

## D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**EPKINLY<sup>®</sup>**  
**epcoritamabe**

### APRESENTAÇÕES:

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

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

### VIA SUBCUTÂNEA

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO:

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

Epcoritamabe.....	5 mg
Excipientes* qsp .....	1 mL

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

O pH é de aproximadamente 5,5.

Atenção: Contém Sorbitol

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

Epcoritamabe .....	60 mg
Excipientes* qsp .....	1 mL

\*acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, D-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<sup>®</sup> (epcoritamabe). Iniciar o tratamento de acordo com o cronograma de administração escalonada de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) para reduzir a incidência e gravidade da SLC. Interrompa o EPKINLY<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (epcoritamabe). Monitore os pacientes quanto a sinais ou sintomas neurológicos de SNACI durante o tratamento. Interrompa o EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) até que a SNACI se resolva ou descontinue permanentemente com base na gravidade.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

EPKINLY<sup>®</sup> (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.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) foi avaliada em EPCORE NHL-1 (estudo GCT3013-01; NCT03625037), um estudo aberto, multicóorte, 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<sup>®</sup> (epcoritamabe) em monoterapia na forma de injeção subcutânea de acordo com o seguinte cronograma de ciclos de 28 dias:

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

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

A população de eficácia incluiu 148 pacientes com DLBCL, não especificado de outra forma (NOS), incluindo DLBCL 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 Havai ou de outras ilhas do Pacífico. Não houve pacientes negros, afro-americanos, hispânicos ou latinos tratados no estudo clínico, conforme relatado. O diagnóstico foi DLBCL NOS em 86%, incluindo 27% com DLBCL 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 (DR). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 1.

**Tabela 1: Resultados de eficácia em EPCORE NHL-1 em pacientes com DLBCL e linfoma de células B de alto grau**

Desfecho <sup>a</sup>	EPKINLY <sup>®</sup> (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)
<b>DR</b>	
Mediana (IC 95%), meses	15,6 (9,7, NA)
Estimativa em 9 meses <sup>b</sup> , % (IC de 95%)	63 (51,5, 72,4)
TRG = taxa de resposta global; IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; RP = resposta parcial; DR = duração da resposta; NA = não alcançado.	
<sup>a</sup> Determinado pelos critérios de Lugano (2014) conforme avaliado pelo comitê de revisão independente (IRC).	
<sup>b</sup> 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 DR foi 9,8 meses (intervalo: 0,0 a 17,3 meses).

A sobrevida global (SG) mediana para o paciente utilizando EPKINLY<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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.

### **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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (epcoritamabe) ativou as células T, causou a liberação de citocinas pró-inflamatórias e induziu a lise das células B. EPKINLY<sup>®</sup> (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.

### **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<sup>®</sup> (epcoritamabe) em pacientes que tinham células B detectáveis no início do tratamento até o dia 15 do ciclo 1 (após a primeira dose completa de 48 mg) 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- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ) foram medidas. A elevação transitória de citocinas circulantes foi observada em níveis de dose de 0,04 mg e acima. Após a administração da dose recomendada e aprovada de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe), 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.

### **Farmacocinética**

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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (epcoritamabe) (11,1 mcg/mL [41,5%]) é alcançada após a primeira dose do regime Q2W (ou seja, após a dose 11 de 48 mg na primeira dose do ciclo 4). As exposições PK são resumidas para a dose recomendada de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) na Tabela 2.

**Tabela 2: Parâmetros de exposição de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) em indivíduos com LBCL recidivo ou refratário**

	<b>C<sub>avg</sub></b> <b>(mcg/mL)<sup>1</sup></b>	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(mcg/mL)<sup>1</sup></b>	<b>C<sub>trough</sub></b> <b>(mcg/mL)<sup>1</sup></b>
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 <sup>2</sup> na administração a cada 4 semanas	2,7 (69,5)	4,8 (51,6)	1,2 (130)
<sup>1</sup> Os valores são a média geométrica com CV% geométrico.			
<sup>2</sup> Os valores em estado estável são aproximados no ciclo 15 (semana 60).			

**Absorção:** O T<sub>max</sub> mediano (intervalo) de EPKINLY<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (epcoritamabe) seja metabolizado em pequenos peptídeos por vias catabólicas.

### Populações especiais

**Pediatria:** A farmacocinética do EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

Não foram observados efeitos clinicamente importantes na farmacocinética do EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) com base na idade (20 a 89 anos), sexo ou etnia (branca ou asiática), insuficiência renal leve a moderada (CLCr  $\geq$ 30 mL/min a CLCr < 90 mL/min conforme estimado pela equação de Cockcroft-Gault) e insuficiência hepática leve (bilirrubina total  $\leq$ 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<sup>®</sup> (epcoritamabe) são desconhecidos.

Em pacientes que receberam a dose recomendada de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe), a concentração média mediana do ciclo 1 foi 13% menor no grupo de maior peso corporal (PC) (85 a 144 kg) e 37% maior no grupo de menor PC (39 a 65 kg) em comparação para pacientes com PC de 65 a menos de 85 kg.

### **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<sup>®</sup> (epcoritamabe).

Anticorpos anti-epcoritamabe se desenvolveram em 2,6% dos pacientes (4 de 156) tratados com EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) na dose recomendada durante o tratamento no estudo EPCORE NHL-1 (até 10 ciclos), (ver em “**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**”). usando um imunoensaio de eletroquimioluminescência (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<sup>®</sup> (epcoritamabe) não possui contraindicações.

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **Síndrome de liberação de citocinas (SLC)**

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

Síndrome de liberação de citocinas ocorreu em 51% dos pacientes que receberam EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) na dose recomendada no estudo clínico, 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<sup>®</sup> (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).

Em pacientes 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 e incluíram dor de cabeça, estado de confusão, tremores, tontura e ataxia.

Inicie o tratamento de acordo com o cronograma de administração escalonada de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe). Administre medicações pré-tratamento para reduzir o risco de SLC e monitore os pacientes quanto à possível SLC após EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) de acordo. Após a administração da primeira dose de 48 mg, os pacientes devem ser hospitalizados por 24 horas (ver em “**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<sup>®</sup> (epcoritamabe) com base na severidade da SLC (ver em “**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.

### **Síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunológicas (SNACI)**

EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) pode causar síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunológicas (SNACI) de ameaça à vida e fatal (ver em “**1. REAÇÕES ADVERSAS**”).

Síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunológicas ocorreu em 6% (10/157) dos pacientes que receberam EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) na dose recomendada 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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. As manifestações clínicas de SNACI incluíram, entre outras, estado de confusão, letargia, tremor, disgrafia, afasia e mal epiléptico não convulsivo. O início de SNACI pode ser concomitante com SLC, após a resolução de SLC ou na ausência de SLC.

Monitore os pacientes quanto à possível SNACI após EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe). Aos primeiros sinais ou sintomas de SNACI, avalie imediatamente o paciente e forneça terapia de suporte com base na severidade. Suspenda ou descontinúe EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) de acordo com as recomendações e considere tratamento adicional de acordo com as diretrizes práticas atuais (ver em “**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 possível 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<sup>®</sup> (epcoritamabe) pode causar infecções graves e fatais (ver em “**1. REAÇÕES ADVERSAS**”).

No estudo clínico, infecções graves, incluindo infecções oportunistas, foram relatadas em 15% dos pacientes tratados com EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) na dose recomendada, com infecções grau 3 ou 4 em 14% e infecções fatais em 1,3%. As infecções grau 3 ou superior mais comuns foram sepse, COVID-19, infecção do trato urinário, pneumonia e infecção do trato respiratório superior.

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

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

### **Citopenias**

EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) pode causar citopenias graves ou severas, incluindo neutropenia, anemia e trombocitopenia ver em “**1. REAÇÕES ADVERSAS**”).

Dentre os pacientes que receberam a dose recomendada no estudo clínico, redução de neutrófilos grau 3 ou 4 ocorreu em 32%, redução da hemoglobina em 12% e redução das plaquetas em 12% dos pacientes. Neutropenia febril ocorreu em 2,5%.

Monitore os hemogramas completos durante o tratamento. Com base na severidade das citopenias, suspenda temporariamente ou descontinue permanentemente EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) (ver em “**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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (epcoritamabe).

Não foram realizados estudos dedicados para avaliar os efeitos de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) na fertilidade.

**Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:** Não foram realizados estudos formais sobre o efeito de EPKINLY<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (epcoritamabe) pode causar dano fetal quando administrado a gestantes.. Não há dados sobre o uso de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) em mulheres grávidas. Estudos de reprodução animal não foram realizados com EPKINLY<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (epcoritamabe) pode causar linfocitopenia de células B em lactentes expostas ao EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) *in utero*. Sabe-se que a imunoglobulina humana G (IgG) atravessa a placenta; portanto, EPKINLY<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (epcoritamabe).

As mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) e por pelo menos 6 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (epcoritamabe) e por pelo menos 4 meses após a última dose.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos clínicos avaliando o potencial de interação medicamentosa com EPKINLY<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (epcoritamabe).

EPKINLY<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (epcoritamabe) no dia 1 do ciclo 1 e até 14 dias após a primeira dose de 48 mg no dia 15 do ciclo 1, e durante e após SLC (ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) deve ser mantido em sua embalagem original, armazenado e transportado sob refrigeração (temperatura entre 2 °C e 8 °C). Proteger da Luz. Não congelar. Não agitar.

**Prazo de validade: 24 meses**

### **Cuidados de armazenamento após diluição e preparo**

Após preparo, use imediatamente a solução de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe). Se não usada imediatamente, armazene em um refrigerador entre 2 °C e 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. Proteja da luz solar direta. Deixe a solução de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) equilibrar à temperatura ambiente por não mais de 1 hora antes da administração. Descarte a solução de EPKINLY<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (epcoritamabe) destina-se a ser administrado somente por injeção subcutânea (SC). EPKINLY<sup>®</sup> (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 efectoras imunes (SNACI) (ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Administre EPKINLY® (epcoritamabe) de acordo com o cronograma de dose da tabela 3 para reduzir a incidência e severidade de SLC. Devido ao risco de SLC e SNACI, os pacientes 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”). Administre EPKINLY® (epcoritamabe) em ciclos de 28 dias até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

**Tabela 3. Cronograma de dosagem de EPKINLY® (epcoritamabe)**

Ciclo de tratamento <sup>a</sup>	Dia do tratamento	Dose de EPKINLY	
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

<sup>a</sup> Ciclo = 28 dias.

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

#### Dose perdida ou atrasada

No caso de atraso de uma dose de EPKINLY® (epcoritamabe) reinicie a terapia com base nas recomendações da Tabela 4 e retome o cronograma de tratamento de acordo a tabela 3.

**Tabela 4: Recomendações para reinício da terapia com EPKINLY® (epcoritamabe) após atraso na dose**

Última dose administrada	Tempo desde a última dose administrada	Ação para a(s) próxima(s) dose(s) <sup>a</sup>
0,16 mg no dia 1 do ciclo 1	Mais de 8 dias	Repita 0,16 mg, depois administre 0,8 mg na semana seguinte, seguido por duas doses semanais de 48 mg. Em seguida, retome o cronograma de dose planejado começando com o dia 1 do ciclo subsequente.
0,8 mg no dia 8 do ciclo 1	14 dias ou menos	Administre 48 mg e depois retome o cronograma de dose recomendada.
	Mais de 14 dias	Repita 0,16 mg, depois administre 0,8 mg na semana seguinte, seguido por duas doses semanais de 48 mg. Em seguida, retome o cronograma de dose planejado começando com o dia 1 do ciclo subsequente.
48 mg do dia 15 do ciclo 1 em diante	6 semanas ou menos	Administre 48 mg e depois retome o cronograma de dose recomendada.
	Mais de 6 semanas	Repita 0,16 mg, depois administre 0,8 mg na semana seguinte, seguido por duas doses semanais de 48 mg. Em seguida, retome o cronograma de

Última dose administrada	Tempo desde a última dose administrada	Ação para a(s) próxima(s) dose(s) <sup>a</sup>
		dose planejado começando com o dia 1 do ciclo subsequente.
<sup>a</sup> Administre a medicação pré-tratamento antes da dose de EPKINLY <sup>®</sup> (epcoritamabe) e monitore os pacientes de acordo.		

### Pré-medicações e profilaxia

EPKINLY<sup>®</sup> (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 5.

**Tabela 5. Pré-medicações de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe)**

Ciclo	Paciente que necessita de pré-medicação	Pré-medicação	Administração
Ciclo 1	Todos os pacientes	Prednisolona (100 mg administrada por via oral ou intravenosa) ou equivalente	30 a 120 minutos antes de cada administração semanal de EPKINLY <sup>®</sup> (epcoritamabe) e por três dias consecutivos após cada administração semanal de EPKINLY <sup>®</sup> (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 <sup>®</sup> (epcoritamabe)
Ciclo 2 em diante	Pacientes que apresentaram SLC de Grau 2 ou 3 <sup>a</sup> com a dose anterior	Prednisolona (100 mg administrada por via oral ou IV) ou equivalente	30 a 120 minutos antes da próxima administração de EPKINLY <sup>®</sup> (epcoritamabe) após um evento SLC de grau 2 ou 3 <sup>a</sup> e por três dias consecutivos após a próxima administração de EPKINLY <sup>®</sup> (epcoritamabe) até que EPKINLY <sup>®</sup> (epcoritamabe) seja administrado sem SLC subsequente de Grau 2 ou superior

<sup>a</sup> Os pacientes terão que interromper permanentemente a administração de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) após um evento SLC de Grau 4.

**Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP):** Forneça profilaxia para PJP antes do início do tratamento com EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe).

**Herpesvírus:** Considere iniciar profilaxia contra herpesvírus antes do início de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) para prevenção da reativação do herpes zoster.

Monitore os pacientes quanto a uma potencial SLC e síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunológicas (SNACI) após administrações de EPKINLY<sup>®</sup> (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 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 6 e 7 para as ações recomendadas para reações adversas de SLC e SNACI, respectivamente. Consulte a Tabela 8 para as ações recomendadas para outras reações adversas após a administração de EPKINLY<sup>®</sup>(epcoritamabe).

#### Síndrome de liberação de citocinas (SLC)

Pacientes tratados com EPKINLY<sup>®</sup> (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 6. Os pacientes que tiverem SLC devem ser monitorados com mais frequência durante as próximas administrações agendadas de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe).

**Tabela 6. Guia de avaliação e gerenciamento da SLC**

Grau <sup>1</sup>	Terapia recomendada	Modificação da dose de EPKINLY <sup>®</sup> (epcoritamabe)
<p><b>Grau 1</b> Febre (temperatura <math>\geq</math> 38 °C)<sup>b</sup> sem hipotensão ou hipóxia</p>	<p><b>Terapia anticitocina</b> 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 <b>Tabela 7</b>. <b>Corticosteroides:</b> Em caso de SNACI concomitante, recomenda-se o início de corticosteroides. Considere</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspenda o EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) até a resolução do evento SLC.</li> <li>Certifique-se de que os sintomas de SLC foram resolvidos antes da próxima dose de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe)<sup>c</sup>.</li> </ul>

Grau <sup>1</sup>	Terapia recomendada	Modificação da dose de EPKINLY <sup>®</sup> (epcoritamabe)
	dexametasona 10 a 20 mg por dia (ou equivalente).	
<p><b>Grau 2<sup>a</sup></b> Febre (temperatura <math>\geq</math> 38 °C)<sup>b</sup> <b>E</b> Hipotensão não exigindo vasopressores. <b>E/OU</b> Hipóxia exigindo baixo fluxo (<math>\leq</math>6 L/minuto) na cânula nasal ou blow-by</p>	<p><b>Terapia anticitocina</b> 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 <b>Tabela 7.</b> <b>Corticosteroides:</b> Em caso de SNACI concomitante, recomenda-se o início de corticosteroides. Considere dexametasona 10 a 20 mg por dia (ou equivalente).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspenda o EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) até a resolução do evento SLC.</li> <li>• Certifique-se de que os sintomas de SLC foram resolvidos antes da próxima dose de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe)<sup>c</sup>.</li> <li>• Administre pré-medicação<sup>d</sup> antes da próxima dose de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe).</li> <li>• Para a próxima dose de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe), monitore com mais frequência e considere hospitalização.</li> </ul>
<p><b>Grau 3<sup>a</sup></b> Febre (temperatura <math>\geq</math> 38 °C)<sup>b</sup> <b>E</b> Hipotensão exigindo 1 vasopressor com ou sem vasopressina. <b>E/OU</b> Hipóxia que requer cânula nasal de alto fluxo (<math>&gt;</math> 6 L/minuto), máscara facial, máscara sem respiro ou máscara venturi</p>	<p><b>Terapia anticitocina</b> 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 <b>Tabela 7.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspenda o EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) até a resolução do evento SLC.</li> <li>• Certifique-se de que os sintomas de SLC foram resolvidos antes da próxima dose de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe)<sup>c</sup>.</li> <li>• Administre pré-medicação<sup>d</sup> antes da próxima dose de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe).</li> <li>• Hospitalize para a próxima dose de</li> </ul>

Grau <sup>1</sup>	Terapia recomendada	Modificação da dose de EPKINLY <sup>®</sup> (epcoritamabe)
	<p><b>Corticosteroides:</b> Dexametasona (por exemplo, 10 a 20 mg intravenoso a cada 6 horas). Se não houver resposta, inicie 1.000 mg/dia de metilprednisolona.</p>	<p>EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe).</p> <hr/> <p><b>SLC grau 3 recorrente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descontinue permanentemente EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe).</li> <li>• Trate SLC de acordo com as diretrizes práticas atuais e forneça terapia de suporte, que pode incluir cuidados intensivos.</li> </ul>
<p><b>Grau 4</b> Febre (temperatura <math>\geq 38</math> °C)<sup>b</sup> <b>E</b> Hipotensão exigindo <math>\geq 2</math> vasopressores (excluindo vasopressina) <b>E/OU</b> Hipóxia exigindo ventilação por pressão positiva (por exemplo CPAP, BiPAP, intubação e ventilação mecânica)</p>	<p><b>Terapia anticitocina</b> 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 <b>Tabela 7.</b> <b>Corticosteroides</b> Dexametasona (por exemplo, 10 a 20 mg intravenoso a cada 6 horas). Se não houver resposta, inicie 1.000 mg/dia de metilprednisolona.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interromper permanentemente o EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe).</li> <li>• Trate a SLC de acordo com as diretrizes práticas atuais e forneça terapia de suporte, que pode incluir cuidados intensivos.</li> </ul>

<sup>1</sup> SLC avaliado de acordo com os critérios de consenso da ASTCT (Lee et al., 2019)

<sup>a</sup> 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<sup>®</sup> (epcoritamabe) seja administrada sem SLC subsequente (de qualquer grau).

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

<sup>c</sup> Consulte a Tabela 3 para informações sobre o reinício de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) após atrasos da dose.

<sup>d</sup> 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<sup>®</sup> (epcoritamabe) seja administrada sem SLC grau 2 ou superior subsequente. Consulte a Tabela 5 para informações adicionais sobre pré-medicação.

<sup>e</sup> 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<sup>®</sup> (epcoritamabe) e considere a avaliação neurológica. Descartar outras causas de sintomas neurológicos. Se houver suspeita de SNACI, gereencie de acordo com as recomendações na Tabela 7.

**Tabela 7. Guia de avaliação e gerenciamento da SNACI**

Grau <sup>a</sup>	Sintomas apresentados <sup>b</sup>	Terapia recomendada	Modificação da dose de EPKINLY <sup>®</sup> (epcoritamabe)
<b>Grau 1</b>	Pontuação ICE 7-9 <sup>c</sup> , Ou depressão do nível de consciência <sup>d</sup> : desperta espontaneamente.	<p>Dexametasona, 10 mg intravenoso a cada 12 horas até resolução da SNACI.</p> <p>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.</p> <p><b>Terapia anticitocina</b></p> <p>Sem SLC simultânea: terapia anticitocina não recomendada.</p> <p>SLC simultânea: recomenda-se terapia anticitocina. Escolha uma alternativa ao tocilizumabe (por exemplo, siltuximabe, anacinra), se possível.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> </ul>	Suspenda o EPKINLY <sup>®</sup> (epcoritamabe) até a resolução do evento.

Grau <sup>a</sup>	Sintomas apresentados <sup>b</sup>	Terapia recomendada	Modificação da dose de EPKINLY <sup>®</sup> (epcoritamabe)
		<p>até a resolução da neurotoxicidade e outras toxicidades concomitantes que também poderiam se beneficiar deste tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere siltuximabe, 11 mg/kg IV por 1 hora, apenas uma vez.</li> </ul>	
<p><b>Grau 2</b></p>	<p>Pontuação ICE 3-6<sup>c</sup>, Ou depressão do nível de consciência<sup>d</sup>: desperta ao som de vozes.</p>	<p>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.</p> <p><b>Terapia anticitocina</b> Sem SLC simultânea: terapia anticitocina não recomendada. SLC simultânea: recomenda-se terapia anticitocina. Escolha uma alternativa ao tocilizumabe (por exemplo, siltuximabe, anacinra), se possível.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Considere siltuximabe, 11 mg/kg intravenoso por 1 hora, apenas uma vez.</li> </ul>	<p>Suspenda o EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) até a resolução do evento.</p>
<p><b>Grau 3</b></p>	<p>Pontuação ICE 0-2<sup>c</sup>, Ou depressão do nível de consciência<sup>d</sup>: desperta apenas com estímulo tátil, Ou convulsões<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada, que se</li> </ul>	<p>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.</p> <p><b>Terapia anticitocina</b> Sem SLC simultânea: terapia anticitocina não recomendada.</p>	<p><b>Primeiro episódio:</b> atrase o EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) até a resolução completa do evento.</p> <p><b>Segundo episódio:</b> interromper permanentemente</p>

Grau <sup>a</sup>	Sintomas apresentados <sup>b</sup>	Terapia recomendada	Modificação da dose de EPKINLY <sup>®</sup> (epcoritamabe)
	<p>resolva rapidamente, ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crises não convulsivas no eletroencefalograma (EEG) que se resolva com intervenção, </li></ul> <p>Ou aumento da pressão intracraniana: edema focal/local em neuroimagem.<sup>d</sup></p>	<p>SLC simultânea: recomenda-se terapia anticitocina. Escolha uma alternativa ao tocilizumabe (por exemplo, siltuximabe, anacinra), se possível.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Considere siltuximabe, 11 mg/kg IV por 1 hora, apenas uma vez.</li> </ul>	<p>EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe).</p>
<p><b>Grau 4</b></p>	<p>Pontuação ICE 0<sup>c</sup>, Ou depressão do nível de consciência<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O paciente não consegue despertar ou requer estímulos táteis vigorosos ou repetitivos para despertar, ou</li> <li>• Estupor ou coma</li> <li>• Ou convulsões<sup>d</sup>:</li> <li>• Convulsão prolongada de ameaça à vida (&gt;5 minutos), ou</li> <li>• Convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem retorno à linha de base entre elas,</li> <li>• Ou achados motores<sup>d</sup>:</li> <li>• Fraqueza motora focal profunda, como hemiparesia ou paraparesia,</li> <li>• ou aumento da pressão intracraniana/edema</li> </ul>	<p>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.</p> <p>Considere medicamentos anticonvulsivos não sedativos (por exemplo, levetiracetam) até a resolução da SNACI.</p> <p><b>Terapia anticitocina</b></p> <p>Sem SLC simultânea: terapia anticitocina não recomendada.</p> <p>SLC simultânea: recomenda-se terapia anticitocina. Escolha uma alternativa ao tocilizumabe (por exemplo, siltuximabe, anacinra), se possível.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>	<p>Interromper permanentemente o EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe).</p>

Grau <sup>a</sup>	Sintomas apresentados <sup>b</sup>	Terapia recomendada	Modificação da dose de EPKINLY <sup>®</sup> (epcoritamabe)
	cerebral, <sup>d</sup> com sinais/sintomas como: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema cerebral difuso em neuroimagem, ou</li> <li>• Postura descerebrada ou descorticada, ou</li> <li>• Paralisia do nervo craniano VI, ou</li> <li>• Papiledema, ou</li> <li>• Tríade de Cushing.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere siltuximabe, 11 mg/kg intravenoso por 1 hora, apenas uma vez.</li> </ul>	

<sup>a</sup> A SNACI foi classificada de acordo com a classificação de consenso ASTCT SNACI (Lee et al., 2019).

<sup>b</sup> O tratamento é determinado pelo evento mais severo não atribuível a qualquer outra causa.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Não atribuível a qualquer outra causa.

**Tabela 8: Modificações da dose recomendada para outras reações adversas**

Reação adversa <sup>1</sup>	Severidade <sup>1</sup>	Ação
Infecções (ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)	Graus 1-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspenda EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) em pacientes com infecção ativa, até a resolução da infecção.<sup>2</sup></li> <li>• Para grau 4, considere a descontinuação permanente de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe).</li> </ul>
Neutropenia (ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)	Contagem absoluta de neutrófilos inferior a 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspenda EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) até que a contagem absoluta de neutrófilos seja de 0,5 x 10<sup>9</sup>/L ou mais.<sup>2</sup></li> </ul>
Trombocitopenia (ver em “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)	Contagem de plaquetas inferior a 50 x 10 <sup>9</sup> /L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspenda EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) até que a contagem de plaquetas seja de 50 x 10<sup>9</sup>/L ou mais.<sup>2</sup></li> </ul>
Outras reações adversas (ver em “1. REAÇÕES ADVERSAS”)	Grau 3 ou superior	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspenda EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) até resolução da toxicidade até grau 1 ou basal.<sup>2</sup></li> </ul>
<sup>1</sup> Com base nos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do <i>National Cancer Institute</i> (NCI CTCAE), versão 5.0.		

Reação adversa <sup>1</sup>	Severidade <sup>1</sup>	Ação
<sup>2</sup> Consulte a Tabela 4 para recomendações sobre o reinício de EPKINLY <sup>®</sup> (epcoritamabe) após atrasos da dose (ver em “1. POSOLOGIA E MODO DE USAR”)		

### Preparo e Administração

Leia toda esta seção cuidadosamente antes da preparação de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe). Determinadas doses de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) precisam de diluição antes da administração. Siga as instruções de preparação fornecidas abaixo, pois a preparação inadequada pode levar à dose inadequada.

EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) deve ser preparado e administrado por um profissional de saúde como injeção subcutânea (SC).

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.

A administração de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) ocorre ao longo de ciclos de 28 dias, seguindo o esquema de dosagem na Tabela 3, utilizando doses preparatórias (0,16 mg), intermediárias (0,8 mg) e completas (48 mg).

### Preparação de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe)

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

### Instruções de preparação para a dose de 0,16 mg (2 diluições necessárias)

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

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

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

**Instruções de preparação para a dose de 0,8 mg (1 diluição necessária)**

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

<p>1. Prepare o frasco-ampola de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Retire um frasco-ampola de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) 5 mg/mL da geladeira.</li> <li>b) Deixe o frasco-ampola atingir a temperatura ambiente por não mais de 1 hora.</li> <li>c) Gire suavemente o frasco-ampola de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe).</li> </ul> <p><b>NÃO</b> inverta, submeta a vórtex ou agite vigorosamente o frasco-ampola.</p>
<p>2. Realize a diluição</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Rotule um frasco-ampola vazio de tamanho apropriado como “<b>Diluição A</b>”.</li> <li>b) Transfira <b>0,8 mL de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe)</b> para o frasco-ampola <b>Diluição A</b>.</li> <li>c) Transfira <b>4,2 mL de cloreto de sódio 0,9% injetável, USP</b> para o frasco-ampola <b>Diluição A</b> para chegar a uma concentração final de 0,8 mg/mL.</li> <li>d) Gire suavemente o frasco-ampola <b>Diluição A</b> por 30-45 segundos.</li> </ul>
<p>3. Retire a dose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Retire <b>1 mL de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) diluído</b> do frasco-ampola <b>Diluição A</b> com uma seringa.</li> </ul>
<p>4. Rotule a seringa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Rotule a seringa com a potência da dose (0,8 mg) e a hora do dia.</li> </ul>

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

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

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

<p>1. Prepare o frasco-ampola de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Retire um frasco-ampola de EPKINLY 60 mg/ mL da geladeira.</li> <li>b) Deixe o frasco-ampola atingir a temperatura ambiente por não mais de 1 hora.</li> <li>c) Gire suavemente o frasco-ampola de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe).</li> </ul> <p><b>NÃO</b> inverta, submeta a vórtex ou agite vigorosamente o frasco-ampola.</p>
<p>2. Retire a dose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Retire <b>0,8 mL de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe)</b> com uma seringa.</li> </ul>
<p>3. Rotule a seringa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Rotule a seringa com a potência da dose (48 mg) e a hora do dia.</li> </ul>

**Armazenamento para o EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) diluído e preparado**

Use imediatamente a solução de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe). Se não usada imediatamente, armazene em um refrigerador entre 2 °C e 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.

Proteja da luz solar direta. Deixe a solução de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) equilibrar à temperatura ambiente por não mais de 1 hora antes da administração. Descarte a solução de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) não utilizada por além do tempo de armazenamento permitido.

#### **Local de 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<sup>®</sup> (epcoritamabe) em crianças com menos de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas.

**Geriatría:** Em pacientes com LBCL recidivo ou refratário que receberam EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) no estudo clínico, 49% tinham 65 anos de idade ou mais e 19% 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 (LBCL) recidivo ou refratário**

##### **EPCORE NHL-1**

A segurança de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) foi avaliada em EPCORE NHL-1, um estudo de braço único de pacientes com LBCL recidivo ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica, incluindo DLBCL não especificado de outra forma, DLBCL 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 recebeu EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) via injeção subcutânea até progressão da doença ou toxicidade inaceitável de acordo com o cronograma de ciclos de 28 dias a seguir:

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

- Ciclos 10 e além: EPKINLY<sup>®</sup> (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, afro-americanos, 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 hematopoiéticas (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<sup>®</sup> (epcoritamabe) foi 5 ciclos (intervalo: 1 a 20 ciclos).

Reações adversas graves ocorreram em 54% dos pacientes que receberam EPKINLY<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (epcoritamabe) devido a uma reação adversa ocorreu em 3,8% dos pacientes. As reações adversas que resultaram na descontinuação permanente de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) incluíram COVID-19, SLC, SNACI, efusão pleural e fadiga.

Interrupções na dose de EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) devido a uma reação adversa ocorreram em 34% dos pacientes que receberam EPKINLY<sup>®</sup> (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 9 resume as reações adversas em EPCORE NHL-1.

**Tabela 9: Reações adversas ( $\geq 10\%$ ) em pacientes com LBCL recidivo ou refratário que receberam EPKINLY<sup>®</sup> (epcoritamabe) em EPCORE NHL-1**

Reações adversas <sup>§</sup>	EPKINLY <sup>®</sup> (epcoritamabe) (N=157)	
	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>		
Síndrome de liberação de citocinas*	51	2,5 <sup>#</sup>
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>		
Fadiga <sup>a</sup>	29	2,5 <sup>#</sup>
Reações no local da injeção <sup>b</sup>	27	0
Pirexia	24	0
Edema <sup>c</sup>	14	1,9 <sup>#</sup>
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>		
Dor musculoesquelética <sup>d</sup>	28	1,3 <sup>#</sup>

Reações adversas <sup>§</sup>	EPKINLY <sup>®</sup> (epcoritamabe) (N=157)	
	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>		
Dor abdominal <sup>c</sup>	23	1,9 <sup>#</sup>
Diarreia	20	0
Náusea	20	1,3 <sup>#</sup>
Vômito	12	0,6 <sup>#</sup>
<b>Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo</b>		
Erupção cutânea <sup>f</sup>	15	0,6 <sup>#</sup>
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>		
Dor de cabeça	13	0,6 <sup>#</sup>
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>		
Redução do apetite	12	0,6 <sup>#</sup>
<b>Distúrbios cardíacos</b>		
Arritmias cardíacas <sup>g</sup>	10	0,6 <sup>#</sup>

<sup>§</sup> As reações adversas foram classificadas com base em CTCAE versão 5.0.  
<sup>#</sup> Ocorreram apenas reações adversas grau 3.  
<sup>\*</sup> SLC foi classificada usando os critérios de consenso de ASTCT (Lee et al., 2019).  
<sup>a</sup> Fadiga inclui astenia, fadiga e letargia.  
<sup>b</sup> 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.  
<sup>c</sup> Edema inclui edema, edema periférico, edema facial, edema generalizado e inchaço periférico.  
<sup>d</sup> 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.  
<sup>e</sup> Dor abdominal inclui desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior, sensibilidade abdominal.  
<sup>f</sup> 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.  
<sup>g</sup> 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<sup>®</sup> (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 10 resume as anormalidades laboratoriais em EPCORE NHL-1.

**Tabela 10: Anormalidades laboratoriais selecionadas ( $\geq 20\%$ ) que pioraram desde a visita basal em pacientes com LBCL recidivo ou refratário que receberam EPKINLY® (epcoritamabe) em EPCORE NHL-1**

Anormalidade laboratorial*	EPKINLY® (epcoritamabe) <sup>1</sup>	
	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
<b>Hematologia</b>		
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
<b>Bioquímica</b>		
Redução do sódio	56	2,6
Redução do fosfato <sup>2</sup>	56	N/A
Redução da aspartato aminotransferase	48	4,6
Redução 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.		
<sup>1</sup> 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.		
<sup>2</sup> 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).		

**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

MS: 1.9860.0021

Farm. Resp.: Joyce M. C. Camargo  
CRF-SP nº 17.077

abbvie

**Fabricado por:**

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

**Embalado por:**

AbbVie S.r.L.  
Campoverde di Aprilia – Itália

**Importado por:**

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

**USO RESTRITO A HOSPITAIS  
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**AbbVie Line**  
Central de Relacionamento  
**0800 022 2843**  
[www.abbvie.com.br](http://www.abbvie.com.br)



BU 05