



WebCenter Approval Information

Project: PROD-2023-000729-01
Document: 20079821.pdf
Document description:
Version: 8
Version ID: 00002_0000144065
Downloaded: Dec 19, 2023 at 7:56 AM GMT-03:00
By: Garcia de Oliveira Carias, Marina (GARCIMX14)
Approval state:

Draft

1) 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, D-sorbitol, polissorbito 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, D-sorbitol, polissorbito 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 escalonado 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

EPKINLY® (epcoritamabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (DLGCB) 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® (epcoritamabe) foi avaliada em EPCORE NHL-1 (estudo GCT3013-01; NCT03625037), um estudo aberto, multicorteo, multicêntrico, de braço único em 177 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 hematopoéticas (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 na forma de injeção subcutânea de acordo com o seguinte cronograma de ciclos de 28 dias:

- 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 a 16m: 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 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 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 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. Dezolito por cento tinham realizado TCTH autólogo anteriorizado terapia prévia com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR). Orienta 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*	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)
DR	
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; DR = duração da resposta; NA = não alcançado.	
* 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 DR 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 CD21 a C13D1. Melhoras contantes e consistentes na FACT-LymS e na FACT-TOI também foram observadas enquanto os pacientes estavam em tratamento. As pontuações médias (desvio padrão) de CD21 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 (CID1, N = 140) para 51,1 (6,42) na C9D1 (N = 45), tempo final no tratamento mediano. 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 (CID1, 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 C13D1 a 8,4 (15,17) no C9D1.

Referências Bibliográficas

Hutchings M, Mous R, Clausen MR, et al. Dose escalation of open-label 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® 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.

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 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-α e IFN-γ) 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® (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® (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 Q2W (ou seja, após a dose 1 de 48 mg na primeira dose do ciclo 1). As exposições PK são resumidas para a dose recomendada de EPKINLY® (epcoritamabe) na Tabela 2.

Tabela 2: Parâmetros de exposição de EPKINLY® (epcoritamabe) em indivíduos com LBCL recidivo ou refratário

	C _{max} (mcg/mL)*	C _{min} (mcg/mL)*	C _{max} (mcg/mL)*
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 [†] na administração a cada 4 semanas	2,7 (69,5)	4,8 (51,6)	1,2 (130)
[†] Os valores são a média geométrica com CV% geométrica.			
[‡] Os valores em estado estável são aproximados no ciclo 15 (semana 60).			

Absorção: O Tmax 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

Pediatría: 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 ≤1,5x e AST > 1,5x ou bilirrubina total 1 a 1,5 vezes LSN e qualquer AST) para contabilizar diferenças no peso corporal.

Os efeitos da insuficiência renal grave (CLCr 1,5 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.

Em pacientes que receberam a dose recomendada de EPKINLY® (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-medicamento é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. As diferenças nos métodos de ensaio impedem comparações significativas da incidência de anticorpos anti-medicamento (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) tratados com EPKINLY® (epcoritamabe), na dose recomendada durante o tratamento no estudo EPCORE NHL-1 (até 10 ciclos), (ver em “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”), usando um imunossenso de eletroquimioluminescência (ECLIA). Devido à baixa ocorrência de anticorpos anti-medicamento, 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”).

Síndrome de liberação de citocinas ocorreu em 51% dos pacientes que receberam EPKINLY® (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® (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, dispnéia, 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 escalonado 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. 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, avalue 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 “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® (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® (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® (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. As manifestações clínicas de SNACI incluíram, entre outras, estado de confusão, letargia, tremor, disrafia, afasia e mal epiléptico não convulsivo. O início de SNACI deve ser concomitante com SLC, após a resolução de SLC ou na ausência de SLC.

Monitore os pacientes quanto à possível SNACI após EPKINLY® (epcoritamabe). Aos primeiros sinais ou sintomas de SNACI, avalue 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 “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® (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® (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 sepsis, 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® (epcoritamabe) e trate apropriadamente. Evite a administração de EPKINLY® (epcoritamabe) em pacientes com infecções ativas. Forneça profilaxia para *Pneumonia por Pneumocystis jirovecii* (PCP) antes do início do tratamento com EPKINLY® (epcoritamabe); considere iniciar profilaxia contra herpesvírus antes do início de EPKINLY® (epcoritamabe) (ver em “POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

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

Citopenias

EPKINLY® (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® (epcoritamabe) (ver em “POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Considere a administração profilática de fator estimulante de colônia de granulócitos, conforme aplicável.

Toxicidade embrionifetal

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.

Os efeitos da insuficiência renal grave (CLCr 1,5 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.

Em pacientes que receberam a dose recomendada de EPKINLY® (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.

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.

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) 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® (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® (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® (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 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 gravidade 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*	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

* 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

