anti-CD20 e agentes alquilantes. A, 21% tinham terapia anterior com rituximabe mais lenalidomida, 19% receberam anteriormente transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo e 5% receberam terapia anterior com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR). Cinquenta e dois por cento dos pacientes apresentaram progressão da doença dentro de 24 meses da primeira terapia sistêmica.

A eficácia foi estabelecida com base na taxa de resposta global (TRG) determinada pelos critérios de Lugano 2014, conforme avaliado pelo Comitê de Revisão Independente (IRC) e na duração da resposta (DdR). O tempo mediano de acompanhamento para DdR foi de 14,8 meses. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4. Resultados de eficácia no estudo EPCORE NHL-1 em pacientes com LF.

Desfecho ^a	EPKINLY [®] (epcoritamabe) (N=127)
TRG, n (%)	104 (82)
(95% IC)	(74,1; 88,2)
RC, n (%)	76 (60)
(95% IC)	(50,8; 68,4)
RP, n (%)	28 (22)
(95% IC)	(15,2; 30,3)
DdR	
Mediana (95% IC), meses	NA (13,7; NA)
Estimativa de 12 meses ^b , % (95% IC)	68,4 (57,6; 77,0)
TRG = taxa de resposta global; IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; RP = resposta parcial; DdR = duração da resposta; NA = Não alcançado. ^a Determinado pelos critérios de Lugano (2014) conforme avaliado pelo comitê de revisão independente (IRC). ^b Estimativa de Kaplan-Meier	

O tempo mediano para a primeira resposta foi de 1,4 meses (intervalo: 1 a 3 meses).

Etapas de Otimização do Estudo GCT3013-01

Em uma coorte separada de otimização de dose no estudo EPCORE NHL-1, 86 pacientes receberam o esquema de dosagem recomendado em 3 etapas no ciclo 1 (ver em “9. REAÇÕES ADVERSAS”). A Etapa de otimização foi realizada com o objetivo principal de determinar se um regime alternativo de iniciação/dose intermediária poderia reduzir o risco de síndrome de liberação de citocinas (SLC). Para esse fim, o cronograma de escalonamento de doses em duas etapas utilizado no Estudo EPCORE NHL 1 (Ciclo 1: Dia 1- 0,16 mg, Dia 8 - 0,8 mg, Dia 15 e Dia 22 - 48 mg; Ciclos 2-3: 48 mg semanais; Ciclos 4-9: 48 mg a cada duas semanas; Ciclos 10 e posteriores: 48 mg uma vez por mês) foi alterado para receber mais uma etapa de escalonamento de doses da seguinte maneira (Ciclo 1: Dia 1- 0,16 mg, Dia 8 - 0,8 mg, Dia 15 - 3 mg e Dia 22 - 48 mg; Ciclos 2-3: 48 mg semanais; Ciclos 4-9: 48 mg a cada duas semanas; Ciclos 10 e posteriores: 48 mg uma vez por mês). A análise de eficácia foi realizada com o objetivo de avaliar se a adição de mais uma etapa no regime de indução do tratamento (3 passos ao invés de 2) poderia alterar a eficácia já determinada para o regime de 2 etapas na fase de expansão do estudo GCT3013-01. Conforme observado nos 86 indivíduos no conjunto de análise completo, os resultados de eficácia nessa coorte foram comparáveis aos resultados na população de eficácia. O regime de posologia com três etapas de escalonamento de dose foi o selecionado para a administração de EPKINLY para pacientes com Linfoma Folicular.

Referências Bibliográficas

Hutchings M, Mous R, Clausen MR, et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;398(10306):1157-1169. doi:10.1016/S0140-6736(21)00889-8

Lee, D. W., Santomasso, B. D., Locke, F. L., Ghobadi, A., Turtle, C. J., Brudno, J. N., Maus, M.V., Park, J. H., Mead, E., Pavletic, S., et al. (2019). ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 25, 625-638.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia clínica

Mecanismo de ação

EPKINLY[®] (epcoritamabe) é um anticorpo biespecífico IgG1 humanizado que se liga especificamente ao CD3 de células T e ao CD20 expresso na superfície de células de linfoma e células de linhagem B saudáveis. *In vitro*, EPKINLY[®] (epcoritamabe) ativou as células T, causou a liberação de citocinas pró-inflamatórias e induziu a lise das células B. EPKINLY[®] (epcoritamabe) é fabricado a partir de dois intermediários biológicos, produzidos em células de ovário de hamster chinês (CHO) utilizando tecnologia de DNA recombinante e tem um peso molecular aproximado de 149 quilodaltons.

A adição de lenalidomida, por meio de sua atividade imunomoduladora com ativação aumentada de células T e NK, resulta em potente citotoxicidade *in vitro*. Em estudos pré-clínicos, a combinação de epcoritamabe e rituximabe não causou interferência funcional e resultou em citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) mediada por células NK complementares e citotoxicidade mediada por células T.

Farmacodinâmica

Contagem de células B circulantes

As células B circulantes diminuíram até níveis indetectáveis (<10 células/microlitro) após a administração da dose recomendada aprovada de EPKINLY[®] (epcoritamabe) em pacientes que tinham células B detectáveis no início do tratamento até o dia 15 do ciclo 1 e a depleção foi sustentada enquanto os pacientes permaneceram em tratamento.

Concentrações de citocinas

As concentrações plasmáticas de citocinas (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α e IFN- γ) foram medidas. A elevação transitória de citocinas circulantes foi observada em níveis de dose de 0,04 mg e acima.

No estudo EPCORE NHL-1, após a administração de EPKINLY[®] (epcoritamabe) no cronograma de dose escalonada em duas etapas em pacientes com LGCB, os níveis de citocinas aumentaram em 24 horas após a primeira dose no Dia 1 do Ciclo 1, atingiram níveis máximos após a primeira dose de 48 mg no Dia 15 do Ciclo 1 e retornaram aos valores basais antes da próxima dose completa de 48 mg no Dia 22 do Ciclo 1.

No estudo EPCORE NHL-1, após a administração de EPKINLY[®] (epcoritamabe) no cronograma recomendado de escalonamento de dose em 3 etapas em pacientes com LF, os níveis medianos de IL-6 associados ao risco de SLC permaneceram consistentemente baixos após cada dose no Ciclo 1 e além, particularmente após a primeira dose completa, em comparação com pacientes que receberam o cronograma de escalonamento de dose em 2 etapas.

Farmacocinética

EPKINLY[®] (epcoritamabe) como agente único

Os parâmetros farmacocinéticos (PK) foram avaliados na dose recomendada e aprovada (48 mg) e são apresentados como média geométrica (CV%), a menos que especificado de outra forma.

A área sob a curva concentração pelo tempo (AUC) de EPKINLY[®] (epcoritamabe) aumentou mais do que proporcionalmente ao longo de um intervalo de dose completo de 1,5 a 60 mg (0,03125 a 1,25 vezes a dose recomendada aprovada).

A concentração máxima de EPKINLY[®] (epcoritamabe) (11,1 mcg/mL [41,5%]) é alcançada após a primeira dose do regime a cada duas semanas. As exposições PK são resumidas para a dose recomendada de EPKINLY[®] (epcoritamabe) na Tabela 5.

Tabela 5. Parâmetros de exposição de EPKINLY® (epcoritamabe) em indivíduos com LBCL recidivo ou refratário.

	C_{avg} (mcg/mL)¹	C_{max} (mcg/mL)¹	C_{trough} (mcg/mL)¹
Primeira dose completa de 48 mg	1,6 (72,4)	2,2 (70,0)	1,7 (74,0)
Fim da administração semanal (fim do ciclo 3)	9,9 (45,1)	10,8 (41,7)	8,4 (53,3)
Fim de administração a cada 2 semanas (fim do ciclo 9)	5,9 (49,3)	7,5 (41,1)	4,1 (73,9)
Estado estável ² na administração a cada 4 semanas	2,7 (69,5)	4,8 (51,6)	1,2 (130)
¹ Os valores são a média geométrica com CV% geométrico.			
² Os valores em estado estável são aproximados no ciclo 15 (semana 60).			

LF recidivo ou refratário

No EPCORE NHL 1 (Estudo GCT3013-01), os pacientes com LF receberam EPKINLY® (epcoritamabe) seguindo um esquema de escalonamento de dose em 2 etapas (ver em “**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**”) e, em uma parte separada de otimização de dose escalonada, o esquema de escalonamento de dose em 3 etapas recomendado (ver em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”). Não existem diferenças clinicamente significativas na farmacocinética entre os pacientes com LF que recebem o esquema de escalonamento de dose em 2 etapas e o esquema de escalonamento de dose em 3 etapas. No esquema recomendado de escalonamento de dose em 3 etapas, os parâmetros de exposição de EPKINLY® (epcoritamabe) foram consistentes com os parâmetros de exposição em pacientes com LGCB (ver Tabela 5).

Absorção: O T_{max} mediano (intervalo) de EPKINLY® (epcoritamabe) após a primeira dose completa e no fim das doses de tratamento do regime de administração semanal (fim do ciclo 3) foi 4 (0,3 a 7) dias e 2,3 (0,3 a 3,2) dias, respectivamente.

Distribuição: O volume total aparente de distribuição é 25,6 L (82%).

Eliminação: A meia-vida da dose completa de EPKINLY® (epcoritamabe) (48 mg) foi de aproximadamente 22 dias (58%) no fim do ciclo 3, com depuração total aparente de aproximadamente 0,53 L/dia (40%) após o fim do ciclo 3.

Metabolismo: Espera-se que EPKINLY® (epcoritamabe) seja metabolizado em pequenos peptídeos por vias catabólicas.

Populações especiais

Pediatria: A farmacocinética do EPKINLY® (epcoritamabe) em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

Não foram observados efeitos clinicamente importantes na farmacocinética do EPKINLY® (epcoritamabe) com base na idade (20 a 89 anos), sexo ou etnia (branca ou asiática), insuficiência renal leve a moderada (CLCr ≥30 mL/min a CLCr < 90 mL/min conforme estimado pela equação de Cockcroft-Gault) e insuficiência hepática leve (bilirrubina total ≤LSN e AST > LSN ou bilirrubina total 1 a 1,5 vezes LSN e qualquer AST) após contabilizar diferenças no peso corporal.

Os efeitos da insuficiência renal grave (CLCr 15 a <30 mL/min), doença renal terminal (CLCr <15 mL/min) ou insuficiência hepática moderada a severa (bilirrubina total >1,5 vezes ULN e qualquer AST) na farmacocinética de EPKINLY® (epcoritamabe) são desconhecidos.

Peso corporal

Em pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe), a concentração mediana do ciclo 1 foi 31% menor no grupo de maior peso corporal (PC) (85 a 172 kg) e 27% maior no grupo de menor PC (39 a 65 kg) em comparação para pacientes com PC de 65 a menos de 85 kg.

EPKINLY® (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida

Não houve diferenças clinicamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos quando EPKINLY® (epcoritamabe) foi administrado em combinação com rituximabe e lenalidomida em comparação com EPKINLY® (epcoritamabe) administrado em monoterapia.

Imunogenicidade

A incidência observada de anticorpos anti-medicação é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. As diferenças nos métodos de ensaio impedem comparações significativas da incidência de anticorpos anti-medicação (ADAs) no estudo descrito abaixo com a incidência de ADAs em outros estudos, incluindo aqueles de EPKINLY® (epcoritamabe).

Anticorpos anti-epcoritamabe se desenvolveram em 2,6% dos pacientes (4 de 156) com LGCB e 2,5% dos pacientes (3 de 120) com LF tratados com EPKINLY® (epcoritamabe) no estudo EPCORE NHL-1 (até 10 ciclos), (ver em “**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**”). usando um imuno ensaio de eletroquimioluminescência (ECLIA). Anticorpos anti-epcoritamabe desenvolvidos em 2,1% dos pacientes (5 de 240) com LF tratados com EPKINLY® (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida no Estudo EPCORE FL-1 (até 12 ciclos) (ver em “**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**”) usando um ECLIA. Devido à baixa ocorrência de anticorpos anti-medicação, o efeito destes anticorpos na PK, farmacodinâmica, segurança e eficácia de epcoritamabe é desconhecido.

4. CONTRAINDICAÇÕES

EPKINLY® (epcoritamabe) não possui contraindicações.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Síndrome de liberação de citocinas (SLC)

EPKINLY® (epcoritamabe) pode causar SLC, incluindo reações graves ou de ameaça à vida (ver em “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”).

Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB)

SLC ocorreu em 51% dos pacientes com LGCB que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) na dose escalonada em duas etapas recomendada no estudo clínico EPCORE NHL-1, com SLC grau 1 ocorrendo em 37%, grau 2 em 17% e grau 3 em 2,5% dos pacientes. SLC recorrente ocorreu em 16% dos pacientes. De todos os eventos de SLC, a maioria (92%) ocorreu durante o ciclo 1. No ciclo 1, 9% dos eventos de SLC ocorreram após a dose de 0,16 mg no dia 1 do ciclo 1, 16% após a dose de 0,8 mg no dia 8 do ciclo 1, 61% após a dose de 48 mg no dia 15 do ciclo 1, e 6% após a dose de 48 mg no dia 22 do ciclo 1.

O tempo mediano até o início de SLC da dose mais recente de EPKINLY® (epcoritamabe) administrada em todas as doses foi 24 horas (intervalo: 0 a 10 dias). O tempo mediano até o início após a primeira dose completa de 48 mg foi 21 horas (intervalo: 0 a 7 dias). SLC foi resolvida em 98% dos pacientes e a duração mediana dos eventos de SLC foi 2 dias (intervalo: 1 a 27 dias). Pacientes com LDGCB devem ser hospitalizados por 24 horas após a administração da primeira dose completa de 48 mg.

Linfoma Folicular (LF) Recidivo ou Refratário

A SLC ocorreu em 24% (32/131) dos pacientes com LF recebendo EPKINLY® (epcoritamabe) no esquema posológico recomendado de 3 etapas em combinação com rituximabe e lenalidomida no estudo EPCORE FL-1, com SLC de grau 1 ocorrendo em 19% e grau 2 em 5% dos pacientes. A SLC recorrente ocorreu em 10% dos pacientes. De todos os eventos de SLC, a maioria (88%) ocorreu durante o Ciclo 1. No Ciclo 1, a

SLC ocorreu em 5% dos pacientes após a dose de 0,16 mg no Dia 1 do Ciclo 1, 3,8% dos pacientes após a dose de 0,8 mg no Dia 8 do Ciclo 1, 2,3% dos pacientes após a dose de 3 mg no Dia 15 do Ciclo 1 e 18% dos pacientes após a dose de 48 mg no Dia 22 do Ciclo 1. O tempo mediano até o início da SLC da dose mais recente de EPKINLY® (epcoritamabe) administrada em todas as doses foi de 78 horas (intervalo: 0,2 a 12 dias). O tempo mediano de início após a primeira dose completa de 48 mg foi de 41 horas (intervalo: 0,3 a 12 dias). A SLC foi resolvida em 100% dos pacientes e a duração mediana dos eventos de SLC foi de 2 dias (intervalo: 0,1 a 26 dias).

A SLC ocorreu em 49% (42/86) dos pacientes com LF recebendo EPKINLY® (epcoritamabe) no esquema posológico recomendado de 3 etapas no estudo EPCORE NHL-1, com SLC de grau 1 ocorrendo em 45% e grau 2 em 9% dos pacientes. A SLC recorrente ocorreu em 23% dos pacientes. De todos os eventos de SLC, a maioria (88%) ocorreu durante o Ciclo 1. No Ciclo 1, 14% dos eventos de SLC ocorreram após a dose de 0,16 mg no Dia 1 do Ciclo 1, 7% após a dose de 0,8 mg no Dia 8 do Ciclo 1, 17% após a dose de 3 mg no Dia 15 do Ciclo 1 e 49% após a dose de 48 mg no Dia 22 do Ciclo 1. O tempo mediano até o início da SLC da dose mais recente de EPKINLY® (epcoritamabe) administrada em todas as doses foi de 59 horas (intervalo: 0,1 a 7 dias). O tempo mediano de início após a primeira dose completa de 48 mg foi de 61 horas (intervalo: 0,1 a 7 dias). A SLC foi resolvida em 100% dos pacientes e a duração mediana dos eventos de SLC foi de 2 dias (intervalo: 1 a 14 dias).

Em pacientes com LGCB e LF que apresentaram SLC, os sinais e sintomas incluíram pirexia, hipotensão, hipóxia, dispneia, calafrios e taquicardia. As reações adversas neurológicas concomitantes associadas à SLC ocorreram em 2,5% dos pacientes com LGCB e 4,7% dos pacientes com LF recebendo EPKINLY® (epcoritamabe) no estudo EPCORE NHL-1. Reações adversas neurológicas concomitantes associadas à SLC ocorreram em 1,5% dos pacientes com FL que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida no EPCORE FL-1. Em pacientes com LGCB, as reações adversas neurológicas concomitantes incluíram dor de cabeça, estado de confusão, tremores, tontura e ataxia. Em pacientes com FL as reações adversas neurológicas concomitantes incluíram dor de cabeça e tontura.

Inicie o tratamento de acordo com o cronograma de administração escalonada de EPKINLY® (epcoritamabe). Administre medicações pré-tratamento para reduzir o risco de SLC e monitore os pacientes quanto à possível SLC após EPKINLY® (epcoritamabe) de acordo. (ver em **“8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”**). Aos primeiros sinais ou sintomas de SLC, avalie imediatamente os pacientes para hospitalização, trate de acordo com as diretrizes práticas atuais e administre cuidados de suporte conforme apropriado. Suspenda ou descontinue EPKINLY® (epcoritamabe) com base na severidade da SLC (ver em **“8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”**).

Os pacientes que apresentam SLC (ou outras reações adversas que prejudicam a consciência) devem ser avaliados e aconselhados a não dirigir, e a abster-se de operar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas até a resolução.

Casos de Linfohistiocitose hemofagocítica (LHF), incluindo casos fatais, foram relatados em pacientes recebendo EPKINLY® (epcoritamabe). LHF deve ser considerada quando a apresentação da síndrome de liberação de citocinas (SLC) for atípica ou não responsiva e/ou quando manifestações clínicas de LHF, como febre prolongada, citopenias, hiperferritinemia, coagulopatia e enzimas hepáticas elevadas, estiverem presentes. Se LHF for suspeita, interrompa o EPKINLY® (epcoritamabe) e inicie o tratamento para LHF de acordo com as diretrizes práticas atuais.

Síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunológicas (SNACI)

EPKINLY® (epcoritamabe) pode causar síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunológicas (SNACI) de ameaça à vida e fatal (ver em **“9. REAÇÕES ADVERSAS”**).

Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB)

SNACI ocorreu em 6% (10/157) dos pacientes com LGCB que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) no cronograma de dose escalonada em duas etapas recomendado no estudo clínico, com SNACI grau 1 em 4,5% e SNACI grau 2 em 1,3% dos pacientes. Houve uma (0,6%) ocorrência de SNACI fatal. Dos 10 eventos de SNACI, 9 ocorreram no ciclo 1 de tratamento com EPKINLY® (epcoritamabe), com tempo mediano até o início de SNACI de 16,5 dias (intervalo: 8 a 141 dias) desde o início do tratamento. Com relação à administração mais recente de EPKINLY® (epcoritamabe), o tempo mediano até o início de SNACI foi 3 dias (intervalo: 1 a 13 dias). A duração mediana de SNACI foi 4 dias (intervalo: 0 a 8 dias), com resolução de SNACI em 90% dos pacientes com cuidados de suporte.

Linfoma Folicular (LF) Recidivo ou Refratário

A SNACI ocorreu em 0,8% (1/131) dos pacientes com LF que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) no esquema posológico recomendado de escalonamento em 3 etapas em combinação com rituximabe e lenalidomida no EPCORE FL-1, com um único evento relatado como Grau 1. O evento ocorreu após a dose de 48 mg no Dia 22 do Ciclo 1 e, posteriormente, foi resolvido no paciente.

SNACI ocorreu em 6% (8/127) dos pacientes com LF recebendo EPKINLY® (epcoritamabe) após escalonamento de dose em 2 etapas no estudo EPCORE NHL-1, com SNACI de Grau 1 em 3,9% e SNACI de Grau 2 em 2,4% dos pacientes. O tempo mediano para o início da SNACI foi de 21,5 dias (intervalo: 14-66 dias) desde o início do tratamento. Em relação à administração mais recente de EPKINLY® (epcoritamabe), o tempo mediano para o início da SNACI foi de 3 dias (intervalo: 0,4 a 7 dias). A duração mediana da SNACI foi de 2 dias (intervalo: 1-7 dias) com resolução da SNACI em 100% dos pacientes. SNACI não foi observado em pacientes com LF recebendo EPKINLY® (epcoritamabe) no cronograma escalonado de dose em 3 etapas recomendado no estudo EPCORE NHL-1.

Para pacientes com LDGCB ou LF, as manifestações clínicas da SNACI incluíram, mas não se limitaram a, estado confusional, letargia, tremor, disgrafia, afasia e estado de mal epiléptico não convulsivo. O início da SNACI pode ocorrer simultaneamente com a SLC, após a resolução da SLC ou na ausência da SLC. Monitore os pacientes quanto à potencial SNACI após EPKINLY® (epcoritamabe). Aos primeiros sinais ou sintomas de SNACI, avalie imediatamente o paciente e forneça terapia de suporte com base na severidade. Suspenda ou descontinue EPKINLY® (epcoritamabe) de acordo com as recomendações e considere tratamento adicional de acordo com as diretrizes práticas atuais (ver em “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Os pacientes que apresentam sinais ou sintomas de SNACI ou quaisquer outras reações adversas que prejudicam a cognição ou a consciência devem ser avaliados, incluindo uma potencial avaliação neurológica, e os pacientes em risco elevado devem ser aconselhados a não dirigir e a se abster de operar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas até a resolução.

Infecções

EPKINLY® (epcoritamabe) pode causar infecções graves e fatais (ver em “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Infecções graves, incluindo infecções oportunistas, foram relatadas em 15% dos pacientes com LGCB que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) no cronograma de dose escalonada recomendado e foram mais comumente relacionados a sepse (4,5%) e pneumonia (3,2%). Infecções fatais ocorreram em 1,3% dos pacientes e incluíram, COVID-19 (1,3%).

Infecções graves, incluindo infecções oportunistas, foram relatadas em 28% dos pacientes com LF que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida no EPCORE FL-1 e foram mais comumente causadas por pneumonia (8%), COVID-19 (4,1%) e pneumonia por COVID-19 (3,3%).

Infecções graves, incluindo infecções oportunistas, foram relatadas em 40% dos pacientes com LF que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) seguindo o esquema de escalonamento de dose em 2 etapas no

estudo EPCORE NHL-1, sendo as mais comuns COVID-19 (20%), pneumonia (13%) e infecções, infecção do trato urinário (3%). Infecções fatais ocorreram em 6% dos pacientes e incluíram COVID-19 (5%), pneumonia (0,8%) e sepse (0,8%). O estudo EPCORE NHL-1 ocorreu durante o pico da pandemia de COVID-19, resultando em um aumento na ocorrência de eventos de COVID-19, pneumonia e infecção do trato respiratório superior.

Monitore os pacientes quanto aos sinais e sintomas de infecção antes e durante o tratamento com EPKINLY® (epcoritamabe) e trate apropriadamente. Evite a administração de EPKINLY® (epcoritamabe) em pacientes com infecções ativas. Forneça profilaxia para *Pneumonia por Pneumocystis jirovecii* (PJP) antes do início do tratamento com EPKINLY® (epcoritamabe); considere iniciar profilaxia contra herpesvírus antes do início de EPKINLY® (epcoritamabe) (ver em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

Suspenda ou considere a descontinuação permanente de EPKINLY® (epcoritamabe) com base na severidade (ver em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), incluindo casos fatais, ocorreu em pacientes tratados com EPKINLY® (epcoritamabe). Em uma população mais ampla de ensaios clínicos, a LMP foi relatada em 0,4% (11/3072) dos pacientes, incluindo no cenário de tratamento de primeira linha. Dos 11 casos de LMP, seis resultaram em desfechos fatais e um estava não resolvido no momento do óbito. Se sintomas neurológicos sugestivos de LMP ocorrerem durante a terapia com EPKINLY® (epcoritamabe), o tratamento com EPKINLY® (epcoritamabe) deve ser interrompido e medidas diagnósticas apropriadas devem ser iniciadas. Descontinue o EPKINLY® (epcoritamabe) se a LMP for confirmada.

Citopenias

EPKINLY® (epcoritamabe) pode causar citopenias graves ou severas, incluindo neutropenia, anemia e trombocitopenia (ver em “**9. REAÇÕES ADVERSAS**”).

Entre os pacientes com LGCB que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) conforme o esquema de escalonamento de dose em 2 etapas recomendado no estudo EPCORE NHL-1, ocorreram neutropenia de Grau 3 ou 4 em 32%, diminuição da hemoglobina em 12% e diminuição das plaquetas em 12% dos pacientes. Neutropenia febril ocorreu em 2,5%.

Em pacientes com LF que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida no estudo EPCORE FL-1, ocorreu diminuição de neutrófilos de grau 3 ou 4 em 67%, diminuição da hemoglobina em 7% e diminuição de plaquetas em 10% dos pacientes. A neutropenia febril ocorreu em 6%.

Entre os pacientes com LF que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) seguindo o esquema de escalonamento de dose em 3 etapas no estudo EPCORE NHL-1, ocorreram neutropenia de Grau 3 ou 4 em 30%, diminuição da hemoglobina em 10% e diminuição das plaquetas em 8% dos pacientes. Neutropenia febril ocorreu em 3,1%.

Monitore os hemogramas completos durante o tratamento. Com base na severidade das citopenias, suspenda temporariamente ou descontinue permanentemente EPKINLY® (epcoritamabe) (ver em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”). Considere a administração profilática de fator estimulante de colônia de granulócitos, conforme aplicável.

Toxicidade embriofetal: Com base em seu mecanismo de ação, EPKINLY® (epcoritamabe) pode causar dano fetal quando administrado a gestantes. Avise as gestantes sobre o possível risco para o feto. Aconselhe as mulheres férteis sobre o uso de métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com EPKINLY® (epcoritamabe) e por 4 meses após a última dose.

Carcinogenicidade, mutagenicidade e alterações na fertilidade: Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade e de mutagenicidade com o EPKINLY[®] (epcoritamabe).

Não foram realizados estudos dedicados para avaliar os efeitos de EPKINLY[®] (epcoritamabe) na fertilidade.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: Não foram realizados estudos formais sobre o efeito de EPKINLY[®] (epcoritamabe) na capacidade de dirigir e operar máquinas. Devido ao potencial de SNACI, os pacientes devem ser aconselhados a ter cuidado ao dirigir (ou evitar, se sintomáticos) e usar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas.

Uso na gravidez: Com base em seu mecanismo de ação, o EPKINLY[®] (epcoritamabe) pode causar dano fetal quando administrado a gestantes. Não há dados sobre o uso de EPKINLY[®] (epcoritamabe) em mulheres grávidas. Estudos de reprodução animal não foram realizados com EPKINLY[®] (epcoritamabe). Epcoritamabe causa ativação de células T e liberação de citocinas; a ativação imunológica pode comprometer a manutenção da gravidez. Além disso, com base na expressão de CD20 em células B e no achado de depleção de células B em animais não prenhes, EPKINLY[®] (epcoritamabe) pode causar linfocitopenia de células B em lactentes expostas ao EPKINLY[®] (epcoritamabe) *in utero*. Sabe-se que a imunoglobulina humana G (IgG) atravessa a placenta; portanto, EPKINLY[®] (epcoritamabe) tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Aconselhe as mulheres sobre os possíveis riscos para o feto.

Verifique a possibilidade de gravidez em mulheres em idade fértil antes de iniciar o tratamento com EPKINLY[®] (epcoritamabe).

As mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com EPKINLY[®] (epcoritamabe) e por, pelo menos, 4 meses após a última dose.

Categoria de risco: C

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

Uso na lactação: Não se sabe se EPKINLY[®] (epcoritamabe) é excretado no leite humano ou seu efeito na criança amamentada ou na produção de leite. Contudo, IgGs estão presentes no leite e a exposição neonatal ao EPKINLY[®] (epcoritamabe) pode ocorrer por transferência materna levando a reações adversas graves em uma criança amamentada. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com EPKINLY[®] (epcoritamabe) e por, pelo menos, 4 meses após a última dose.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Contém sorbitol (edulcorante).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos clínicos avaliando o potencial de interação medicamentosa com EPKINLY[®] (epcoritamabe).

Para determinados substratos CYP, mudanças mínimas na concentração podem levar a reações adversas graves. Monitore a toxicidade ou as concentrações de medicamentos de tais substratos CYP quando coadministrados com EPKINLY[®] (epcoritamabe).

EPKINLY[®] (epcoritamabe) causa liberação de citocinas que pode suprimir a atividade das enzimas CYP, resultando em aumento da exposição de substratos CYP. É mais provável que o aumento da exposição de

substratos CYP ocorra após a primeira dose de EPKINLY® (epcoritamabe) e até 14 dias após a primeira dose de 48 mg, e durante e após SLC (ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

EPKINLY® (epcoritamabe) deve ser mantido em sua embalagem original, armazenar em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Proteger da luz. Não congelar. Não agitar.

EPKINLY® (epcoritamabe) solução para diluição injetável e solução injetável tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Cuidados de armazenamento após o preparo

Após preparo, use imediatamente a solução de EPKINLY® (epcoritamabe). Se não usada imediatamente, armazenar em geladeira (de 2 °C a 8 °C) por até 24 horas ou em temperatura ambiente (de 20 °C a 25 °C) por até 12 horas. O tempo total de armazenamento desde o início da preparação não deve exceder 24 horas. Proteger da luz solar direta. Deixe a solução de EPKINLY® (epcoritamabe) equilibrar à temperatura ambiente por não mais de 1 hora antes da administração. Descarte a solução de EPKINLY® (epcoritamabe) não utilizada por além do tempo de armazenamento permitido.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

A solução para diluição injetável de 5 mg/mL de EPKINLY® (epcoritamabe) é incolor a ligeiramente amarelo, límpido a ligeiramente opalescente e praticamente livre de partículas visíveis.

A solução injetável de 60 mg/mL de EPKINLY® (epcoritamabe) é incolor a ligeiramente amarela, límpida a ligeiramente opalescente e praticamente livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

EPKINLY® (epcoritamabe) destina-se a ser administrado somente por injeção subcutânea (SC). EPKINLY® (epcoritamabe) deve ser administrado por um profissional de saúde habilitado com suporte médico adequado para controlar reações adversas graves como síndrome de liberação de citocinas (SLC) e síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes (SNACI) (ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Administre EPKINLY® (epcoritamabe) de acordo com o cronograma de escalonamento de dose aplicável para reduzir a incidência e severidade de SLC.

Devido ao risco de SLC e SNACI, monitore todos os pacientes quanto a sinais e sintomas e maneje de acordo com as diretrizes práticas atuais.

Os pacientes com LDGCB devem ser hospitalizados por 24 horas após a administração da dose do dia 15 do ciclo 1 de 48 mg (ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Dose recomendada

EPKINLY® (epcoritamabe) como agente único

Administre EPKINLY® (epcoritamabe) em ciclos de 28 dias até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Tabela 6. Cronograma de dosagem escalonada em duas etapas de EPKINLY® (epcoritamabe) para pacientes com LDGCB.

Indicação	Ciclo de tratamento ^a	Dia do tratamento	Dose de EPKINLY® (epcoritamabe)	
Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB)	Ciclo 1	1	Dose inicial 1	0,16 mg
		8	Dose intermediária 2	0,8 mg
		15	Primeira dose completa	48 mg
		22	48 mg	
	Ciclos 2 e 3	1, 8, 15 e 22	48 mg	
	Ciclos 4 a 9	1 e 15	48 mg	
	Ciclo 10 em diante	1	48 mg	

^a Ciclo = 28 dias.

Tabela 7. Cronograma de dosagem escalonada em três etapas de EPKINLY® (epcoritamabe) para pacientes com LF.

Indicação	Ciclo de tratamento ^a	Dia do tratamento	Dose de EPKINLY® (epcoritamabe)	
Linfoma Folicular (LF)	Ciclo 1	1	Dose inicial 1	0,16 mg
		8	Dose intermediária 2	0,8 mg
		15	Dose intermediária 3	3 mg
		22	Primeira dose completa	48 mg
	Ciclos 2 e 3	1, 8, 15 e 22	48 mg	
	Ciclos 4 a 9	1 e 15	48 mg	
	Ciclo 10 em diante	1	48 mg	

^a Ciclo = 28 dias.

0,16 mg é uma dose inicial, 0,8 mg é uma dose intermediária, 3 mg é a segunda dose intermediária e 48 mg é uma dose completa

EPKINLY® (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida:

Administre EPKINLY® (epcoritamabe) em ciclos de 28 dias por um total de 12 ciclos ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, o que ocorrer primeiro.

Tabela 8. Cronograma de dosagem escalonada em 3 etapas de EPKINLY® (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida para pacientes com LF

Indicação	Ciclo de tratamento ^a	Dia do tratamento	Dose de EPKINLY [®] (epcoritamabe)		Terapia em combinação
Linfoma Folicular (LF)	Ciclo 1	1	Dose inicial 1	0.16 mg	Rituximabe 375 mg/m ² IV QW no Ciclo 1 (nos dias 1, 8, 15 e 22) e Q4W nos ciclos 2-5 (no dia 1) e lenalidomida 20 mg por via oral uma vez ao dia (do Dia 1 ao Dia 21) nos ciclos 1-12
		8	Dose intermediária 2	0.8 mg	
		15	Dosa intermediária 3	3 mg	
		22	Primeira dose completa	48 mg	
	Ciclos 2 e 3	1, 8, 15, e 22	48 mg		
	Ciclos 4 a 12	1	48 mg		

^a Ciclo = 28 dias

IV = intravenoso; QW = toda semana; Q4W = a cada 4 semanas

Para obter informações adicionais, consulte as bulas dos produtos de rituximabe e lenalidomida.

Dose perdida ou atrasada

No caso de atraso de uma dose de EPKINLY[®] (epcoritamabe), reinicie a terapia com base nas recomendações da Tabela 9 para pacientes com LDGCB e Tabela 10 para pacientes com LF.

Tabela 9. Recomendações para reinício da terapia com EPKINLY[®] (epcoritamabe) após atraso na dose para pacientes com LDGCB.

Última dose administrada	Tempo desde a última dose administrada	Ação para a(s) próxima(s) dose(s) ^a
0,16 mg no Dia 1 do Ciclo 1	Mais de 8 dias	Repita o cronograma do Ciclo 1 começando com a dose inicial 1 (0,16 mg). Após a repetição do cronograma do Ciclo 1 retome o cronograma de tratamento planejado.
0,8 mg no Dia 8 do Ciclo 1	14 dias ou menos	Administre 48 mg e depois retome o cronograma de tratamento planejado
	Mais de 14 dias	Repita o cronograma do Ciclo 1 começando com a dose inicial 1 (0,16 mg). Após a repetição do cronograma do Ciclo 1, retome o cronograma de tratamento planejado.
48 mg do Dia 15 do Ciclo 1 em diante	6 semanas ou menos	Administre 48 mg e depois retome o cronograma de tratamento planejado
	Mais de 6 semanas	Repita o cronograma do Ciclo 1 começando com a dose inicial 1 (0,16 mg). Após a repetição do cronograma do Ciclo 1, retome o cronograma de tratamento planejado
^a Administre a medicação pré-tratamento antes da dose de EPKINLY [®] (epcoritamabe) e monitore os pacientes de acordo.		

Tabela 10. Recomendações para reinício da terapia com EPKINLY[®] (epcoritamabe) após atraso na dose para pacientes com LF.

Última dose administrada	Tempo desde a última dose administrada	Ação para a(s) próxima(s) dose(s) ^a
0,16 mg no Dia 1 do Ciclo 1	Mais de 8 dias	Repita o cronograma do Ciclo 1 começando com a dose inicial 1 (0,16 mg). Após a repetição do cronograma do Ciclo 1, retome o cronograma de tratamento planejado.
0,8 mg no Dia 8 do Ciclo 1	Mais de 8 dias	Repita o cronograma do Ciclo 1 começando com a dose inicial 1 (0,16 mg). Após a repetição do cronograma do Ciclo 1, retome o cronograma de tratamento planejado.
3 mg no Dia 15 do Ciclo 1	14 dias ou menos	Administre 48 mg e depois retome o esquema de tratamento planejado.
	Mais de 14 dias	Repita o cronograma do Ciclo 1 começando com a primeira dose escalonada 1 (0,16 mg). Após a repetição do cronograma do Ciclo 1, retome o cronograma de tratamento planejado.
	6 semanas ou menos	Administre 48 mg e depois retome o esquema de tratamento planejado.

Última dose administrada	Tempo desde a última dose administrada	Ação para a(s) próxima(s) dose(s) ^a
48 mg no Dia 22 do Ciclo 1 em diante	Mais de 6 semanas	Repita o cronograma do Ciclo 1 começando com a dose inicial 1 (0,16 mg). Após a repetição do cronograma do Ciclo 1, retome o cronograma de tratamento planejado.
^a Administre a medicação pré-tratamento antes da dose de EPKINLY [®] (epcoritamabe) e monitore os pacientes de acordo.		

Pré-medicações e profilaxia

EPKINLY[®] (epcoritamabe) deve ser administrado a pacientes adequadamente hidratados.

Pré-medique antes de cada dose no Ciclo 1 conforme os detalhes sobre pré-medicação recomendada para reduzir o risco de Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) mostrados na Tabela 11.

Tabela 11. Pré-medicações de EPKINLY[®] (epcoritamabe).

Ciclo	Paciente que necessita de pré-medicação	Pré-medicação*	Administração
Ciclo 1	Todos os pacientes	Dexametasona (15 mg por via oral ou intravenosa) ou Prednisolona (100 mg administrada por via oral ou intravenosa) ou equivalente	30 a 120 minutos antes de cada administração semanal de EPKINLY [®] (epcoritamabe) e por três dias consecutivos após cada administração semanal de EPKINLY [®] (epcoritamabe) no Ciclo 1
		Difenidramina (50 mg administrado por via oral ou intravenosa) ou equivalente Paracetamol (650 a 1.000 mg administrado por via oral)	30 a 120 minutos antes da administração de EPKINLY [®] (epcoritamabe)
Ciclo 2 em diante	Pacientes que apresentaram SLC de Grau 2 ou 3 ^a com a dose anterior	Dexametasona (15 mg por via oral ou intravenosa) ou Prednisolona (100 mg administrada por via oral ou IV) ou equivalente	30 a 120 minutos antes da próxima administração de EPKINLY [®] (epcoritamabe) após um evento SLC de grau 2 ou 3 ^a e por três dias consecutivos após a próxima administração de EPKINLY [®] (epcoritamabe) até que EPKINLY [®] (epcoritamabe) seja administrado sem SLC subsequente de Grau 2 ou superior

*Em regimes combinados, a pré-medicação para agentes combinados pode servir como pré-medicação para EPKINLY[®] (epcoritamabe), a critério do médico, desde que as doses administradas sejam pelo menos equivalentes.

^a Os pacientes terão que interromper permanentemente a administração de EPKINLY[®] (epcoritamabe) após um evento SLC de Grau 4.

Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJP): Forneça profilaxia para PJP antes do início do tratamento com EPKINLY[®] (epcoritamabe).

Herpesvírus: Considere iniciar profilaxia contra herpesvírus antes do início de EPKINLY[®] (epcoritamabe) para prevenção da reativação do herpes zoster.

Monitore os pacientes quanto a uma potencial SLC e síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunológicas (SNACI) após administrações de EPKINLY[®] (epcoritamabe) durante o Ciclo 1 e em ciclos subsequentes, conforme necessário, a critério do médico.

Após a administração da primeira dose completa, é recomendável que os pacientes com LDGCB permaneçam hospitalizados para que possa avaliar e gerenciar uma potencial SLC e/ou SNACI por pelo menos 24 horas. Aconselhe os pacientes sobre os sinais e sintomas associados à SLC e à SNACI e a procurar atendimento médico imediato caso sinais ou sintomas ocorram a qualquer momento (ver em **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Modificações de dosagem e tratamento de reações adversas

Consulte as Tabelas 12 e 13 para as ações recomendadas para reações adversas de SLC e SNACI, respectivamente. Consulte a Tabela 14 para as ações recomendadas para outras reações adversas após a administração de EPKINLY[®] (epcoritamabe).

Síndrome de liberação de citocinas (SLC)

Pacientes tratados com EPKINLY[®] (epcoritamabe) podem desenvolver SLC.

Avaliar e tratar outras causas de febre, hipóxia e hipotensão. Se houver suspeita de SLC, gerencie de acordo com as recomendações na Tabela 12. Os pacientes que tiverem SLC devem ser monitorados com mais frequência durante as próximas administrações agendadas de EPKINLY[®] (epcoritamabe).

Tabela 12. Guia de avaliação e gerenciamento da SLC.

Grau ¹	Terapia recomendada	Modificação da dose de EPKINLY [®] (epcoritamabe)
Grau 1 Febre (temperatura $\geq$ 38 °C) ^b sem hipotensão ou hipóxia	Terapia anticitocina Considere a terapia com anticitocina em certos casos, por exemplo: idade avançada, alta carga tumoral, células tumorais circulantes, febre refratária a antipiréticos. O tocilizumabe 8 mg/kg intravenoso por 1 hora (não deve exceder 800 mg por dose). Repita o tocilizumabe após pelo menos 8 horas, conforme necessário. Máximo de 2 doses em um período de 24 horas. No caso de SNACI simultânea, escolha uma alternativa ao tocilizumabe (por exemplo, siltuximabe, anacinra). Consulte a Tabela 13 . Corticosteroides: Em caso de SNACI concomitante, recomenda-se o início de corticosteroides. Considere	- Suspenda o EPKINLY[®] (epcoritamabe) até a resolução do evento SLC. - Certifique-se de que os sintomas de SLC foram resolvidos antes da próxima dose de EPKINLY[®] (epcoritamabe)^c.

Grau ¹	Terapia recomendada	Modificação da dose de EPKINLY [®] (epcoritamabe)
	dexametasona 10 a 20 mg por dia (ou equivalente).	
Grau 2^a Febre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) ^b E Hipotensão não exigindo vasopressores. E/OU Hipóxia exigindo baixo fluxo (≤ 6 L/minuto) na cânula nasal ou blow-by	Terapia anticitocina Tocilizumabe 8 mg/kg intravenoso por 1 hora (não deve exceder 800 mg por dose). Repita o tocilizumabe após pelo menos 8 horas, conforme necessário. Máximo de 2 doses em um período de 24 horas. Se a SLC for refratária à terapia inicial com anticitocina, inicie/aumente a dose de terapia com corticosteroides e considere a terapia alternativa com anticitocina. No caso de SNACI simultânea, escolha uma alternativa ao tocilizumabe (por exemplo, siltuximabe, anacinra). Consulte a Tabela 13. Corticosteroides: Em caso de SNACI concomitante, recomenda-se o início de corticosteroides. Considere dexametasona 10 a 20 mg por dia (ou equivalente).	• Suspenda o EPKINLY[®] (epcoritamabe) até a resolução do evento SLC. • Certifique-se de que os sintomas de SLC foram resolvidos antes da próxima dose de EPKINLY[®] (epcoritamabe)^c. • Administre pré-medicação^d antes da próxima dose de EPKINLY[®] (epcoritamabe). • Para a próxima dose de EPKINLY[®] (epcoritamabe), monitore com mais frequência e considere hospitalização.
Grau 3^a Febre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) ^b E Hipotensão exigindo 1 vasopressor com ou sem vasopressina. E/OU Hipóxia que requer cânula nasal de alto fluxo (> 6 L/minuto), máscara facial, máscara sem respiro ou máscara venturi	Terapia anticitocina Tocilizumabe 8 mg/kg intravenoso por 1 hora (não deve exceder 800 mg por dose). Repita o tocilizumabe após pelo menos 8 horas, conforme necessário. Máximo de 2 doses em um período de 24 horas. Se a SLC for refratária à terapia inicial com anticitocina, inicie/aumente a dose de terapia com corticosteroides e considere a terapia alternativa com anticitocina. No caso de SNACI simultânea, escolha uma alternativa ao tocilizumabe (por exemplo, siltuximabe, anacinra). Consulte a Tabela 13. Corticosteroides:	• Suspenda o EPKINLY[®] (epcoritamabe) até a resolução do evento SLC. • Certifique-se de que os sintomas de SLC foram resolvidos antes da próxima dose de EPKINLY[®] (epcoritamabe)^c. • Administre pré-medicação^d antes da próxima dose de EPKINLY[®] (epcoritamabe). • Hospitalize para a próxima dose de EPKINLY[®] (epcoritamabe).

Grau ¹	Terapia recomendada	Modificação da dose de EPKINLY® (epcoritamabe)
	Dexametasona (por exemplo, 10 a 20 mg intravenoso a cada 6 horas). Se não houver resposta, inicie 1.000 mg/dia de metilprednisolona.	SLC grau 3 recorrente: • Descontinue permanentemente EPKINLY® (epcoritamabe). • Trate SLC de acordo com as diretrizes práticas atuais e forneça terapia de suporte, que pode incluir cuidados intensivos.
Grau 4 Febre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$)^b E Hipotensão exigindo ≥ 2 vasopressores (excluindo vasopressina) E/OU Hipóxia exigindo ventilação por pressão positiva (por exemplo CPAP, BiPAP, intubação e ventilação mecânica)	Terapia anticitocina Tocilizumabe 8 mg/kg intravenoso por 1 hora (não deve exceder 800 mg por dose). Repita o tocilizumabe após pelo menos 8 horas, conforme necessário. Máximo de 2 doses em um período de 24 horas. Se a SLC for refratária à terapia inicial com anticitocina, inicie/aumente a dose de terapia com corticosteroides e considere a terapia alternativa com anticitocina. No caso de SNACI simultâneo, escolha uma alternativa ao tocilizumabe (por exemplo, siltuximabe, anacinra). Consulte a Tabela 13. Corticosteroides Dexametasona (por exemplo, 10 a 20 mg intravenoso a cada 6 horas). Se não houver resposta, inicie 1.000 mg/dia de metilprednisolona.	• Interromper permanentemente o EPKINLY® (epcoritamabe). • Trate a SLC de acordo com as diretrizes práticas atuais e forneça terapia de suporte, que pode incluir cuidados intensivos.

¹ SLC avaliado de acordo com os critérios de consenso da ASTCT (Lee *et al.*, 2019)

^a Se a SLC de Grau 2 ou 3 ocorrer com a segunda dose completa ou além, administre profilaxia a cada dose subsequente até que a dose de EPKINLY® (epcoritamabe) seja administrada sem SLC subsequente (de qualquer grau).

^b A pré-medicação pode mascarar a febre; portanto, se a apresentação clínica for consistente com SLC, siga estas diretrizes de tratamento.

^c Consulte a Tabela 9 para informações sobre o reinício de EPKINLY[®] (epcoritamabe) após atrasos da dose.

^d No caso de ocorrência de SLC grau 2 ou 3 com a segunda dose completa (48 mg) ou além, administre pré-medicações para SLC com cada dose subsequente até que uma dose de EPKINLY[®] (epcoritamabe) seja administrada sem SLC grau 2 ou superior subsequente. Consulte a Tabela 11 para informações adicionais sobre pré-medicação.

^e Oxigênio de baixo fluxo definido como oxigênio fornecido em <6 L/minuto; oxigênio de alto fluxo definido como oxigênio fornecido em ≥6 L/minuto.

Síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunológicas (SNACI)

Monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas da SNACI. Ao primeiro sinal de SNACI, suspenda EPKINLY[®] (epcoritamabe) e considere a avaliação neurológica. Descartar outras causas de sintomas neurológicos. Se houver suspeita de SNACI, gerencie de acordo com as recomendações na Tabela 13.

Tabela 13. Guia de avaliação e gerenciamento da SNACI.

Grau^a	Sintomas apresentados^b	Terapia recomendada	Modificação da dose de EPKINLY[®] (epcoritamabe)
Grau 1	Pontuação ICE 7-9 ^c , Ou depressão do nível de consciência ^d : desperta espontaneamente.	Dexametasona, 10 mg intravenoso a cada 12 horas até resolução da SNACI. Monitore os sintomas neurológicos e considere consulta com neurologista e outros especialistas para avaliação e tratamento adicionais. Considere medicamentos anticonvulsivos não sedativos (por exemplo, levetiracetam) até a resolução da SNACI. Terapia anticitocina Sem SLC simultânea: terapia anticitocina não recomendada. SLC simultânea: recomenda-se terapia anticitocina. Escolha uma alternativa ao tocilizumabe (por exemplo, siltuximabe, anacinra), se possível. • Considere anacinra com uma dose diária de 100 mg subcutânea ou 200 mg subcutânea (100 mg a cada 12 horas), dependendo da gravidade da neurotoxicidade e de outras toxicidades concomitantes. A anacinra deve ser administrada até a resolução da neurotoxicidade e outras toxicidades concomitantes que também poderiam se beneficiar deste tratamento. • Considere siltuximabe, 11 mg/kg IV por 1 hora, apenas uma vez.	Suspenda o EPKINLY [®] (epcoritamabe) até a resolução do evento.

Grau ^a	Sintomas apresentados ^b	Terapia recomendada	Modificação da dose de EPKINLY [®] (epcoritamabe)
Grau 2	Pontuação ICE 3-6 ^c , Ou depressão do nível de consciência ^d : desperta ao som de vozes.	Dexametasona a 10 a 20 mg intravenosa a cada 12 horas até resolução da SNACI. Considere medicamentos anticonvulsivos não sedativos (por exemplo, levetiracetam) até a resolução da SNACI. Terapia anticitocina Sem SLC simultânea: terapia anticitocina não recomendada. SLC simultânea: recomenda-se terapia anticitocina. Escolha uma alternativa ao tocilizumabe (por exemplo, siltuximabe, anacinra), se possível. • Considere anacinra com uma dose diária de 100 mg subcutânea ou 200 mg subcutânea (100 mg a cada 12 horas), dependendo da gravidade da neurotoxicidade e de outras toxicidades concomitantes. A anacinra deve ser administrada até a resolução da neurotoxicidade e outras toxicidades concomitantes que também poderiam se beneficiar deste tratamento. • Considere siltuximabe, 11 mg/kg intravenoso por 1 hora, apenas uma vez.	Suspenda o EPKINLY [®] (epcoritamabe) até a resolução do evento.
Grau 3	Pontuação ICE 0-2^c, Ou depressão do nível de consciência^d: desperta apenas com estímulo tátil, Ou convulsões^d: • Qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada, que se resolva rapidamente, ou • Crises não convulsivas no eletroencefalograma (EEG) que se resolva com intervenção,	Dexametasona 10 a 20 mg intravenoso a cada 6 horas até resolução da SNACI. Se não houver resposta, inicie 1.000 mg/dia de metilprednisolona. Considere medicamentos anticonvulsivos não sedativos (por exemplo, levetiracetam) até a resolução da SNACI. Terapia anticitocina Sem SLC simultânea: terapia anticitocina não recomendada. SLC simultânea: recomenda-se terapia anticitocina. Escolha uma alternativa ao tocilizumabe (por exemplo, siltuximabe, anacinra), se possível. • Considere anacinra com uma dose diária de 100 mg subcutânea ou 200 mg subcutânea (100 mg a cada	Primeiro episódio: atrase o EPKINLY[®] (epcoritamabe) até a resolução completa do evento. Segundo episódio: interromper permanentemente EPKINLY[®] (epcoritamabe).

Grau ^a	Sintomas apresentados ^b	Terapia recomendada	Modificação da dose de EPKINLY [®] (epcoritamabe)
	Ou aumento da pressão intracraniana: edema focal/local em neuroimagem. ^d	12 horas), dependendo da gravidade da neurotoxicidade e de outras toxicidades concomitantes. A anacinra deve ser administrada até a resolução da neurotoxicidade e outras toxicidades concomitantes que também poderiam se beneficiar deste tratamento. • Considere siltuximabe, 11 mg/kg IV por 1 hora, apenas uma vez.	
Grau 4	Pontuação ICE 0 ^c , Ou depressão do nível de consciência ^d : • O paciente não consegue despertar ou requer estímulos táteis vigorosos ou repetitivos para despertar, ou • Estupor ou coma Ou convulsões ^d : • Convulsão prolongada de ameaça à vida (>5 minutos), ou • Convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem retorno à linha de base entre elas, Ou achados motores ^d : • Fraqueza motora focal profunda, como hemiparesia ou paraparesia, Ou aumento da pressão intracraniana/edema cerebral, ^d com sinais/sintomas como: • Edema cerebral difuso em neuroimagem, ou	Dexametasona 10 a 20 mg intravenoso a cada 6 horas até resolução da SNACI. Se não houver resposta, inicie 1.000 mg/dia de metilprednisolona. Considere medicamentos anticonvulsivos não sedativos (por exemplo, levetiracetam) até a resolução da SNACI. Terapia anticitocina Sem SLC simultânea: terapia anticitocina não recomendada. SLC simultânea: recomenda-se terapia anticitocina. Escolha uma alternativa ao tocilizumabe (por exemplo, siltuximabe, anacinra), se possível. • Considere anacinra com uma dose diária de 100 mg subcutânea ou 200 mg subcutânea (100 mg a cada 12 horas), dependendo da gravidade da neurotoxicidade e de outras toxicidades concomitantes. A anacinra deve ser administrada até a resolução da neurotoxicidade e outras toxicidades concomitantes que também poderiam se beneficiar deste tratamento. • Considere siltuximabe, 11 mg/kg intravenoso por 1 hora, apenas uma vez.	Interromper permanentemente o EPKINLY [®] (epcoritamabe).

Grau ^a	Sintomas apresentados ^b	Terapia recomendada	Modificação da dose de EPKINLY [®] (epcoritamabe)
	• Postura descerebrada ou descorticada, ou • Paralisia do nervo craniano VI, ou • Papiledema, ou • Tríade de Cushing.		

^a A SNACI foi classificada de acordo com a classificação de consenso ASTCT SNACI (Lee *et al.*, 2019).

^b O tratamento é determinado pelo evento mais severo não atribuível a qualquer outra causa.

^c Se for possível despertar o paciente e este for capaz de realizar a Avaliação de Encefalopatia Associada a Células Efetoras Imunes (ICE), avalie: orientação (orientado quanto ao ano, mês, cidade, hospital = 4 pontos); nomeação (nomeia 3 objetos, por exemplo, aponta para o relógio, caneta, botão = 3 pontos); seguimento de comandos (por exemplo, “mostre-me 2 dedos” ou “feche os olhos e coloque a língua para fora” = 1 ponto); escrita (capacidade de escrever uma frase padrão = 1 ponto); e atenção (contagem regressiva de 100 a cada dez = 1 ponto). Se não for possível despertar o paciente e este for incapaz de realizar a Avaliação de ICE (SNACI grau 4) = 0 pontos.

^d Não atribuível a qualquer outra causa.

Tabela 14: Modificações da dose recomendada para outras reações adversas.

Reação adversa ¹	Severidade ¹	Ação
Infecções (ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)	Graus 1-4	• Suspenda EPKINLY[®] (epcoritamabe) em pacientes com infecção ativa, até a resolução da infecção.² • Para grau 4, considere a descontinuação permanente de EPKINLY[®] (epcoritamabe).
Neutropenia (ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)	Contagem absoluta de neutrófilos inferior a 0,5 x 10 ⁹ /L	• Suspenda EPKINLY[®] (epcoritamabe) até que a contagem absoluta de neutrófilos seja de 0,5 x 10⁹/L ou mais.²
Trombocitopenia (ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)	Contagem de plaquetas inferior a 50 x 10 ⁹ /L	• Suspenda EPKINLY[®] (epcoritamabe) até que a contagem de plaquetas seja de 50 x 10⁹/L ou mais.²
Outras reações adversas (ver em “9. REAÇÕES ADVERSAS”)	Grau 3 ou superior	• Suspenda EPKINLY[®] (epcoritamabe) até resolução da toxicidade até grau 1 ou basal.²
¹ Com base nos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do <i>National Cancer Institute</i> (NCI CTCAE), versão 5.0. ² Consulte a Tabela 9 para recomendações sobre o reinício de EPKINLY [®] (epcoritamabe) após atrasos da dose (ver em “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”)		

Preparo e Administração

Preparo da dose diluída de EPKINLY[®] (epcoritamabe) usando o método de frascos

Leia toda esta seção cuidadosamente antes da preparação de EPKINLY[®] (epcoritamabe). Determinadas doses de EPKINLY[®] (epcoritamabe) precisam de diluição antes da administração. Siga as instruções de preparação fornecidas abaixo, pois a preparação inadequada pode levar à dose inadequada. Esta seção descreve a preparação de EPKINLY[®] (epcoritamabe) diluído usando o método de frasco estéril vazio.

EPKINLY[®] (epcoritamabe) deve ser preparado e administrado por um profissional de saúde como injeção subcutânea (SC). Recomenda-se utilizar uma agulha estéril de calibre de 27G ½” ou menor.

Cada frasco de EPKINLY[®] (epcoritamabe) destina-se apenas a dose única. A administração de EPKINLY[®] (epcoritamabe) ocorre ao longo de ciclos de 28 dias, seguindo o esquema de dosagem na Tabela 5, utilizando doses iniciais (0,16 mg), intermediárias (0,8 mg) e completas (48 mg).

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a material particulado e alteração da cor antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.

Use técnica asséptica para preparar EPKINLY[®] (epcoritamabe). A filtração da solução diluída não é necessária.

Instruções de preparação para a dose de 0,16 mg (2 diluições necessárias) – método de frasco estéril vazio

Use seringa, frasco-ampola e agulha de tamanhos adequados para cada etapa de transferência.

1. Prepare o frasco-ampola de EPKINLY [®] (epcoritamabe)
a) Retire um frasco-ampola de EPKINLY[®] (epcoritamabe) 5 mg/mL da geladeira. b) Deixe o frasco-ampola atingir a temperatura ambiente por não mais de 1 hora. c) Gire suavemente o frasco-ampola de EPKINLY[®] (epcoritamabe). NÃO inverta, submeta a vórtex ou agite vigorosamente o frasco-ampola
2. Realize a primeira diluição
a) Rotule um frasco-ampola vazio de tamanho apropriado como “Diluição A”. b) Transfira 0,8 mL de EPKINLY[®] (epcoritamabe) para o frasco-ampola Diluição A. c) Transfira 4,2 mL de cloreto de sódio 0,9% injetável, USP para o frasco-ampola Diluição A. A solução inicialmente diluída contém 0,8 mg/mL de EPKINLY[®] (epcoritamabe). d) Gire suavemente o frasco-ampola Diluição A por 30-45 segundos.
3. Realize a segunda diluição
a) Rotule um frasco-ampola vazio de tamanho apropriado como “Diluição B”. b) Transfira 2 mL de solução do frasco-ampola Diluição A para o frasco-ampola Diluição B. O frasco-ampola Diluição A não é mais necessário. c) Transfira 8 mL de cloreto de sódio 0,9% injetável, USP para o frasco-ampola Diluição B para chegar a uma concentração final de 0,16 mg/mL. d) Gire suavemente o frasco-ampola Diluição B por 30-45 segundos.
4. Retire a dose
a) Retire 1 mL de EPKINLY[®] (epcoritamabe) diluído do frasco-ampola Diluição B com uma seringa.
5. Rotule a seringa

- | |
|---|
| a) Rotule a seringa com a potência da dose (0,16 mg) e a hora do dia. |
|---|

Descarte o frasco-ampola contendo qualquer porção não utilizada de EPKINLY® (epcoritamabe).

Instruções de preparação para a dose de 0,8 mg (1 diluição necessária) – método de frasco estéril vazio

Use seringa, frasco-ampola e agulha de tamanhos adequados para cada etapa de transferência.

- | |
|---|
| 1. Prepare o frasco-ampola de EPKINLY® (epcoritamabe)
a) Retire um frasco-ampola de EPKINLY® (epcoritamabe) 5 mg/mL da geladeira.
b) Deixe o frasco-ampola atingir a temperatura ambiente por não mais de 1 hora.
c) Gire suavemente o frasco-ampola de EPKINLY® (epcoritamabe).
NÃO inverta, submeta a vórtex ou agite vigorosamente o frasco-ampola. |
| 2. Realize a diluição
a) Rotule um frasco-ampola vazio de tamanho apropriado como “ Diluição A ”.
b) Transfira 0,8 mL de EPKINLY® (epcoritamabe) para o frasco-ampola Diluição A .
c) Transfira 4,2 mL de cloreto de sódio 0,9% injetável, USP para o frasco-ampola Diluição A para chegar a uma concentração final de 0,8 mg/mL.
d) Gire suavemente o frasco-ampola Diluição A por 30-45 segundos. |
| 3. Retire a dose
a) Retire 1 mL de EPKINLY® (epcoritamabe) diluído do frasco-ampola Diluição A com uma seringa. |
| 4. Rotule a seringa
a) Rotule a seringa com a potência da dose (0,8 mg) e a hora do dia. |

Descarte o frasco-ampola contendo qualquer porção não utilizada de EPKINLY® (epcoritamabe).

Preparo da dose diluída de EPKINLY® (epcoritamabe) usando o método de seringas

Leia toda esta seção cuidadosamente antes da preparação de EPKINLY® (epcoritamabe). Determinadas doses de EPKINLY® (epcoritamabe) precisam de diluição antes da administração. Siga as instruções de preparação fornecidas abaixo, pois a preparação inadequada pode levar à dose inadequada. Esta seção descreve a preparação de EPKINLY® (epcoritamabe) diluído usando o método de seringa estéril vazia.

EPKINLY® (epcoritamabe) deve ser preparado e administrado por um profissional de saúde como injeção subcutânea (SC). Cada frasco de EPKINLY® (epcoritamabe) destina-se apenas a dose única. A administração de EPKINLY® (epcoritamabe) ocorre ao longo de ciclos de 28 dias, seguindo o esquema de dosagem na Tabela 5, utilizando doses iniciais (0,16 mg), intermediárias (0,8 mg) e completas (48 mg).

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a material particulado e alteração da cor antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.

Use técnica asséptica para preparar EPKINLY® (epcoritamabe). A filtração da solução diluída não é necessária.

Instruções de preparação para a dose de 0,16 mg (2 diluições necessárias) – método de seringa estéril

Use seringa e agulha de tamanhos adequados para cada etapa de transferência.

1. Prepare o frasco para injetáveis EPKINLY® (epcoritamabe). a) Retire um frasco-ampola de 4 mg/0,8 ml EPKINLY® (epcoritamabe) da geladeira b) Deixe o frasco-ampola atingir a temperatura ambiente por não mais de 1 hora. c) Gire suavemente o frasco-ampola de EPKINLY® (epcoritamabe). NÃO inverta, submeta a vórtex ou agite vigorosamente o frasco-ampola.
2. Realize a primeira diluição a) Rotule uma seringa de tamanho apropriado como "Diluição A". b) Retire 4,2 mL de injeção de cloreto de sódio a 0,9% na seringa de Diluição A. Inclua aproximadamente 0,2 mL de ar na seringa c) Em uma nova seringa rotulada como "Seringa 1", retire 0,8 mL de EPKINLY® (epcoritamabe). d) Conecte as duas seringas e empurre os 0,8 mL de EPKINLY® (epcoritamabe) para a seringa de Diluição A. A solução inicialmente diluída contém 0,8 mg/mL de EPKINLY® (epcoritamabe). e) Misture suavemente invertendo as seringas conectadas 180 graus 5 vezes. f) Desconecte as seringas e descarte a Seringa 1.
3. Realize a segunda diluição a) Rotule uma seringa de tamanho apropriado como "Diluição B". b) Retire 8 mL de injeção de cloreto de sódio a 0,9% na seringa de Diluição B. Inclua aproximadamente 0,2 mL de ar na seringa. c) Rotule outra seringa de tamanho apropriado com a "Seringa 2". d) Conecte a Seringa 2 à seringa de Diluição A e transfira 2 mL de solução para a Seringa 2. A seringa de Diluição A não é mais necessária. e) Conecte a Seringa 2 à seringa de Diluição B e empurre os 2 mL de solução para dentro da seringa de Diluição B para fazer a concentração final de 0,16 mg/mL. f) Misture suavemente invertendo as seringas conectadas 180 graus 5 vezes. g) Desconecte as seringas e descarte a Seringa 2.
4. Retire a dose a) Conecte e transfira 1 mL do EPKINLY® (epcoritamabe) diluído da seringa de Diluição B para uma nova seringa. A seringa de Diluição B não é mais necessária.
5. Rotule a seringa a) Rotule a seringa com a concentração da dose (0,16 mg) e a hora do dia.

Descarte o frasco-ampola contendo qualquer porção não utilizada de EPKINLY® (epcoritamabe).

Instruções de preparação para a dose de 0,8 mg (1 diluição necessária) – método de seringa estéril

Use seringa e agulha de tamanhos adequados para cada etapa de transferência.

1. Prepare o frasco para injetáveis EPKINLY® (epcoritamabe). a) Retire um frasco-ampola de 4 mg/0,8 ml EPKINLY® (epcoritamabe) da geladeira b) Deixe o frasco-ampola atingir a temperatura ambiente por não mais de 1 hora. c) Gire suavemente o frasco-ampola de EPKINLY® (epcoritamabe). NÃO inverta, submeta a vórtex ou agite vigorosamente o frasco-ampola.
2. Realize a diluição a) Rotule uma seringa de tamanho apropriado como "Diluição A". b) Retire 4,2 mL de injeção de cloreto de sódio a 0,9% na seringa de Diluição A. Inclua aproximadamente 0,2 mL de ar na seringa

c) Em uma nova seringa rotulada como "Seringa 1", retire 0,8 mL de EPKINLY® (epcoritamabe). d) Conecte as duas seringas e empurre os 0,8 mL de EPKINLY® (epcoritamabe) para a seringa de Diluição A. Para fazer a concentração final de 0,8 mg/mL. e) Misture suavemente invertendo as seringas conectadas 180 graus 5 vezes. f) Desconecte as seringas e descarte a Seringa 1.
3. Retire a dose a) Conecte uma nova seringa na seringa de Diluição A e transfira 1mL do EPKINLY® (epcoritamabe) diluído na nova seringa. A seringa de Diluição A não é mais necessária.
6. Rotule a seringa a) Rotule a seringa com a concentração da dose (0,8 mg) e a hora do dia.

Descarte o frasco-ampola contendo qualquer porção não utilizada de EPKINLY® (epcoritamabe).

Instruções de preparação da segunda dose intermediária de 3 mg (não é necessário diluição)

A segunda dose intermediária de 3 mg de EPKINLY® (epcoritamabe) é necessária apenas para pacientes com FL (ver em "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR").

1. Prepare o frasco-ampola de EPKINLY® (epcoritamabe) a) Retire um frasco-ampola de EPKINLY® (epcoritamabe) 5 mg/mL da geladeira. b) Deixe o frasco-ampola atingir a temperatura ambiente por não mais de 1 hora. c) Gire suavemente o frasco-ampola de EPKINLY® (epcoritamabe). NÃO inverta, submeta a vórtex ou agite vigorosamente o frasco-ampola.
2. Retire a dose a) Retire 0,6 ml de EPKINLY® (epcoritamabe) com uma seringa
3. Rotule a seringa a) Rotule a seringa com a potência da dose (3 mg) e a hora do dia.

Descarte o frasco-ampola contendo qualquer porção não utilizada de EPKINLY® (epcoritamabe).

Instruções de preparação para a dose de 48 mg (não é necessária diluição)

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a material particulado e alteração da cor antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.

Use técnica asséptica para preparar EPKINLY® (epcoritamabe).

EPKINLY® (epcoritamabe) 60 mg/mL frasco-ampola é fornecido como solução pronta para uso que não necessita de diluição antes da administração.

1. Prepare o frasco-ampola de EPKINLY® (epcoritamabe) a) Retire um frasco-ampola de EPKINLY 60 mg/ mL da geladeira. b) Deixe o frasco-ampola atingir a temperatura ambiente por não mais de 1 hora.
--

c) Gire suavemente o frasco-ampola de EPKINLY[®] (epcoritamabe). NÃO inverta, submeta a vórtex ou agite vigorosamente o frasco-ampola.
2. Retire a dose a) Retire 0,8 mL de EPKINLY[®] (epcoritamabe) com uma seringa.
3. Rotule a seringa a) Rotule a seringa com a potência da dose (48 mg) e a hora do dia.

Descarte o frasco-ampola contendo qualquer porção não utilizada de EPKINLY[®] (epcoritamabe).

Armazenamento para a solução preparada de EPKINLY[®] (epcoritamabe)

Use imediatamente a solução preparada de EPKINLY[®] (epcoritamabe). Se não usada imediatamente, armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C) por até 24 horas ou em temperatura ambiente (de 20 °C a 25 °C) por até 12 horas. O tempo total de armazenamento desde o início da preparação não deve exceder 24 horas. Proteger da luz solar direta. Descarte a solução de EPKINLY[®] (epcoritamabe) não utilizada por além do tempo de armazenamento permitido.

Local de administração

Para minimizar dor, deixe a solução de EPKINLY[®] (epcoritamabe) equilibrar à temperatura ambiente por não mais de 1 hora antes da administração. O local da injeção subcutânea deve ser preferencialmente na parte inferior do abdômen ou na coxa. Recomenda-se a alternância do local da injeção do lado esquerdo para o direito, ou vice-versa, especialmente durante a administração semanal (Ciclos 1 a 3).

Não injete em tatuagens ou cicatrizes ou áreas onde a pele esteja vermelha, machucada, sensível, dura ou não intacta.

Posologia em populações especiais

Pediatria: A segurança e a eficácia do EPKINLY[®] (epcoritamabe) em crianças com menos de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas.

Geriatría:

LGCB

Em pacientes com LGCB recidivo ou refratário que receberam EPKINLY[®] (epcoritamabe) no estudo EPCORE NHL-1, 49% tinham 65 anos de idade ou mais e 19% tinham 75 anos de idade ou mais.

LF

Em pacientes com LF recidivo ou refratário que receberam EPKINLY[®] (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida no estudo EPCORE FL-1, 88 (36%) tinham 65 anos de idade ou mais e 20 (8%) tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na segurança ou eficácia entre pacientes com LF recidivante ou refratária com 65 anos de idade ou mais em comparação com pacientes adultos mais jovens.

Em pacientes com LF recidivo ou refratário que receberam EPKINLY[®] (epcoritamabe) no estudo EPCORE NHL-1, 52% tinham 65 anos ou mais e, 13% tinham 75 anos de idade ou mais.

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na segurança ou eficácia entre pacientes com 65 anos de idade ou mais em comparação com pacientes adultos mais jovens.

Insuficiência renal: Ajustes de dose não são considerados necessários em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Nenhuma recomendação de dose pode ser feita para pacientes com insuficiência renal grave e doença renal em estágio terminal.

Insuficiência hepática: Ajustes de dose não são considerados necessários em pacientes com insuficiência hepática leve. Nenhuma recomendação de dose pode ser feita para pacientes com insuficiência hepática moderada a grave.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em estudos clínicos

Como os estudos clínicos são conduzidos em condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Linfoma de Grandes Células B (LGCB) recidivo ou refratário

EPCORE NHL-1

A segurança de EPKINLY® (epcoritamabe) foi avaliada no estudo EPCORE NHL-1, um estudo de braço único de pacientes com LGCB recidivo ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica, incluindo LDGCB não especificado de outra forma, LDGCB decorrente de linfoma indolente, linfoma de células B de alto grau e outros linfomas de células B (ver em “**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**”). Um total de 157 pacientes LGCB recebeu EPKINLY® (epcoritamabe) no esquema de dose escalonado em duas etapas recomendado via injeção subcutânea até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável de acordo com o seguinte cronograma de ciclo de 28 dias (ver em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**”):

- Ciclo 1: EPKINLY® (epcoritamabe) 0,16 mg no dia 1, 0,8 mg no dia 8, 48 mg nos dias 15 e 22
- Ciclos 2-3: EPKINLY® (epcoritamabe) 48 mg nos dias 1, 8, 15 e 22
- Ciclos 4-9: EPKINLY® (epcoritamabe) 48 mg nos dias 1 e 15
- Ciclos 10 e posteriores: EPKINLY® (epcoritamabe) 48 mg no dia 1

Dos 157 pacientes tratados, a mediana de idade foi 64 anos (intervalo: 20 a 83), 60% eram do sexo masculino e 97% tinham *status* de desempenho ECOG de 0 ou 1. Etnia foi relatada em 133 (85%) pacientes; desses pacientes, 61% eram brancos, 19% eram asiáticos e 0,6% eram nativos do Havaí ou de outras ilhas do Pacífico. Não houve pacientes negros ou afro-americanos ou hispânicos ou latinos tratados no estudo clínico, conforme relatado. O número mediano de terapias anteriores foi 3 (intervalo: 2 a 11). O estudo excluiu pacientes com envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC), transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico ou transplante de órgãos sólidos, doenças infecciosas ativas, qualquer paciente com comprometimento conhecido da imunidade de células T.

A duração mediana da exposição para pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) foi 5 ciclos (intervalo: 1 a 20 ciclos).

Reações adversas graves ocorreram em 54% dos pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe). As reações adversas graves em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram SLC, infecções (incluindo sepse, COVID-19, pneumonia e infecções do trato respiratório superior), efusão pleural, neutropenia febril, febre e SNACI. As reações adversas fatais ocorreram em 3,8% dos pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe), incluindo COVID-19 (1,3%), hepatotoxicidade (0,6%), SNACI (0,6%), infarto do miocárdio (0,6%) e embolia pulmonar (0,6%).

A descontinuação permanente de EPKINLY® (epcoritamabe) devido a uma reação adversa ocorreu em 3,8% dos pacientes. As reações adversas que resultaram na descontinuação permanente de EPKINLY® (epcoritamabe) incluíram COVID-19, SLC, SNACI, efusão pleural e fadiga.

Interrupções na dose de EPKINLY® (epcoritamabe) devido a uma reação adversa ocorreram em 34% dos pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe). As reações adversas que exigiram interrupção da dose em $\geq 3\%$ dos pacientes incluíram SLC, neutropenia, sepse e trombocitopenia.

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram SLC, fadiga, dor musculoesquelética, reações no local da injeção, pirexia, dor abdominal, náusea e diarreia. As anormalidades laboratoriais grau 3 a 4 mais comuns ($\geq 10\%$) foram redução da contagem de linfócitos, redução da contagem de neutrófilos, redução da contagem de leucócitos, redução da hemoglobina e redução das plaquetas.

A Tabela 15 resume as reações adversas em EPCORE NHL-1.

Tabela 15: Reações adversas ($\geq 10\%$) em pacientes com LBCL recidivo ou refratário que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) no estudo EPCORE NHL-1

Reações adversas [§]	EPKINLY® (epcoritamabe) (N=157)	
	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Distúrbios do sistema imunológico		
Síndrome de liberação de citocinas [*]	51	2,5 [#]
Distúrbios gerais e condições no local de administração		
Fadiga ^a	29	2,5 [#]
Reações no local da injeção ^b	27	0
Pirexia	24	0
Edema ^c	14	1,9 [#]
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Dor musculoesquelética ^d	28	1,3 [#]
Distúrbios gastrointestinais		
Dor abdominal ^c	23	1,9 [#]
Diarreia	20	0
Náusea	20	1,3 [#]
Vômito	12	0,6 [#]
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo		
Erupção cutânea ^f	15	0,6 [#]
Distúrbios do sistema nervoso		
Dor de cabeça	13	0,6 [#]
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Redução do apetite	12	0,6 [#]
Distúrbios cardíacos		
Arritmias cardíacas ^g	10	0,6 [#]
[§] As reações adversas foram classificadas com base em CTCAE versão 5.0. [#] Ocorreram apenas reações adversas grau 3. [*] SLC foi classificada usando os critérios de consenso de ASTCT (Lee <i>et al.</i> , 2019). ^a Fadiga inclui astenia, fadiga e letargia. ^b Reações no local da injeção incluem eritema no local da injeção, hipertrofia no local da injeção, inflamação no local da injeção, massa no local da injeção, dor no local da injeção, prurido no local da injeção, erupção cutânea no local da injeção, reação no local da injeção, inchaço no local da injeção, urticária no local da injeção. ^c Edema inclui edema, edema periférico, edema facial, edema generalizado e inchaço periférico. ^d Dor musculoesquelética inclui dor nas costas, dor óssea, dor no flanco, dor torácica musculoesquelética, dor musculoesquelética, mialgia, dor no pescoço, dor torácica não cardíaca, dor, dor nas extremidades, dor na coluna.		

Reações adversas [§]	EPKINLY [®] (epcoritamabe) (N=157)	
	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
^c Dor abdominal inclui desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior, sensibilidade abdominal. ^f Erupção cutânea inclui dermatite bolhosa, eritema, eritema palmar, eritema peniano, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pustulosa, fenômeno de recaída, dermatite seborreica, esfoliação da pele. ^g Arritmias cardíacas incluem bradicardia, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, extrassístoles supraventriculares, taquicardia supraventricular e taquicardia.		

As reações adversas clinicamente relevantes em <10% dos pacientes que receberam EPKINLY[®] (epcoritamabe) incluíram SNACI, sepse, efusão pleural, COVID-19, pneumonia (incluindo pneumonia e pneumonia por COVID-19), exacerbação tumoral, neutropenia febril, infecções do trato respiratório superior e síndrome de lise tumoral.

A Tabela 16 resume as anormalidades laboratoriais em EPCORE NHL-1.

Tabela 16: Anormalidades laboratoriais selecionadas (≥20%) que pioraram desde a visita basal em pacientes com LBCL recidivo ou refratário que receberam EPKINLY[®] (epcoritamabe) no estudo EPCORE NHL-1.

Anormalidade laboratorial [*]	EPKINLY [®] (epcoritamabe) ¹	
	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Hematologia		
Redução da contagem de linfócitos	87	77
Redução da hemoglobina	62	12
Redução dos leucócitos	53	22
Redução dos neutrófilos	50	32
Redução das plaquetas	48	12
Bioquímica		
Redução do sódio	56	2,6
Redução do fosfato ²	56	N/A
Aumento da aspartato aminotransferase	48	4,6
Aumento da alanina aminotransferase	45	5,3
Redução do potássio	34	5,3
Redução do magnésio	31	0
Aumento da creatinina	24	3,3
Aumento do potássio	21	1,3
[*] As anormalidades laboratoriais foram classificadas com base em CTCAE versão 5.0. ¹ O denominador usado para calcular a taxa variou de 146 a 153 com base no número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento. ² CTCAE versão 5.0 não inclui limiares numéricos para classificação de hipofosfatemia; todos os graus representam pacientes com valor laboratorial abaixo do limite inferior normal (LLN).		

Linfoma Folicular recidivo e refratário (LF)

EPCORE FL-1

A segurança de EPKINLY[®] (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida foi avaliada no estudo EPCORE FL-1, um estudo aberto, randomizado, multicêntrico e global que incluiu pacientes com

linfoma folicular (LF) recidivante ou refratário após uma linha anterior de terapia (ver “**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**”). Os pacientes foram randomizados para receber EPKINLY® (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida (N = 243) ou rituximabe e lenalidomida sozinhos (N = 238). Os pacientes receberam EPKINLY® (epcoritamabe) em ciclos de 28 dias por um total de 12 ciclos ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, o que ocorreu primeiro.

O esquema de escalonamento recomendado de EPKINLY® (epcoritamabe) em 3 etapas foi:

- Ciclo 1: EPKINLY® (epcoritamabe) 0,16 mg no Dia 1, 0,8 mg no Dia 8, 3 mg no Dia 15 e 48 mg no Dia 22
- Ciclos 2-3: EPKINLY® (epcoritamabe) 48 mg nos dias 1, 8, 15 e 22
- Ciclos 4-12: EPKINLY® (epcoritamabe) 48 mg no Dia 1

Em ambos os braços de tratamento, o rituximabe foi administrado por via intravenosa na dose de 375 mg/m² nos dias 1, 8, 15 e 22 do ciclo 1, seguido pela administração no dia 1 dos ciclos 2 a 5, enquanto a lenalidomida foi administrada por via oral na dose de 20 mg uma vez ao dia dos dias 1 a 21 por 12 ciclos. Com exceção de SLC e do SNACI, os resultados de segurança apresentados abaixo e nas Tabelas 17 e 18 representam dados de 243 pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) seguindo o esquema de escalonamento de 2 etapas ou o esquema de escalonamento recomendado de 3 etapas em combinação com rituximabe e lenalidomida. Os dados apresentados para SLC e SNACI refletem os 131 pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) no esquema de escalonamento recomendado de 3 etapas em combinação com rituximabe e lenalidomida. O estudo excluiu pacientes com envolvimento conhecido do SNC por linfoma, enxerto aloenxerto prévio, infecção ativa conhecida, comprometimento conhecido da imunidade das células T, depuração da creatinina < 50 mL/min, alanina transaminase >3 vezes o limite superior do normal e doença cardiovascular clinicamente significativa.

Cronograma recomendado de escalonamento de dose em 3 etapas

Dos 131 pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) no esquema de escalonamento recomendado de 3 etapas em combinação com rituximabe e lenalidomida, a idade mediana foi de 60 anos (intervalo: 30 a 84), 57% eram do sexo masculino e 98% tinham um *status* de desempenho ECOG de 0 ou 1. A duração mediana da exposição para EPKINLY® (epcoritamabe), rituximabe e lenalidomida foi de 9 (intervalo: 1 a 12), 5 (intervalo: 1 a 5) e 8,5 (intervalo: 1 a 12) ciclos, respectivamente.

A SLC ocorreu em 24% dos pacientes, com SLC de grau 1 ocorrendo em 19% e grau 2 em 5% dos pacientes. Reações adversas graves devido à SLC ocorreram em 12% dos pacientes. Interrupções na dosagem de EPKINLY® (epcoritamabe) devido à SLC ocorreram em 9% dos pacientes. SNACI ocorreu em 0,8% dos pacientes, com um único evento relatado como Grau 1.

Cronograma de escalonamento de dose em 2 etapas ou cronograma recomendado de escalonamento de dose em 3 etapas

Dos 243 pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) seguindo o esquema de escalonamento de 2 etapas ou o esquema de escalonamento recomendado de 3 etapas em combinação com rituximabe e lenalidomida, a idade mediana foi de 60 anos (intervalo: 30 a 84), 57% eram do sexo masculino e 98% tinham um *status* de desempenho do ECOG de 0 ou 1. A duração mediana da exposição para EPKINLY® (epcoritamabe), rituximabe e lenalidomida foi de 10 (intervalo: 1 a 12), 5 (intervalo: 1 a 8) e 9 (intervalo: 1 a 12) ciclos, respectivamente.

Reações adversas graves ocorreram em 32% dos pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida. As reações adversas graves em ≥ 5% dos pacientes incluíram pneumonia, COVID-19 e neutropenia febril.

A descontinuação permanente do EPKINLY® (epcoritamabe) devido a uma reação adversa ocorreu em 3,7% dos pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida. As reações adversas que resultaram na descontinuação permanente do EPKINLY®

(epcoritamabe) incluíram pneumonia, COVID-19, infecções do trato respiratório superior, fadiga e reações no local da injeção.

Interrupções na dose de EPKINLY® (epcoritamabe) devido a uma reação adversa ocorreram em 51% dos pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida. As reações adversas que resultaram na interrupção da dose de EPKINLY® (epcoritamabe) em $\geq 5\%$ dos pacientes incluíram COVID-19, infecções do trato respiratório superior, pneumonia e erupção cutânea.

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) em pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida foram erupção cutânea, infecções do trato respiratório superior, fadiga, reações no local da injeção, constipação, diarreia, SLC, COVID-19, pirexia e pneumonia. As anormalidades laboratoriais de grau 3 a 4 mais comuns ($\geq 10\%$) em pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida foram diminuição da contagem de neutrófilos, diminuição da contagem de linfócitos, diminuição da contagem de glóbulos brancos e diminuição de plaquetas.

A tabela 17 resume as reações adversas no EPCORE FL-1

Tabela 17. Reações adversas ($\geq 10\%$) em pacientes com LF recidivante ou refratária que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida, com uma diferença entre os braços de $\geq 5\%$ para todos os graus ou $\geq 2\%$ para os graus 3 ou 4 no estudo EPCORE FL-1

Reações Adversas§	EPKINLY® (epcoritamabe) + Rituximabe e Lenalidomida		Rituximabe e Lenalidomida	
	Todos os Graus(%)	Graus 3 ou 4(%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
	(N=131)†		(N=238)	
Distúrbios do Sistema Imunológico				
Síndrome de Liberação de Citocinas‡	24	0	0.8	0
	(N=243)		(N=238)	
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo				
Rash ^a	41	11 [#]	33	6 [#]
Infecções e Infestações				
Infecções do trato respiratório superior ^b	33	3,3	18	0,4 [#]
COVID-19 ^c	23	5 [#]	13	1,3 [#]
Pneumonia ^d	20	13 [#]	8	4,6
Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração				
Fadiga ^e	31	4,9 [#]	24	2,1 [#]
Reações no local da Injeção ^f	27	0	0.4	0
Pirexia	23	0,4 [#]	11	1,3 [#]
Distúrbios Gastrointestinais				
Constipação	26	0,8 [#]	21	0
Distúrbios do Sistema Imunológico				
Hipogamaglobulinemia	17	0,4 [#]	3,8	0,4 [#]
Transtornos psiquiátricos				
Insônia	14	0	2,9	0
Distúrbios do sistema nervoso				
Alterações neurológicas ^g	12	0	5	0
Cefaleia	11	0	3,8	0
§ As reações adversas foram classificadas com base na versão 5.0 do CTCAE.				

[†] A frequência de SLC é baseada em 131 pacientes com LF que receberam EPKINLY[®] (epcoritamabe) no esquema de dosagem recomendado de 3 etapas em combinação com rituximabe e lenalidomida no estudo EPCORE FL-1 (ver em “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

[‡] A SLC foi classificada usando os critérios do consenso ASTCT (Lee et al., 2019).

[#] Somente reações adversas grau 3 ocorreram.

^a Erupção cutânea inclui bolhas, erupção cutânea no local do cateter, dermatite, eritema, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea pustular, esfoliação cutânea, reação cutânea, erupção cutânea tóxica, urticária.

^b As infecções do trato respiratório superior incluem sinusite aguda, laringite, nasofaringite, faringite, rinite, infecção por rinovírus, sinusite e infecções do trato respiratório superior.

^c COVID-19 inclui COVID-19, pneumonia por COVID-19, infecção por coronavírus, pneumonia por coronavírus.

^d A pneumonia inclui aspergilose broncopulmonar, exacerbação infecciosa de bronquiectasias, pneumonia por *pneumocystis jirovecii*, pneumonia, pneumonia bacteriana, pneumonia citomegaloviral, pneumonia fúngica, pneumonia hemophilus, pneumonia influenzal, pneumonia legionella, pneumonia micoplasmática, pneumonia parainfluenzae viral, pneumonia pneumocócica, pneumonia pseudomonal, pneumonia sinóptica respiratória viral cical, pneumonia viral.

^e A fadiga inclui astenia, fadiga, letargia, mal-estar.

^f As reações no local da injeção incluem celulite no local da injeção, eritema no local da injeção, inflamação no local da injeção, nódulo no local da injeção, dor no local da injeção, prurido no local da injeção, erupção cutânea no local da injeção, reação no local da injeção, inchaço no local da injeção.

^g As alterações neurológicas incluem confusão mental, transtorno cognitivo, estado confusional, distúrbio da atenção, disfonía, tremor essencial, hipoacusia, comprometimento da memória, tremor, vertigem.

Outras reações adversas clinicamente relevantes (todos os graus) em $\geq 10\%$ dos pacientes que receberam EPKINLY[®] (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida que não atenderam aos critérios da Tabela 17, bem como aquelas que ocorreram em $< 10\%$ dos pacientes, são apresentadas abaixo:

Distúrbios gastrointestinais: diarreia (26%), náuseas (16%), dor abdominal (11%), mucosite (9%), vômitos (4,1%)

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: dor musculoesquelética (14%), artralgia (8%)

Distúrbios do sistema nervoso: neuropatia periférica e parestesia (12%), tontura (7%), síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunes (0,8%)

Distúrbios gerais e condições no local de administração: edema (12%)

Infecções e infestações: infecções por citomegalovírus (6%), infecções por herpesvírus (6%), infecções do trato urinário (4,9%), bronquite (3,7%), sepse (2,5%)

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: neutropenia febril (6%)

^[a] Inclui termos agrupados relacionados.

^[b] A frequência da SNACI é baseada em 131 pacientes com LF que receberam EPKINLY[®] (epcoritamabe) no esquema de dosagem recomendado de 3 etapas em combinação com rituximabe e lenalidomida no EPCORE FL-1 (ver em “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

A Tabela 18 resume as anormalidades laboratoriais no EPCORE FL-1.

Tabela 18. Anormalidades laboratoriais selecionadas que pioraram em relação ao valor basal ($\geq 30\%$ para todos os graus e $\geq 2\%$ para grau 3 ou 4) em pacientes com LF recidivo ou refratário que receberam EPKINLY[®] (epcoritamabe) em combinação com rituximabe e lenalidomida, com uma diferença entre os braços de $\geq 10\%$ para todos os graus ou $\geq 2\%$ para grau 3 ou 4 no estudo EPCORE FL-1

Anormalidades Laboratoriais*	EPKINLY [®] (epcoritamabe) + Rituximabe e Lenalidomida ¹ (N=243)	Rituximabe e Lenalidomida ² (N=238)
------------------------------	--	--

	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Hematologia				
Diminuição de neutrófilos	86	67	75	41
Diminuição dos linfócitos	86	62	56	15
Diminuição dos glóbulos brancos	79	23	76	18
Diminuição da hemoglobina ³	66	7	52	4,7
Diminuição das plaquetas	50	10	37	7
Bioquímica				
Aumento da alanina aminotransferase	58	7	36	0,9
Fosfato diminuído ⁴	49	N/A	28	N/A
Sódio diminuído	43	4,1	23	2,6
Potássio diminuído	41	9	20	4,7
Aumento da aspartato aminotransferase	40	2,9	29	0,9
*As anormalidades laboratoriais foram classificadas com base na versão 5.0 do CTCAE 1 ¹ O denominador usado para calcular a taxa variou de 240 a 242 com base no número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento. ² O denominador usado para calcular a taxa variou de 225 a 236 com base no número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento. ³ O CTCAE Grau 4 não é aplicável a este teste. ⁴ A versão 5.0 do CTCAE não inclui limites numéricos para a classificação da hipofosfatemia; todas as notas representam pacientes com valor laboratorial < Limite Inferior do Normal (LLN).				

EPCORE NHL-1

A segurança de EPKINLY® (epcoritamabe) foi avaliada no estudo EPCORE NHL-1, um estudo de braço único de pacientes com LF recidivo ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) seguindo um esquema de escalonamento de dose em 2 etapas (N=127) (ver em “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”). Uma coorte separada de otimização de dose avaliou o esquema de escalonamento de dose em 3 etapas recomendado para mitigação de SLC (N=86), onde EPKINLY® (epcoritamabe) foi administrado por injeção subcutânea até a progressão da doença ou toxicidades inaceitáveis de acordo com o seguinte esquema de ciclo de 28 dias:

- Ciclo 1: EPKINLY® (epcoritamabe) 0,16 mg no Dia 1, 0,8 mg no Dia 8, 3 mg no Dia 15 e 48 mg no Dia 22
- Ciclo 2-3: EPKINLY® (epcoritamabe) 48 mg nos Dias 1, 8, 15 e 22
- Ciclos 4-9: EPKINLY® (epcoritamabe) 48 mg nos Dias 1 e 15
- Ciclos 10 e posteriores: EPKINLY® (epcoritamabe) 48 mg no Dia 1

Com exceção de SLC, os resultados de segurança apresentados abaixo e nas tabelas 19 e 20 representam dados de pacientes que receberam o esquema de escalonamento em 2 etapas. Os dados apresentados para SLC refletem os 86 pacientes que receberam o esquema de escalonamento de dose recomendado em 3 etapas. O estudo excluiu pacientes com envolvimento do SNC, TCTH alogênico ou transplante de órgão sólido, infecção ativa em curso, quaisquer pacientes com comprometimento conhecido da imunidade de células T, depuração de creatinina < 45 ml/min, alanina aminotransferase > 3 vezes o limite superior do normal, e uma fração de ejeção cardíaca <45%.

Cronograma recomendado de escalonamento de dose em 3 etapas

Dos 86 pacientes com LF recidivo ou refratário que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) seguindo o esquema de escalonamento de dose em 3 etapas recomendado, a idade mediana foi de 63,5 anos (intervalo: 33 a 90), 57% eram do sexo masculino e 100% tinham um *status* de desempenho ECOG de 0 ou 1.

A duração mediana da exposição foi de 5 ciclos (intervalo: 1 a 12 ciclos). A SLC ocorreu em 49% dos pacientes, com SLC de Grau 1 ocorrendo em 45% e Grau 2 em 9% dos pacientes. Reações adversas graves devido à SLC ocorreram em 28% dos pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe). Interrupções de dose devido à SLC ocorreram em 19% dos pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe).

Cronograma de escalonamento de dose em 2 etapas

Dos 127 pacientes com LF (linfoma folicular) recidivado ou refratário que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) seguindo um esquema de dosagem em 2 etapas, a idade mediana foi de 65 anos (variação: 39 a 84), 62% eram homens e 95% apresentavam um *status* de desempenho ECOG de 0 ou 1. A duração mediana de exposição para pacientes recebendo EPKINLY® (epcoritamabe) foi de 8 ciclos (variação: 1 a 33 ciclos). Reações adversas graves ocorreram em 66% dos pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe). As reações adversas graves em $\geq 5\%$ dos pacientes incluíram SLC (síndrome de liberação de citocinas), COVID-19, pneumonia e malignidades primárias secundárias. Reações adversas fatais ocorreram em 9% dos pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe), incluindo COVID-19 (5%), pneumonite (1,6%), insuficiência cardíaca (0,8%), pneumonia (0,8%) e sepse (0,8%).

A descontinuação permanente de EPKINLY® (epcoritamabe) devido a uma reação adversa ocorreu em 19% dos pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe). Reações adversas que resultaram em descontinuação permanente de EPKINLY® (epcoritamabe) em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram COVID-19, hepatite E, pneumonite e malignidade primária secundária.

Interrupções de dosagem de EPKINLY® (epcoritamabe) devido a uma reação adversa ocorreram em 59% dos pacientes que receberam EPKINLY® (epcoritamabe). Reações adversas que exigiram interrupção de dosagem em $\geq 5\%$ dos pacientes incluíram COVID-19, SLC, pneumonia, infecção das vias respiratórias superiores e fadiga. As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram reações no local da injeção, SLC, COVID-19, fadiga, infecção das vias respiratórias superiores, dor musculoesquelética, erupção cutânea, diarreia, febre, tosse e dor de cabeça. As anomalias laboratoriais mais comuns de Grau 3 a 4 ($\geq 10\%$) foram contagem reduzida de linfócitos, contagem reduzida de neutrófilos, contagem reduzida de leucócitos e hemoglobina reduzida.

A Tabela 19 resume as reações adversas no EPCORE NHL-1.

Tabela 19. Reações adversas ($\geq 10\%$) em pacientes com LF recidivo ou refratário que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) no estudo EPCORE NHL-1.

Reações Adversas [§]	EPKINLY® (epcoritamabe)	
	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
(N=86) [†]		
Distúrbios do sistema imunológico		

Reações Adversas [§]	EPKINLY [®] (epcoritamabe)	
	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
(N=86) [†]		
Síndrome de liberação de citocinas ^{†*}	49	0
(N=127)		
Distúrbios gerais e condições no local de administração		
Reações no local da injeção ^a	58	0
Fadiga ^a	37	5 [#]
Pirexia ^a	26	2 [#]
Edema ^a	17	0
Infecções e infestações		
Covid-19 ^b	40	19
Infecção do trato respiratório superior ^c	29	2 [#]
Pneumonia ^d	17	13 [#]
Infecção no trato urinário	13	5 [#]
Infecção por Herpesvírus	12	1,6 [#]
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Dor musculoesquelética ^a	28	0,8 [#]
Artralgia	14	0,8 [#]
Distúrbios cutâneos e subcutâneos		
Irritação na pele (<i>Rash</i>) ^a	28	0
Distúrbios gastrointestinais		
Diarreia	26	1,6 [#]
Náusea	17	0
Dor abdominal ^a	17	0,8 [#]
Constipação	16	0
Mucosite ^f	12	0
Distúrbios respiratórios		
Tosse ^a	20	0
Dispneia ^a	17	0
Distúrbios do sistema nervoso		
Dor de cabeça	20	0
Mudanças neurológicas ^g	13	0
Neuropatia periférica e parestesia ^h	13	1,6 [#]
Tontura	11	0
Transtornos psiquiátricos		
Insônia	13	0
Distúrbios renais e urinários		
Insuficiência renal ⁱ	10	1,6 [#]

Reações Adversas [§]	EPKINLY [®] (epcoritamabe)	
	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
(N=86) [†]		
[§] As reações adversas foram classificadas com base no CTCAE versão 5.0. [†] A frequência da SLC é baseada em 86 pacientes com LF que receberam o esquema posológico recomendado de 3 etapas em EPCORE NHL-1 (ver em “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). [‡] A SLC foi classificada usando os critérios de consenso ASTCT (Lee et al., 2019). [*] A frequência de SLC com base nos 127 pacientes com LF que receberam o esquema de escalonamento de dose em 2 etapas no EPCORE NHL-1 foi a seguinte: Qualquer grau de SLC 66%; SLC de grau 1: 50%; SLC de grau 2: 26%; SLC de grau 3: 1,6%. [#] Ocorreram apenas reações adversas de grau 3. ^a Inclui termos agrupados relacionados. ^b COVID-19 inclui COVID-19, pneumonia por COVID-19, teste SARS-CoV-2 positivo. ^c Infecção do trato respiratório superior inclui termos preferidos com infecção do trato respiratório superior e sinusite, laringite viral, nasofaringite, orofaringite fúngica, faringite, rinite, infecção por rinovírus, amigdalite. ^d Pneumonia inclui termos preferidos com pneumonia, aspergilose broncopulmonar, derrame pleural infeccioso, exacerbação infecciosa de bronquiectasia, pneumonia por Pneumocystis jirovecii, pneumonia sincicial viral respiratória. ^e A infecção por herpesvírus inclui herpes simples, reativação do herpes simplex, infecção pelo vírus do herpes, herpes zoster, herpes oral, infecção pelo vírus varicela zoster. ^f A mucosite inclui úlcera aftosa, ulceração da boca, inflamação da mucosa, dor oral, dor orofaríngea, estomatite, ulceração da língua. ^g As alterações neurológicas incluem amnésia, afasia, distúrbio do equilíbrio, névoa cerebral, estado confusional, disfonía, encefalopatia, distúrbio extrapiramidal, alucinação, hipoacusia, comprometimento da memória, alterações do estado mental, tremor, vertigem. ^h A neuropatia periférica e a parestesia incluem paralisia de Bell, hipoestesia, neuralgia, neuropatia periférica, parestesia, neuropatia sensorial periférica, polineuropatia. ⁱ A insuficiência renal inclui lesão renal aguda, aumento da creatinina no sangue, insuficiência renal.		

As reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes (N=127) que receberam EPKINLY[®] (epcoritamabe) incluíram vômitos, prurido, hepatotoxicidade, SNACI, infecções do trato respiratório inferior, arritmias cardíacas, infecções do trato respiratório, pneumonite, segunda malignidade primária, alterações na visão, celulite, neutropenia febril, insuficiência cardíaca, infecção por citomegalovírus e sepse.

A Tabela 20 resume as anormalidades laboratoriais no estudo EPCORE NHL 1.

Tabela 20. Anormalidades laboratoriais selecionadas (≥ 20%) que pioraram desde o início em pacientes com LF recidivo ou refratário que receberam EPKINLY[®] (epcoritamabe) no estudo EPCORE NHL-1.

Anormalidade Laboratorial*	EPKINLY [®] (epcoritamabe) ¹ (N=127)	
	Todos os graus	Grau 3 ou 4 (%)
Hematologia		
Contagem de linfócitos diminuída	94	82
Hemoglobina diminuída	59	10
Contagem de glóbulos brancos diminuída	58	19
Contagem de neutrófilos diminuída	55	30
Contagem de plaquetas diminuída	49	8
Química		

Anormalidade Laboratorial*	EPKINLY® (epcoritamabe) ¹ (N=127)	
	Todos os graus	Grau 3 ou 4 (%)
Diminuição do sódio	51	1,6
Aumento de ALT	47	8
Aumento de AST	44	6
Aumento da creatinina	36	0.8
Aumento da fosfatase alcalina	29	0
Aumento da bilirrubina	28	1.6
Diminuição de potássio	20	3.1
Diminuição de magnésio	20	0.8
*As anormalidades laboratoriais foram classificadas com base no CTCAE Versão 5.0		
¹ O denominador utilizado para calcular a taxa variou de 123 a 127 com base no número de pacientes com valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.		

Outras reações adversas

Linfocitose hemofagocítica (LHF) (ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”), hipogamaglobulinemia.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, monitore o paciente em busca de sinais ou sintomas de reações adversas e administre tratamento de apoio adequado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.9860.0021

Produzido por:

Vetter Pharma - Fertigung GmbH & Co. KG
Langenargen – Alemanha

Importado e Registrado por:

AbbVie Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C - São Paulo – SP
CNPJ: 15.800.545/0001-50

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

abbvie



AbbVie Line
Central de Relacionamento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br



BU 09



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/12/2025	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/07/2025	0982094/25-9	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	08/12/2025	VP – Itens 1, 6 e 8 VPS – Itens 1, 2, 3, 5, 8 e 9	VP e VPS	5 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML 60 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML
03/12/2025	1559010/25-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação de bula conforme atualização da RDC nº 770/2022 e IN nº 200/2022	VP e VPS	5 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML 60 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML
10/11/2025	1478504/25-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/12/2024	1644301/24-2	11975 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 82. Alteração de instruções de uso, preparo e administração	13/10/2025	VPS – Item 8	VPS	5 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML 60 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML
26/02/2025	0274311/25-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/03/2024	038628/24-1	11967 – PRODUTO BIOLÓGICOS – 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	24/02/2025	VP – Item 1, 4 e 8 VPS – Itens 1, 2, 3, 5, 8 e 9	VP e VPS	5 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML 60 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com



18/12/2023	1438072/23-6	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Texto de Bula – RDC 60/12	06/01/2023	0014473/23-8	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	18/12/2023	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP e VPS	5 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML 60 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML
------------	--------------	---	------------	--------------	---	------------	-----------------------------------	----------	---

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com