

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tepkinly 4 mg/0,8 ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de 0,8 ml contém 4 mg de epcoritamab numa concentração de 5 mg/ml.

Cada frasco para injetáveis contém um enchimento excedente que permite retirar a quantidade indicada.

Epcoritamab é um anticorpo humanizado da imunoglobulina G1 (IgG1) biespecífico para os antígenos CD3 e CD20, produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de DNA recombinante.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de Tepkinly contém 21,9 mg de sorbitol e 0,42 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução incolor a ligeiramente amarela, pH 5,5 e osmolalidade de, aproximadamente, 211 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tepkinly em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica.

Tepkinly em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma folicular (LF) recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica.

4.2 Posologia e modo de administração

Tepkinly só pode ser administrado sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado na utilização de terapêuticas antineoplásicas. Deverá estar disponível, pelo menos, 1 dose de tocilizumab, para utilização em caso de um acontecimento de SLC, antes da administração do epcoritamab no Ciclo 1. Deverá ser assegurado o acesso a uma dose adicional de tocilizumab no período de 8 horas após a utilização da dose anterior de tocilizumab.

Posologia

Pré-medicação e regime posológico recomendados

Tepkinly deve ser administrado de acordo com o seguinte regime de titulação da dose, em ciclos de 28 dias, conforme descrito na Tabela 1 para doentes com linfoma difuso de grandes células B, e na Tabela 2 para doentes com linfoma folicular.

Tabela 1 Regime de titulação da dose de Tepkinly em 2 passos para doentes com linfoma difuso de grandes células B

Regime posológico	Ciclo de tratamento	Dias	Dose de epcoritamab (mg) ^a
Semanalmente	Ciclo 1	1	0,16 mg (Dose de titulação 1)
		8	0,8 mg (Dose de titulação 2)
		15	48 mg (Primeira dose completa)
		22	48 mg
Semanalmente	Ciclos 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
A cada duas semanas	Ciclos 4 - 9	1, 15	48 mg
A cada quatro semanas	Ciclos 10 +	1	48 mg
^a 0,16 mg é a dose inicial, 0,8 mg é a dose intermédia e 48 mg é a dose completa.			

Tabela 2 Regime de titulação da dose de Tepkinly em 3 passos para doentes com linfoma folicular

Regime posológico	Ciclo de tratamento	Dias	Dose de epcoritamab (mg) ^a
Semanalmente	Ciclo 1	1	0,16 mg (Dose de titulação 1)
		8	0,8 mg (Dose de titulação 2)
		15	3 mg (Dose de titulação 3)
		22	48 mg (Primeira dose completa)
Semanalmente	Ciclos 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
A cada duas semanas	Ciclos 4 - 9	1, 15	48 mg
A cada quatro semanas	Ciclos 10 +	1	48 mg
^a 0,16 mg é a dose inicial, 0,8 mg é a dose intermédia, 3 mg é uma segunda dose intermédia e 48 mg é a dose completa.			

Tepkinly deve ser administrado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Mais informações sobre a pré-medicação recomendada para a síndrome de libertação de citocinas (SLC) estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 Pré-medicação de epcoritamab

Ciclo	Doentes que requerem pré-medicação	Pré-medicação	Administração
Ciclo 1	Todos os doentes	Dexametasona ^b (15 mg por via oral ou intravenosa) ou Prednisolona (100 mg por via oral ou intravenosa) ou equivalente	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minutos antes de cada administração semanal de epcoritamab E durante três dias consecutivos após cada administração semanal de epcoritamab no Ciclo 1
		<ul style="list-style-type: none"> Difenidramina (50 mg por via oral ou intravenosa) ou equivalente Paracetamol (650 a 1000 mg por via oral) 	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minutos antes de cada administração semanal de epcoritamab

Ciclo	Doentes que requerem pré-medicação	Pré-medicação	Administração
Ciclo 2 e subsequentes	Doentes que tiveram SLC de Grau 2 ou 3 ^a com a dose anterior	<ul style="list-style-type: none"> Dexametasona^b (15 mg por via oral ou intravenosa) ou Prednisolona (100 mg por via oral ou intravenosa) ou equivalente 	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minutos antes da próxima administração de epcoritamab após um acontecimento de SLC de grau 2 ou 3^a E durante três dias consecutivos após a próxima administração de epcoritamab, até que epcoritamab seja administrado sem acontecimentos subsequentes de qualquer grau de SLC
^a Os doentes descontinuarão permanentemente epcoritamab após um acontecimento de SLC de Grau 4. ^b A dexametasona é o corticosteroide preferido na profilaxia da SLC com base no Estudo de Otimização GCT3013-01.			

É fortemente recomendada a profilaxia para prevenir a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) e infeções pelo vírus do herpes, especialmente durante a utilização concomitante de corticosteroides.

Tepkinly deve ser administrado a doentes adequadamente hidratados.

É fortemente recomendado que todos os doentes sigam as seguintes diretrizes de ingestão de fluidos durante o Ciclo 1, excepto se medicamento contraindicado:

- 2-3 L de ingestão de fluidos durante as 24 horas anteriores a cada administração de epcoritamab
- Suspende medicamentos anti-hipertensivos por 24 horas antes de cada administração de epcoritamab
- Administrar 500 ml de fluidos isotónicos intravenosos (IV) no dia do epcoritamab antes da administração da dose; E
- 2-3 L de ingestão de fluidos durante as 24 horas seguintes a cada administração de epcoritamab.

Recomenda-se que os doentes com risco acrescido de síndrome de lise tumoral clínica (STLC) recebam hidratação e tratamento profilático anti-hiperuricémico.

Os doentes devem ser monitorizados quanto à presença de sinais e sintomas de SLC e/ou síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS) e geridos de acordo com as diretrizes de prática atuais, após a administração de epcoritamab. Os doentes devem ser aconselhados sobre os sinais e sintomas associados à SLC e ICANS e sobre a procura de assistência médica imediata, caso ocorram sinais ou sintomas a qualquer altura (ver secção 4.4).

Os doentes com LDGCB devem ser hospitalizados durante 24 horas após administração da dose de 48 mg do Dia 15 do Ciclo 1 para monitorização de sinais e sintomas de SLC e/ou ICANS.

Modificações de dose e gestão de reações adversas

Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

Os doentes tratados com epcoritamab podem desenvolver SLC.

Avaliar e tratar outras causas de febre, hipoxia e hipotensão. Se houver suspeitas de SLC, gerir de acordo com as recomendações da Tabela 4. Os doentes que tiveram SLC devem ser monitorizados com maior frequência durante a administração seguinte de epcoritamab.

Tabela 4 Orientações para a classificação e gestão da SLC

Grau^a	Terapêutica recomendada	Modificação da dose de epcoritamab
Grau 1 <ul style="list-style-type: none"> Febre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) 	<p>Fornecer cuidados de suporte tais como antipiréticos e hidratação por via intravenosa</p> <p>Poderá iniciar-se dexametasona^b</p> <p>Em casos de idade avançada, elevada carga tumoral, células tumorais circulantes, febre refratária a antipiréticos</p> <ul style="list-style-type: none"> Deve considerar-se terapêutica com anticitocinas, tocilizumab^d <p>Para a SLC com ICANS concomitante, consultar a Tabela 5</p>	Suspender epcoritamab até resolução do acontecimento de SLC
Grau 2 <ul style="list-style-type: none"> Febre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) <p>e</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipotensão que não requeira vasoconstritores <p>e/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipoxia que requeira oxigenoterapia de baixo fluxo^e por cânula nasal ou método <i>blow-by</i> 	<p>Fornecer cuidados de suporte tais como antipiréticos e hidratação por via intravenosa</p> <p>Deve considerar-se dexametasona^b</p> <p>Recomenda-se terapêutica com anticitocinas, tocilizumab^d</p> <p>Se a SLC for refratária à dexametasona e a tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> devem administrar-se imunossuppressores^g alternativos e metilprednisolona 1000 mg/dia por via intravenosa até haver uma melhoria clínica <p>Para a SLC com ICANS concomitante, consultar a Tabela 5</p>	Suspender epcoritamab até resolução do acontecimento de SLC

Grau^a	Terapêutica recomendada	Modificação da dose de epcoritamab
Grau 3 <ul style="list-style-type: none"> • Febre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão que requeira um vasoconstritor com ou sem vasopressina e/ou <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxia que requeira oxigenoterapia de alto fluxo^f por cânula nasal, máscara facial, máscara de não reinalação ou máscara de venturi 	<p>Fornecer cuidados de suporte tais como antipiréticos e hidratação por via intravenosa</p> <p>Deve ser administrada dexametasona^c</p> <p>Recomenda-se terapêutica com anticitocinas, tocilizumab^d</p> <p>Se a SLC for refratária à dexametasona e a tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • devem ser iniciados imunossuppressores^g alternativos e metilprednisolona 1000 mg/dia por via intravenosa até à melhoria clínica <p>Para a SLC com ICANS concomitante, consultar a Tabela 5</p>	<p>Suspender epcoritamab até resolução do acontecimento de SLC</p> <p>Caso o acontecimento de SLC de Grau 3 tiver duração superior a 72 horas, epcoritamab deve ser descontinuado.</p> <p>Se mais do que 2 acontecimentos separados de SLC de Grau 3, mesmo que ocorra resolução de cada acontecimento para Grau 2 dentro de 72 horas, epcoritamab deve ser descontinuado.</p>
Grau 4 <ul style="list-style-type: none"> • Febre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão que requeira ≥ 2 vasoconstritores (excluindo vasopressina) e/ou <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxia que requeira ventilação de pressão positiva (p. ex., pressão positiva contínua das vias respiratórias (CPAP), pressão positiva das vias respiratórias em dois níveis de pressão (BiPAP), intubação e ventilação mecânica) 	<p>Fornecer cuidados de suporte tais como antipiréticos e hidratação por via intravenosa</p> <p>Deve ser administrada dexametasona^c</p> <p>Recomenda-se terapêutica com anticitocinas, tocilizumab^d</p> <p>Se a SLC for refratária à dexametasona e a tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • devem ser administrados imunossuppressores^g alternativos e metilprednisolona 1000 mg/dia por via intravenosa até haver uma melhoria clínica <p>Para a SLC com ICANS concomitante, consultar a Tabela 5</p>	<p>Descontinuar epcoritamab permanentemente</p>

^aSLC classificada de acordo com os critérios consensuais da ASTCT

^bDexametasona deve ser administrada entre 10-20 mg por dia (ou equivalente)

^cDexametasona deve ser administrada entre 10-20 mg por via intravenosa a cada 6 horas

^dTocilizumab 8 mg/kg por via intravenosa durante 1 hora (não exceder 800 mg por dose). Repetir tocilizumab após pelo menos 8 horas, conforme necessário. Máximo de 2 doses num período de 24 horas

^eOxigenoterapia de baixo fluxo é definida como oxigénio administrado a < 6 l/minuto

^fOxigenoterapia de alto fluxo é definida como oxigénio administrado a ≥ 6 l/minuto

^gRiegler L et al. (2019)

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS)

Os doentes devem ser monitorizados quanto à presença de sinais e sintomas de ICANS. Devem ser excluídas outras causas de sintomas neurológicos. Se houver suspeitas de ICANS, gerir de acordo com as recomendações da Tabela 5.

Tabela 5 Orientações para a classificação e gestão da ICANS

Grau^a	Terapêutica recomendada	Modificação da dose de epcoritamab
Grau 1^b Pontuação ICE ^c de 7-9 ^b ou diminuição do nível de consciência ^b : desperta de forma espontânea	Tratamento com dexametasona ^d Considerar medicamentos anticonvulsivos não sedativos (p. ex., levetiracetam) até resolução da ICANS Sem SLC concomitante: <ul style="list-style-type: none"> Não é recomendada terapêutica com anticitocinas Para ICANS com SLC concomitante: <ul style="list-style-type: none"> Tratamento com dexametasona^d Escolher uma terapêutica com imunossuppressores alternativos^e a tocilizumab, se possível 	Suspender epcoritamab até resolução do acontecimento
Grau 2^b Pontuação ICE ^c de 3-6 ou diminuição do nível de consciência ^b : desperta ao som da voz	Tratamento com dexametasona ^f Considerar medicamentos anticonvulsivos não sedativos (p. ex., levetiracetam) até resolução da ICANS Sem SLC concomitante: <ul style="list-style-type: none"> Não é recomendada terapêutica com anticitocinas Para ICANS com SLC concomitante: <ul style="list-style-type: none"> Tratamento com dexametasona^d Escolher uma terapêutica com imunossuppressores alternativos^e a tocilizumab, se possível 	Suspender epcoritamab até resolução do acontecimento
Grau 3^b Pontuação ICE ^c de 0-2 ou diminuição do nível de consciência ^b : desperta apenas com estímulo tátil, ou convulsões ^b , seja: <ul style="list-style-type: none"> qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada que se resolva rapidamente, ou <ul style="list-style-type: none"> crises não convulsivas no eletroencefalograma (EEG) 	Tratamento com dexametasona ^g <ul style="list-style-type: none"> Se não houver resposta, iniciar metilprednisolona 1000 mg/dia Considerar medicamentos anticonvulsivos não sedativos (p. ex., levetiracetam) até resolução da ICANS Sem SLC concomitante: <ul style="list-style-type: none"> Não é recomendada terapêutica com anticitocinas Para ICANS com SLC concomitante: <ul style="list-style-type: none"> Tratamento com dexametasona 	Descontinuar epcoritamab permanentemente

Grau ^a	Terapêutica recomendada	Modificação da dose de epcoritamab
que se resolvam com intervenção ou pressão intracraniana aumentada: edema focal/local ^b em neuroimagiologia ^c	<ul style="list-style-type: none"> ○ Se não houver resposta, iniciar metilprednisolona 1000 mg/dia • Escolher uma terapêutica com imunossuppressores alternativos^c a tocilizumab, se possível 	
<p>Grau 4^b Pontuação ICE^{c, b} de 0</p> <p>ou diminuição do nível de consciência^b, seja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • não é possível despertar o doente ou requer estímulos táteis vigorosos ou repetitivos para despertar, ou • letargia ou coma, ou <p>convulsões^b, seja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • convulsão prolongada potencialmente fatal (> 5 minutos), ou • convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem regresso à linha basal entre as mesmas, <p>ou</p> <p>alterações motoras^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fraqueza motora focal profunda como hemiparesia ou paraparesia, ou pressão intracraniana aumentada/edema cerebral^b, com sinais/sintomas tais como: • edema cerebral difuso em neuroimagiologia, ou • postura descerebrada ou decorticada, <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • paralisia do nervo craniano VI, ou • edema papilar, ou • tríade de Cushing 	<p>Tratamento com dexametasona^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se não houver resposta, iniciar metilprednisolona 1000 mg/dia <p>Considerar medicamentos anticonvulsivos não sedativos (p. ex., levetiracetam) até resolução da ICANS</p> <p>Sem SLC concomitante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não é recomendada terapêutica com anticitocinas <p>Para a ICANS com SLC concomitante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamento com dexametasona <ul style="list-style-type: none"> ○ Se não houver resposta, iniciar metilprednisolona 1000 mg/dia • Escolher uma terapêutica com imunossuppressores alternativos^c a tocilizumab, se possível 	Descontinuar epcoritamab permanentemente

^aICANS classificada de acordo com os critérios consensuais da ASTCT

^bO grau de ICANS é determinado pelo acontecimento mais grave (Pontuação ICE, nível de consciência, convulsões, alterações motoras, pressão intracraniana aumentada/edema cerebral) que não possa ser atribuído a qualquer outra causa

^cSe for possível despertar o doente e este for capaz de realizar a avaliação da encefalopatia associada a células efetoras imunitárias (ICE), avaliar: Orientação (orientado quanto ao ano, mês, cidade, hospital = 4 pontos);

Grau ^a	Terapêutica recomendada	Modificação da dose de epcoritamab
<p>Nomes (nomear 3 objetos, p. ex., apontar para um relógio, uma caneta, um botão = 3 pontos); Seguir instruções (p. ex., “mostre-me 2 dedos” ou “feche os olhos e deite a língua para fora” = 1 ponto); Escrita (capacidade para escrever uma frase padrão = 1 ponto); e Atenção (contagem decrescente a partir de 100, de dez em dez = 1 ponto). Se não for possível despertar o doente e este não for capaz de realizar a avaliação ICE (ICANS de Grau 4) = 0 pontos.</p> <p>^dDexametasona deve ser administrada a 10 mg por via intravenosa a cada 12 horas</p> <p>^eRiegler L et al. (2019)</p> <p>^fDexametasona 10-20 mg por via intravenosa a cada 12 horas</p> <p>^gDexametasona 10-20 mg por via intravenosa a cada 6 horas</p>		

Tabela 6 Modificações de dose recomendadas para outras reações adversas

Reação Adversa ¹	Gravidade ¹	Ação
Infeções (ver secção 4.4)	Grau 1-4	<ul style="list-style-type: none"> Suspender epcoritamab em doentes com infeção ativa, até resolução da infeção Para Grau 4, considerar descontinuar epcoritamab permanentemente
Neutropenia ou neutropenia febril (ver secção 4.8)	Contagem absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Suspender epcoritamab até contagem absoluta de neutrófilos de $0,5 \times 10^9/l$ ou superior
Trombocitopenia (ver secção 4.8)	Contagem de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Suspender epcoritamab até contagem de plaquetas de $50 \times 10^9/l$ ou superior
Outras reações adversas (ver secção 4.8)	Grau 3 ou superior	<ul style="list-style-type: none"> Suspender epcoritamab até resolução da toxicidade para Grau 1 ou ao inicial.
¹ Com base nos critérios de terminologia para acontecimentos adversos do <i>National Cancer Institute</i> (NCI CTCAE), Versão 5.0		

Omissão ou adiamento da dose

Linfoma difuso de grandes células B

É necessário um ciclo de reiniciação (idêntico ao Ciclo 1 com profilaxia padrão da SLC):

- Se passarem mais de 8 dias entre a dose inicial (0,16 mg) e a dose intermédia (0,8 mg), ou
- Se passarem mais de 14 dias entre a dose intermédia (0,8 mg) e a primeira dose completa (48 mg), ou
- Se passarem mais de 6 semanas entre as doses completas (48 mg)

Após o ciclo de reiniciação, o doente deve retomar o tratamento no Dia 1 do próximo ciclo de tratamento (que se segue ao ciclo durante o qual a dose foi adiada).

Linfoma folicular

É necessário um ciclo de reiniciação (idêntico ao Ciclo 1 com profilaxia padrão da SLC):

- Se passarem mais de 8 dias entre a dose inicial (0,16 mg) e a dose intermédia (0,8 mg), ou

- Se passarem mais de 8 dias entre a dose intermédia (0,8 mg) e a segunda dose intermédia (3 mg), ou
- Se passarem mais de 14 dias entre a segunda dose intermédia (3 mg) e a primeira dose completa (48 mg), ou
- Se passarem mais de 6 semanas entre quaisquer duas doses completas (48 mg)

Após o ciclo de reiniciação, o doente deve retomar o tratamento no Dia 1 do próximo ciclo de tratamento planeado (que se segue ao ciclo durante o qual a dose foi adiada).

Populações especiais

Compromisso renal

Não são considerados necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Epcoritamab não foi estudado em doentes com compromisso renal grave a doença renal terminal. Não podem ser feitas recomendações posológicas para doentes com compromisso renal grave a doença renal terminal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não são considerados necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro. Epcoritamab não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (definido como bilirrubina total > 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) e qualquer nível de AST) e os dados são limitados em doentes com compromisso hepático moderado (definido como bilirrubina total > 1,5 a 3 vezes ao LSN e a qualquer nível de AST). Não podem ser feitas recomendações posológicas para doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secção 5.2).

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com ≥ 65 anos de idade (ver secções 5.1 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tepkinly em crianças com menos de 18 anos de idade não foi ainda estabelecida. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Tepkinly é para utilização por via subcutânea. Deve ser administrado apenas por injeção subcutânea, preferencialmente na parte inferior do abdómen ou na coxa. A alteração do local de injeção do lado esquerdo para o direito ou vice-versa é recomendada, especialmente durante o regime de administração semanal (isto é, Ciclos 1 a 3).

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

A SLC, que pode ser perigosa ou fatal, ocorreu em doentes a receber epcoritamab. Os sinais e sintomas mais frequentes de SLC incluem pirexia, hipotensão e hipoxia. Outros sinais e sintomas de SLC em mais do que dois doentes incluem arrepios, taquicardia, cefaleia e dispneia.

A maioria dos acontecimentos de SLC ocorreu no Ciclo 1 e estavam associados à primeira dose completa de epcoritamab. Administrar corticosteroides profiláticos para mitigar o risco de SLC (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser monitorizados quanto à presença de sinais e sintomas de SLC após a administração de epcoritamab.

Aos primeiros sinais ou sintomas de SLC, deve ser instituído tratamento de cuidados de suporte com tocilizumab e/ou corticosteroides, conforme indicado (ver secção 4.2, Tabela 4). Os doentes devem ser aconselhados sobre os sinais e sintomas associados à SLC e devem ser instruídos a contactar o seu profissional de saúde e a procurar assistência médica imediata, caso ocorram sinais ou sintomas a qualquer altura. A gestão da SLC pode requerer a suspensão ou descontinuação temporária de epcoritamab, com base na gravidade da SLC (ver secção 4.2).

Os doentes com LDGCB devem ser hospitalizados durante 24 horas após administração da dose de 48 mg do Dia 15 do Ciclo 1 para monitorização de sinais e sintomas de SLC.

Linfocitose hemofagocítica (LHH)

Foi notificada linfocitose hemofagocítica (LHH), incluindo casos fatais, em doentes a receber epcoritamab. A LHH é uma síndrome potencialmente fatal, caracterizada por febre, erupção cutânea, linfadenopatia, hepato- e/ou esplenomegalia e citopenias. A LHH deve ser considerada quando a apresentação da SLC é atípica ou prolongada. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas clínicos de LHH. Em caso de suspeita de LHH, o epcoritamab tem de ser interrompido para uma avaliação diagnóstica completa e o tratamento para a LHH iniciado.

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS)

A ICANS, incluindo acontecimentos fatais, ocorreu em doentes a receber epcoritamab. A ICANS pode manifestar-se como afasia, nível de consciência alterado, perturbações cognitivas, fraqueza motora, convulsões e edema cerebral.

A maioria dos casos de ICANS ocorreu durante o Ciclo 1 de tratamento com epcoritamab, ainda que alguns dos casos se tenham manifestado tardiamente.

Os doentes devem ser monitorizados quanto à presença de sinais e sintomas de ICANS após a administração de epcoritamab. Aos primeiros sinais ou sintomas de ICANS, deve ser instituído tratamento de cuidados de suporte com corticosteroides e medicamentos anticonvulsivos não sedativos, conforme indicado (ver secção 4.2, Tabela 5). Os doentes devem ser aconselhados sobre os sinais e sintomas de ICANS e quanto à possibilidade de os acontecimentos se manifestarem tardiamente. Os doentes devem ser instruídos a contactar o seu profissional de saúde e a procurar assistência médica imediata, caso ocorram sinais ou sintomas a qualquer altura. Epcoritamab deve ser adiado ou descontinuado, conforme recomendado (ver secção 4.2).

Os doentes com LDGCB devem ser hospitalizados durante 24 horas após administração da dose de 48 mg do Dia 15 do Ciclo 1 para monitorização de sinais e sintomas de ICANS.

Infeções graves

O tratamento com epcoritamab pode conduzir a um risco aumentado de infeções. Foram observadas em estudos clínicos infeções graves ou fatais em doentes tratados com epcoritamab (ver secção 4.8).

A administração de epcoritamab deve ser evitada em doentes com infeções sistémicas ativas clinicamente relevantes.

Conforme indicado, devem ser administrados agentes antimicrobianos profiláticos antes e durante o tratamento com epcoritamab (ver secção 4.2). Os doentes devem ser monitorizados, quanto à presença de sinais e sintomas de infeção, antes e após a administração de epcoritamab, e tratados de forma adequada. Em caso de neutropenia febril, os doentes devem ser avaliados quanto à presença de infeção e tratados com antibióticos, fluidos e outros cuidados de suporte, de acordo com as diretrizes locais.

Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), incluindo casos fatais, foram notificados em doentes tratados com epcoritamab que também receberam tratamento prévio com outros medicamentos imunossuppressores. Se ocorrerem sintomas neurológicos sugestivos de LMP durante a terapêutica com epcoritamab, o tratamento com epcoritamab deve ser descontinuado e devem ser iniciadas medidas apropriadas de diagnóstico.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

Foi notificada SLT em doentes a receberem epcoritamab (ver secção 4.8). Recomenda-se que os doentes com um risco aumentado de SLT recebam hidratação e tratamento profilático com um agente anti-hiperuricémico. Os doentes devem ser monitorizados para sinais ou sintomas de SLT, especialmente os doentes com uma elevada carga tumoral ou tumores de proliferação rápida, e os doentes com função renal reduzida. Os doentes devem ser monitorizados em termos de análises bioquímicas ao sangue e as alterações devem ser imediatamente tratadas.

Exacerbação tumoral

Foi notificada exacerbação tumoral em doentes tratados com epcoritamab (ver secção 4.8). As manifestações podem incluir dor localizada e inchaço. Consistente com o mecanismo de ação de epcoritamab, a exacerbação tumoral é muito provavelmente devida ao influxo de células T aos locais do tumor após administração de epcoritamab.

Não há riscos específicos de exacerbação tumoral que tenham sido identificados; contudo, há um risco aumentado de comprometimento e morbidade devido a efeito de massa secundário à exacerbação tumoral em doentes com tumores volumosos localizados próximos às vias aéreas e/ou aos órgãos vitais. Os doentes tratados com epcoritamab devem ser monitorizados e avaliados para exacerbação tumoral em locais anatomicamente críticos.

Doença CD20-negativa

Os dados disponíveis sobre doentes com LDGCB CD20-negativo e doentes com LF CD20-negativo tratados com epcoritamab são limitados, e é possível que os doentes com LDGCB CD20-negativo e os doentes com LF CD20-negativo possam ter um benefício inferior em comparação com os doentes com LDGCB CD20-positivo e os doentes com LF CD20-positivo, respetivamente. Os potenciais riscos e benefícios associados ao tratamento de doentes com LDGCB e LF CD20-negativos com epcoritamab devem ser considerados.

Cartão do doente

O médico deve informar o doente sobre o risco de SLC e ICANS e sobre quaisquer sinais e sintomas de SLC e ICANS. Os doentes devem ser instruídos a procurar ajuda médica imediatamente caso tenham sinais e sintomas de SLC e/ou ICANS. Os doentes devem receber um cartão do doente e devem ser instruídos a trazê-lo sempre consigo. Este cartão descreve os sintomas de SLC e ICANS que, caso ocorram, devem induzir o doente a procurar ajuda médica imediatamente.

Imunização

Não devem ser administradas vacinas vivas e/ou vivas atenuadas durante a terapêutica com epcoritamab. Não foram realizados estudos em doentes que receberam vacinas vivas.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém 21,9 mg de sorbitol por frasco para injetáveis, que é equivalente a 27,33 mg/ml.

Este medicamento contém 0,42 mg de polissorbato 80 por frasco para injetáveis, equivalente a 0,4 mg/ml. O Polissorbato 80 pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A elevação transitória de certas citocinas pró-inflamatórias pelo epcoritamab pode suprimir as atividades enzimáticas do CYP450. Deve ser considerada a monitorização terapêutica no início do tratamento com epcoritamab, em doentes tratados com substratos do CYP450 de índice terapêutico estreito.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Métodos contraceptivos em mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com epcoritamab e durante, pelo menos, 4 meses após a última dose. Verificar o estado de gravidez em mulheres com potencial para engravidar antes de iniciar o tratamento com epcoritamab.

Gravidez

Com base no seu mecanismo de ação, quando administrado a mulheres grávidas, epcoritamab pode provocar danos fetais, incluindo linfocitopenia de células B e alterações nas respostas imunitárias normais. Não há dados sobre a utilização de epcoritamab em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução animal com epcoritamab. Os anticorpos IgG1, como epcoritamab, podem atravessar a placenta, resultando em exposição fetal. Aconselhar as mulheres grávidas sobre o potencial risco para o feto.

Epcoritamab não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se epcoritamab é excretado no leite materno ou o seu efeito na produção de leite. Uma vez que se sabe que os IgGs estão presentes no leite, a exposição neonatal a epcoritamab pode ocorrer na amamentação, por transferência. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com epcoritamab e durante, pelo menos, 4 meses após a última dose.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com epcoritamab (ver secção 5.3). Desconhece-se o efeito de epcoritamab na fertilidade masculina e feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de epcoritamab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Devido ao potencial para ICANS, os doentes a receber epcoritamab estão em risco de alteração do

nível de consciência (ver secção 4.4). Os doentes devem ser aconselhados a ter cuidado quando (ou evitar, se sintomáticos) conduzem, andam de bicicleta ou utilizam máquinas pesadas ou potencialmente perigosas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de epcoritamab foi avaliada num estudo de braço único não aleatorizado, GCT3013-01, em 382 doentes com linfoma de grandes células B (N=167), linfoma folicular (N=129) e linfoma folicular (regime de titulação da dose em 3 passos, N=86) recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica e incluiu todos os doentes recrutados para a dose de 48 mg e que receberam, pelo menos, uma dose de epcoritamab. As seguintes reações adversas foram notificadas com epcoritamab durante ensaios clínicos e experiência pós-comercialização.

A duração mediana de exposição a epcoritamab foi de 4,9 meses (intervalo: < 1 a 30 meses).

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram SLC, reações no local de injeção, fadiga, infeção viral, neutropenia, dor musculoesquelética, pirexia e diarreia.

Ocorreram reações adversas graves em 50% dos doentes. A reação adversa grave mais frequente ($\geq 10\%$) foi a síndrome de libertação de citocinas (34%). Catorze doentes (3,7%) sofreram uma reação adversa fatal (pneumonia em 9 (2,4%) doentes, infeção viral em 4 (1,0%) doentes e ICANS em 1 (0,3%) doente).

Ocorreram reações adversas que resultaram na descontinuação em 6,8% dos doentes. A descontinuação de epcoritamab devido a pneumonia ocorreu em 14 (3,7%) doentes, infeção viral em 8 (2,1%) doentes, fadiga em 2 (0,5%) doentes e SLC, ICANS, ou diarreia, em 1 (0,3%) doente cada.

As suspensões de dose devido a reações adversas ocorreram em 42% dos doentes. As reações adversas que resultaram em suspensões de dose ($\geq 3\%$) foram infeções virais (17%), SLC (11%), neutropenia (5,2%), pneumonia (4,7%), infeção do trato respiratório superior (4,2%) e pirexia (3,7%).

Tabela de reações adversas

As reações adversas que ocorreram com epcoritamab nos estudos clínicos (Tabela 7) encontram-se listadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA e baseiam-se na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); e muito raros ($< 1/10\ 000$).

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

Tabela 7 Reações adversas notificadas em doentes com LGCB ou LF recidivante ou refratário tratados com epcoritamab

Classes de sistemas de órgãos / termo preferencial ou reação adversa	Todos os graus	Grau 3-4
Infeções e infestações		
Infeção viral ^a	Muito frequentes	Frequentes
Pneumonia ^b	Muito frequentes	Frequentes
Infeção do trato respiratório superior ^c	Muito frequentes	Frequentes
Infeção fúngica ^d	Frequentes	
Sepsis ^e	Frequentes	Frequentes

Classes de sistemas de órgãos / termo preferencial ou reação adversa	Todos os graus	Grau 3-4
Celulite	Frequentes	Frequentes
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		
Exacerbação tumoral	Frequentes	
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Neutropenia ^f	Muito frequentes	Muito frequentes
Anemia ^g	Muito frequentes	Frequentes
Trombocitopenia ^h	Muito frequentes	Frequentes
Linfopenia ⁱ	Muito frequentes	Frequentes
Neutropenia febril	Frequentes	Frequentes
Doenças do sistema imunitário		
Síndrome de libertação de citocinas ^j	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Diminuição do apetite	Muito frequentes	Pouco frequentes
Hipocaliemia	Frequentes	Frequentes
Hipofosfatemia	Frequentes	Frequentes
Hipomagnesemia	Frequentes	Pouco frequentes
Síndrome de lise tumoral ^k	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso		
Cefaleia	Muito frequentes	Pouco frequentes
Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias ^j	Frequentes	Pouco frequentes
Cardiopatias		
Arritmias cardíacas ^l	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Derrame pleural	Frequentes	Frequentes
Doenças gastrointestinais		
Diarreia	Muito frequentes	Pouco frequentes
Dor abdominal ^m	Muito frequentes	Frequentes
Náuseas	Muito frequentes	Pouco frequentes
Vômitos	Frequentes	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Erupção cutânea ⁿ	Muito frequentes	
Prurido	Frequentes	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Dor musculoesquelética ^o	Muito frequentes	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Reações no local de injeção ^p	Muito frequentes	
Fadiga ^q	Muito frequentes	Frequentes
Pirexia ^r	Muito frequentes	Frequentes
Edema ^s	Muito frequentes	Frequentes
Exames complementares de diagnóstico		
Alanina aminotransferase aumentada	Frequentes	Frequentes
Aspartato aminotransferase aumentada	Frequentes	Frequentes
Creatinina no sangue aumentada	Frequentes	
Sódio no sangue diminuído ^t	Frequentes	Pouco frequentes
Fosfatase alcalina aumentada	Frequentes	

As reações adversas foram classificadas utilizando os NCI CTCAE versão 5.0

^aInfeção viral inclui COVID-19, coriorretinite por citomegalovírus, colite por citomegalovírus, infeção por citomegalovírus, reativação da infeção por citomegalovírus, gastroenterite viral, herpes simplex, reativação de herpes simplex, infeção pelo vírus herpes, herpes zoster, herpes oral, síndrome pós-COVID-19 agudo e infeção pelo vírus varicela zoster

^bPneumonia inclui pneumonia por COVID-19 e pneumonia

^cInfeção do trato respiratório superior inclui laringite, faringite, infeção por vírus sincicial respiratório, rinite, infeção por rinovírus e infeção do trato respiratório superior

^dInfeção fúngica inclui infeção por candida, candidíase esofágica, candidíase oral e candidíase orofaríngea

^eSepsis inclui bacteremia, sepsis e choque séptico

^fNeutropenia inclui neutropenia e contagem diminuída de neutrófilos

^gAnemia inclui anemia e ferritina sérica diminuída

^hTrombocitopenia inclui contagem diminuída de plaquetas e trombocitopenia

ⁱLinfopenia inclui diminuição da contagem de linfócitos e linfopenia

^jOs acontecimentos foram classificados utilizando os critérios de consenso da *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT)

^kSíndrome de lise tumoral clínica foi classificada com base nos critérios de Cairo-Bishop

^lArritmias cardíacas incluem bradicardia, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular e taquicardia

^mDor abdominal inclui desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior e sensibilidade abdominal

ⁿErupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea pustulosa e erupção cutânea vesicular

^oDor musculoesquelética inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor no flanco, dor musculoesquelética no peito, dor musculoesquelética, mialgia, dor no pescoço, dor no peito não-cardíaca, dor, dor nas extremidades e dor espinhal

^pReações no local de injeção incluem equimose no local de injeção, eritema no local de injeção, hipertrofia no local de injeção, inflamação no local de injeção, massa no local de injeção, nódulo no local de injeção, edema no local de injeção, dor no local de injeção, prurido no local de injeção, erupção cutânea no local de injeção, reação no local de injeção, inchaço no local de injeção e urticária no local de injeção.

^qFadiga inclui astenia, fadiga e letargia

^rPirexia inclui temperatura corporal aumentada e pirexia

^sEdema inclui edema da face, edema generalizado, edema, edema periférico, inchaço periférico, inchaço e inchaço da face

^tSódio no sangue diminuído inclui sódio no sangue diminuído e hiponatremia

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas

Regime de titulação da dose em 2 passos (linfoma de grandes células B e linfoma folicular)

No estudo GCT3013-01, a SLC de qualquer grau ocorreu em 58% (171/296) dos doentes com linfoma de grandes células B e linfoma folicular tratados com epcoritamab com o regime de titulação da dose em 2 passos. A incidência de Grau 1 foi de 35%, a de Grau 2 foi de 21% e a de Grau 3 ocorreu em 2,4% dos doentes. A SLC recorrente ocorreu em 21% dos doentes. A SLC de qualquer grau ocorreu em 9,8% dos doentes após a dose inicial (Dia 1 do Ciclo 1); 13% após a dose intermédia (Dia 8 do Ciclo 1); 51% após a primeira dose completa (Dia 15 do Ciclo 1), 6,5% após a segunda dose completa (Dia 22 do Ciclo 1) e 3,7% após a terceira dose completa (Dia 1 do Ciclo 2) ou depois. O tempo mediano até ao início da SLC a partir da dose administrada de epcoritamab mais recente foi de 2 dias (intervalo: 1 a 12 dias). O tempo mediano até ao início após a primeira dose completa foi de 19,3 horas (intervalo: < 0,1 a 7 dias). A SLC resolveu-se em 99% dos doentes e a duração mediana dos acontecimentos de SLC foi de 2 dias (intervalo: 1 a 54 dias).

Dos 171 doentes que tiveram SLC, os sinais ou sintomas mais frequentes de SLC incluíram pirexia 99%, hipotensão 32% e hipoxia 16%. Outros sinais e sintomas de SLC em ≥ 3% dos doentes incluíram arrepios (11%), taquicardia (incluindo taquicardia sinusal (11%)), cefaleia (8,2%), náuseas

(4,7%) e vômitos (4,1%). Em 4,1% dos doentes com SLC, a elevação transitória das enzimas hepáticas (ALT ou AST > 3xLSN) foi concomitante com SLC. Ver secções 4.2 e 4.4 para orientações de monitorização e gestão.

Regime de titulação da dose em 3 passos no linfoma folicular

No estudo GCT3013-01, a SLC de qualquer grau ocorreu em 49% (42/86) dos doentes tratados com epcoritamab com o regime de titulação da dose em 3 passos recomendado no linfoma folicular. A incidência de Grau 1 foi de 40%, a de Grau 2 foi de 9%. Não foram notificados acontecimentos de SLC de Grau ≥ 3 . A SLC recorrente ocorreu em 23% dos doentes. A maior parte dos acontecimentos de SLC ocorreram durante o Ciclo 1, no qual 48% dos doentes tiveram um acontecimento. No Ciclo 1, ocorreu SLC em 12% dos doentes após a dose inicial (Dia 1 do Ciclo 1), em 5,9% dos doentes após a dose intermédia (Dia 8 do Ciclo 1); em 15% dos doentes após a segunda dose intermédia (Dia 15 do Ciclo 1) e em 37% dos doentes após a primeira dose completa (Dia 22 do Ciclo 1). O tempo mediano até ao início da SLC a partir da dose administrada de epcoritamab mais recente foi de 59 horas (intervalo: 1 a 8 dias). O tempo mediano até ao início após a primeira dose completa foi de 61 horas (intervalo: 1 a 8 dias). A SLC resolveu-se em 100% dos doentes e a duração mediana dos acontecimentos de SLC foi de 2 dias (intervalo: 1 a 14 dias).

Ocorreram reações adversas graves devido à SLC em 28% dos doentes que receberam epcoritamab. Os atrasos da dose devido à SLC ocorreram em 19% dos doentes que receberam epcoritamab.

Dos 42 doentes que tiveram SLC com a dose recomendada, os sinais e sintomas mais frequentes ($\geq 10\%$) de SLC incluíram pirexia (100%) e hipotensão (14%). Para além de corticosteroides, utilizou-se tocilizumab para controlar o acontecimento de SLC em 12% dos doentes.

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias

No estudo GCT3013-01, a ICANS ocorreu em 4,7% (18/382) dos doentes tratados com epcoritamab; 3,1% tiveram Grau 1 e 1,3% tiveram Grau 2. Um doente (0,3%) teve um acontecimento de ICANS de Grau 5 (fatal). O tempo mediano até ao início de ICANS, a partir do início do tratamento com epcoritamab (Dia 1 do Ciclo 1), foi de 18 dias (intervalo: 8 a 141 dias). A ICANS resolveu-se em 94% (17/18) dos doentes com cuidados de suporte. O tempo mediano para a resolução de ICANS foi de 2 dias (intervalo: 1 a 9 dias). Nos 18 doentes com ICANS, o início de ICANS foi anterior à SLC em 11% dos doentes, concomitante com SLC em 44%, ocorreu após o início da SLC em 17% e na ausência de SLC em 28%.

Infeções graves

Linfoma de grandes células B

No estudo GCT3013-01, ocorreram infeções graves de qualquer grau em 25% (41/167) dos doentes com linfoma de grandes células B, tratados com epcoritamab. As infeções graves mais frequentes incluíram COVID-19 (6,6%), pneumonia por COVID-19 (4,2%), pneumonia (3,6%), sépsis (2,4%), infeção do trato respiratório superior (1,8%), bacteremia (1,2%) e choque séptico (1,2%). A mediana de tempo até ao início da primeira infeção grave, desde o início do tratamento com epcoritamab (Ciclo 1 Dia 1), foi de 56 dias (intervalo: 4 a 631 dias), com uma duração mediana de 15 dias (intervalo: 4 a 125 dias). Ocorreram acontecimentos de infeções de Grau 5 em 7 (4,2%) doentes.

Linfoma folicular

No estudo GCT3013-01, ocorreram infeções graves de qualquer grau em 32% (68/215) dos doentes com linfoma folicular tratados com epcoritamab. As infeções graves mais frequentes incluíram COVID-19 (8,8%), pneumonia por COVID-19 (5,6%), pneumonia (3,7%), infeção do trato urinário (1,9%), e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (1,4%). A mediana de tempo até ao início da primeira infeção grave, desde o início do tratamento com epcoritamab (Ciclo 1 Dia 1), foi de 81 dias (intervalo: 1 a 636 dias), com uma duração mediana de 18 dias (intervalo: 4 a 249 dias). Ocorreram acontecimentos de infeções de Grau 5 em 8 (3,7%) doentes, 6 (2,8%) dos quais foram atribuídos a COVID-19 ou a pneumonia por COVID-19.

Neutropenia

No estudo GCT3013-01, ocorreu neutropenia de qualquer grau em 28% (105/382) dos doentes, incluindo 23% de acontecimentos de Grau 3-4. O tempo mediano até ao início do primeiro acontecimento de neutropenia/contagem diminuída de neutrófilos foi de 65 dias (intervalo: 2 a 750 dias), com uma duração mediana de 15 dias (intervalo: 2 a 415 dias). Dos 105 doentes que tiveram acontecimentos de neutropenia/contagem diminuída de neutrófilos, 61% receberam G-CSF para tratar os acontecimentos.

Síndrome de lise tumoral

No estudo GCT3013-01, ocorreu SLT em 1,0% (4/382) dos doentes. O tempo mediano até ao início foi de 18 dias (intervalo: 8 a 33 dias) e a duração mediana foi de 3 dias (intervalo: 2 a 4 dias).

Exacerbação tumoral

No estudo GCT3013-01, ocorreu exacerbação tumoral em 1,6% (6/382) dos doentes, todos de grau 2. O tempo mediano até ao início foi de 19,5 dias (intervalo 9 a 34 dias) e a duração mediana foi de 9 dias (intervalo 1 a 50 dias).

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, monitorizar o doente quanto à presença de quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e administrar tratamento de suporte adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: L01FX27

Mecanismo de ação

Epcoritamab é um anticorpo humanizado IgG1 biespecífico, que se liga a um epitopo extracelular específico de CD20 em células B e de CD3 em células T. A atividade de epcoritamab depende da ligação simultânea a células cancerígenas que expressam CD20 e a células T endógenas que expressam CD3, induzindo a ativação específica de células T e a morte de células que expressam CD20 mediada por células T.

A região Fc de epcoritamab é silenciada para prevenir mecanismos efetores imunitários independentes dos alvos, tais como citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), citotoxicidade celular dependente do complemento (CDC) e fagocitose celular dependente de anticorpos (ADCP).

Efeitos farmacodinâmicos

Epcoritamab induziu uma depleção rápida e sustentada de células B em circulação (definida como uma contagem de células B que expressam CD19 ≤ 10 células/ μ l) nos indivíduos que tinham células B detetáveis no início do tratamento. Houve 21% (n = 33) de indivíduos com LDGCB e 50% de indivíduos (n = 56) com LF que tinham células B em circulação detetáveis no início do tratamento. Foi observada uma redução transitória das células T em circulação imediatamente após cada dose no Ciclo 1, seguida de uma expansão das células T nos ciclos subsequentes.

No estudo GCT3013-01, após a administração subcutânea de epcoritamab com o regime de titulação da dose em 2 passos recomendado, em doentes com LDGCB, ocorreram elevações transitórias e moderadas dos níveis em circulação de citocinas selecionadas (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 e IL-10), sobretudo após a primeira dose completa (48 mg), com níveis máximos entre 1 e 4 dias após a dose. Os níveis de citocinas regressaram aos valores iniciais antes da dose completa seguinte, ainda que elevações de citocinas também pudessem ser observadas após o Ciclo 1.

No estudo GCT3013-01, após a administração subcutânea de epcoritamab com o regime de titulação da dose em 3 passos recomendado, em doentes com LF, os níveis medianos de IL-6 associados ao risco de SLC permaneceram consistentemente baixos após cada dose no Ciclo 1 e daí em diante, em particular após a primeira dose completa, em comparação com os doentes que receberam a dose de titulação em 2 passos.

Imunogenicidade

Foram frequentemente detetados anticorpos antifármaco (ADA). A incidência de ADA emergentes do tratamento com o regime de titulação da dose em 2 passos (0,16/0,8/48 mg) na população combinada de LDGCB e LF foi de 3,4% (3,4% positivos, 93,9% negativos e 2,7% indeterminados, N=261 doentes avaliáveis) e de 3,3% (3,3% positivos, 95% negativos e 1,7% indeterminados, N=60 doentes avaliáveis) nos estudos GCT3013-01 e GCT3013-04, respetivamente.

A incidência de ADA emergentes do tratamento com o regime de titulação da dose em 3 passos (0,16/0,8/3/48 mg) na coorte de otimização do LF foi de 7% (7% positivos, 91,5% negativos e 1,4% indeterminados, N=71 doentes avaliáveis) nos estudos GCT3013-01. Um indivíduo é classificado como indeterminado se for confirmado como ADA positivo no início do estudo, mas não houver confirmação de positividade no registo em tratamento ou, se a confirmação de positividade para ADA no registo dos títulos em tratamento for igual ou inferior ao valor no início do estudo.

Eficácia e segurança clínicas

Linfoma difuso de grandes células B

O estudo GCT3013-01 foi um estudo aberto, multicoorte, multicêntrico e de braço único, que avaliou epcoritamab como monoterapia em doentes com linfoma de grandes células B (LGCB) recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, incluindo doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). O estudo inclui uma parte de escalonamento de dose e uma parte de expansão. A parte de expansão do estudo incluiu uma coorte com linfoma não Hodgkin agressivo (aNHL), uma coorte com linfoma não Hodgkin indolente (iNHL) e uma coorte com linfoma de células do manto (LCM). A coorte principal de aNHL consistiu em doentes com LGCB (N = 157), incluindo doentes com LDGCB (N = 139, 12 doentes dos quais tinham rearranjos MYC, BCL2, e/ou BCL6, ou seja, DH/TH), com linfoma de células B de alto grau (LCBAG) (N = 9), com linfoma folicular de grau 3B (LF) (N = 5) e doentes com linfoma primário do mediastino de células B (LPMCB) (N = 4). Na coorte LDGCB, 29% (40/139) dos doentes tinham LDGCB transformado decorrente de linfoma indolente. Os doentes incluídos no estudo tinham de ter uma neoplasia de células B maduras CD20+, de acordo com a classificação da OMS 2016 ou com a classificação da OMS 2008 documentada com base num relatório de patologia representativo, falhado previamente um transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas (TCTH) ou não eram elegíveis para um TCTH autólogo, eram doentes que tinham uma contagem de linfócitos < 5×10⁹/l e doentes com, pelo menos, 1 terapêutica prévia com anticorpos monoclonais anti-CD20.

O estudo excluiu doentes com envolvimento do linfoma no sistema nervoso central (SNC), tratamento prévio com TCTH alogénico ou transplante de órgão, doenças infecciosas crónicas ativas, doentes com compromisso da imunidade das células T, uma depuração da creatinina inferior a 45 ml/min, alanina aminotransferase > 3 vezes o limite superior da normalidade, uma fração de ejeção cardíaca inferior a 45% e doença cardiovascular conhecida e clinicamente significativa. A eficácia foi avaliada em 139 doentes com LDGCB que tinham recebido, pelo menos, uma dose de epcoritamab SC em ciclos de 4 semanas, ou seja, 28 dias. Epcoritamab em monoterapia foi administrado com o regime de titulação da dose em 2 passos recomendado, da seguinte forma:

- Ciclo 1: epcoritamab 0,16 mg no Dia 1, 0,8 mg no Dia 8, 48 mg no Dia 15 e no Dia 22
- Ciclos 2 a 3: epcoritamab 48 mg nos Dias 1, 8, 15 e 22

- Ciclos 4 a 9: epcoritamab 48 mg nos Dias 1 e 15
- Ciclos 10 e subsequentes: epcoritamab 48 mg no Dia 1

Os doentes continuaram a receber epcoritamab até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

As características demográficas e da avaliação inicial estão apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8 Características demográficas e da avaliação inicial dos doentes com LDGCB no estudo GCT3013-01

Características	(N = 139)
Idade	
Mediana, anos (min., máx.)	66 (22, 83)
< 65 anos, n (%)	66 (47)
65 a < 75 anos, n (%)	44 (32)
≥ 75 anos, n (%)	29 (21)
Homens, n (%)	85 (61)
Raça, n (%)	
Caucasiana	84 (60)
Asiática	27 (19)
Outra	5 (4)
Não reportado	23 (17)
Índice de desempenho do ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Estádio da doença^c no diagnóstico inicial, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Número de linhas prévias de terapêutica anti-linfoma	
Mediana (min., máx.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Histórico da doença LDGCB; n (%)	
LDGCB <i>de novo</i>	97 (70)
LDGCB transformado de linfoma indolente	40 (29)
Análise de hibridização <i>in situ</i> fluorescente (FISH) por laboratório central^d, N = 88	
Linfoma double hit/triple hit, n (%)	12 (14)
TCTH autólogo prévio	26 (19)
Terapêutica prévia; n (%)	
CAR-T prévia	53 (38)
Doença primariamente refratária ^a	82 (59)
Refratário a ≥ 2 linhas consecutivas de terapêutica anti-linfoma prévia ^b	104 (75)
Refratário à última linha de terapêutica antineoplásica sistémica ^b	114 (82)
Refratário a terapêutica anti-CD20 prévia	117 (84)
Refratário a CAR-T	39 (28)
^a Um doente é considerado primariamente refratário se for refratário à terapêutica anti-linfoma de primeira linha.	
^b Um doente é considerado refratário se ocorrer progressão da doença durante a terapêutica ou num período < 6 meses após a conclusão da terapêutica. Um doente é	

Características	(N = 139)
considerado recidivante se tiver doença recorrente ≥ 6 meses após a conclusão da terapêutica.	
^c Segundo o Estadiamento de Ann Arbor.	
^d A análise post hoc de FISH no laboratório central foi realizada em secções de tecido tumoral da avaliação inicial utilizadas no diagnóstico de 88 doentes com LDGCB.	

O objetivo primário de eficácia foi a taxa de resposta global (ORR) determinada pela classificação de Lugano (2014), conforme avaliada por uma Comissão de Revisão Independente (IRC). O tempo de seguimento mediano foi de 15,7 meses (intervalo: 0,3 a 23,5 meses). A duração mediana de exposição foi de 4,1 meses (intervalo: 0 a 23 meses).

Tabela 9 Resultados de eficácia no estudo GCT3013-01 em doentes com LDGCB^a

Avaliação dos objetivos pela IRC	Epcoritamab (N = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(IC 95%)	(53,3; 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(IC 95%)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(IC 95%)	(16,3; 30,9)
DOR ^b	
Mediana (IC 95%), meses	15,5 (9,7; NR)
DOCR ^b	
Mediana (IC 95%), meses	NR (12,0; NR)
TTR, mediana (intervalo), meses	1,4 (1; 8,4)
IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; DOR = duração da resposta; DOCR = duração da resposta completa; IRC = comissão de revisão independente; ORR = taxa de resposta global; PR = resposta parcial; TTR = tempo até resposta	
^a Determinado pela classificação de Lugano (2014), conforme avaliada por uma comissão de revisão independente (IRC)	
^b Incluídos doentes com doença progressiva inicial por Lugano ou resposta indeterminada por LYRIC, que mais tarde obtiveram PR/CR.	

A mediana de tempo para atingimento de CR foi de 2,6 meses (intervalo: 1,2 a 10,2 meses).

Linfoma folicular

O estudo GCT3013-01 foi um estudo aberto, multicoorte, multicêntrico e de braço único, que avaliou o epcoritamab como monoterapia em doentes com linfoma folicular (LF) recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica. O estudo inclui uma parte de escalonamento da dose, uma parte de expansão e uma parte de otimização com titulação da dose em 3 passos. A parte de expansão do estudo incluiu uma coorte com linfoma não Hodgkin agressivo (aNHL), uma coorte com linfoma não Hodgkin indolente (iNHL) e uma coorte com linfoma de células do manto (LCM). A coorte principal de iNHL incluiu doentes com LF. Os doentes incluídos no estudo tinham de ter diagnóstico de neoplasia de células B maduras CD20+, de acordo com a classificação da OMS 2016 ou com a classificação da OMS 2008, documentada com base num relatório de patologia representativo com LF 1-3A histologicamente confirmado aquando do diagnóstico inicial, sem evidência clínica ou patológica de transformação. Todos os doentes tinham doença recidivante ou refratária à última linha terapêutica e tinham sido previamente tratados com, pelo menos, 2 linhas de terapêutica antineoplásica sistémica, incluindo, pelo menos, 1 terapêutica com anticorpos monoclonais anti-CD20 e um agente alquilante ou lenalidomida. O estudo excluiu doentes com envolvimento do linfoma no SNC, TCTH alogénico ou transplante de órgão, doenças infecciosas ativas concomitantes, quaisquer doentes com compromisso da imunidade das células T, uma depuração da creatinina inferior

a 45 ml/min, alanina aminotransferase > 3 vezes o limite superior da normalidade e uma fração de ejeção cardíaca inferior a 45%. A eficácia foi avaliada em 128 doentes que tinham recebido epcoritamab por via subcutânea (SC) em ciclos de 4 semanas, ou seja, 28 dias. O epcoritamab foi administrado em monoterapia, num regime de titulação da dose em 2 passos, da seguinte forma:

- Ciclo 1: epcoritamab 0,16 mg no Dia 1, 0,8 mg no Dia 8, 48 mg no Dia 15 e 48 mg no Dia 22
- Ciclos 2 a 3: epcoritamab 48 mg nos Dias 1, 8, 15 e 22
- Ciclos 4 a 9: epcoritamab 48 mg nos Dias 1 e 15
- Ciclos 10 e subsequentes: epcoritamab 48 mg no Dia 1

Os doentes continuaram a receber epcoritamab até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O número mediano de ciclos iniciados foi de 8 e 60% receberam 6 ciclos.

As características demográficas e da avaliação inicial estão apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10 Características demográficas e da avaliação inicial dos doentes com LF no estudo GCT3013-01

Características	(N = 128)
Idade	
Mediana, anos (min., max.)	65 (39, 84)
< 65 anos, n (%)	61 (48)
65 a < 75 anos, n (%)	50 (39)
≥ 75 anos, n (%)	17 (13)
Homens, n (%)	79 (62)
Raça, n (%)	
Caucasiana	77 (60)
Asiática	7 (6)
Outra	2 (1,6)
Não reportado	42 (33)
Índice de desempenho do ECOG; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Número de linhas terapêuticas prévias , n (%)	
Mediana (min., máx.)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Estadiamento de Ann Arbor; (%)	
Estádio III/IV	109 (85)
FLIPI no início do estudo, n (%)	
2	31 (24)
3-5	78 (61)
Carga da doença, n (%)	33 (26)
Terapêutica prévia, n (%)	
Transplante autólogo de células estaminais	24 (19)
Terapêutica com células T com recetores de antígeno quimérico (CAR-T)	6 (5)
Terapêutica com rituximab e lenalidomida	27 (21)
Inibidor da PI3K	29 (23)

Características	(N = 128)
Progressão da doença no período de 24 meses após a primeira terapêutica sistémica	67 (52)
Refratário a:	
≥ 2 linhas consecutivas de terapêutica anti-linfoma prévia	70 (55)
Última linha terapêutica antineoplásica sistémica	88 (69)
Terapêutica prévia com anticorpos monoclonais anti-CD20	101 (79)
Terapêutica com anticorpos monoclonais anti-CD20 e terapêutica alquilante	90 (70)

A eficácia foi estabelecida com base na taxa de resposta global (ORR) determinada pela classificação de Lugano (2014), conforme avaliada por uma Comissão de Revisão Independente (IRC). O tempo de seguimento mediano para a DOR foi de 16,2 meses. Os resultados da eficácia estão apresentados na Tabela 11.

Tabela 11 Resultados de eficácia no estudo GCT3013-01 em doentes com LF

Avaliação dos objetivos pela IRC^a	Epcoritamab (N = 128)
ORR ^b , n (%)	106 (83)
(IC 95%)	(75,1; 88,9)
CR ^b , n (%)	81 (63)
(IC 95%)	(54,3; 71,6)
PR ^b , n (%)	25 (20)
(IC 95%)	(13,1; 27,5)
DOR ^b	
Mediana (IC 95%), meses	21,4 (13,7; NR)
DOCR ^b	
Mediana (IC 95%), meses	NR (21,4; NR)
Estimativa de 12 meses, % (IC 95%)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, mediana (intervalo), meses	1,4 (1; 3)
IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; DOR = duração da resposta; DOCR = duração da resposta completa; IRC = comissão de revisão independente; ORR = taxa de resposta global; PFS = sobrevivência livre de progressão; TTR = tempo até resposta ^a Determinado pela classificação de Lugano (2014), conforme avaliada pela comissão de revisão independente (IRC) ^b Incluiu doentes com PD inicial por Lugano ou IR por LYRIC, que mais tarde obtiveram PR/CR.	

O tempo mediano até à CR foi de 1,5 meses (intervalo: 1,2 a 11,1 meses).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com epcoritamab em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de malignidades de células B maduras, de acordo com a decisão do Plano de Investigação Pediátrica (PIP), para a indicação concedida (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Autorização de Introdução no Mercado condicional

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética populacional após administração subcutânea de epcoritamab foi descrita através de um modelo bicompartimental com absorção subcutânea de primeira ordem e eliminação do fármaco mediada por alvo. Observou-se uma variabilidade farmacocinética moderada a elevada com epcoritamab, caracterizada por uma variabilidade interindividual (IIV) com um coeficiente de variação (CV) entre 25,7% e 137,5% para os parâmetros farmacocinéticos de epcoritamab.

Nos doentes com LGCB no estudo GCT3013-01, com base em estimativas de exposição individual, utilizando um modelo farmacocinético populacional, seguindo o regime de titulação da dose em 2 passos recomendado da dose SC de epcoritamab 48 mg, a média geométrica (% CV) da C_{max} de epcoritamab foi de 10,8 µg/ml (41,7%) e a AUC_{0-7d} foi de 68,9 dia*µg/ml (45,1%) no final do regime posológico semanal. A C_{trough} na Semana 12 foi de 8,4 (53,3%) µg/ml. A média geométrica (% CV) da C_{max} de epcoritamab foi de 7,52 µg/ml (41,1%) e a AUC_{0-14d} foi de 82,6 dia*µg/ml (49,3%) no final do regime posológico a cada 2 semanas (q2w). A C_{trough} para o regime posológico q2W foi de 4,1 (73,9%) µg/ml. A média geométrica (% CV) da C_{max} de epcoritamab foi de 4,76 µg/ml (51,6%) e a AUC_{0-28d} foi de 74,3 dia*µg/ml (69,5%) no estado estacionário durante o regime posológico a cada 4 semanas (q4w). A C_{trough} para o regime posológico q4W foi de 1,2 (130%) µg/ml.

Os parâmetros de exposição do epcoritamab em doentes com LF foram consistentes com os parâmetros de exposição observados nos doentes com LGCB. As exposições do epcoritamab são semelhantes entre os indivíduos com LF que receberam o regime de titulação da dose em 3 passos e o regime de titulação da dose em 2 passos, exceto no caso de concentrações mínimas transitoriamente mais baixas, conforme esperado, no Dia 15 do Ciclo 1, após a segunda dose intermédia (3 mg) com o regime de titulação da dose em 3 passos, em comparação com a primeira dose completa de 48 mg com o regime de titulação da dose em 2 passos.

Absorção

As concentrações máximas ocorreram por volta de 3 a 4 dias (T_{max}) em doentes com LGCB que receberam a dose completa de 48 mg.

Distribuição

A média geométrica (% CV) do volume de distribuição central foi de 8,27 l (27,5%) e do volume aparente de distribuição no estado estacionário foi de 25,6 l (81,8%), com base num modelo farmacocinético populacional.

Biotransformação

A via metabólica de epcoritamab não foi diretamente estudada. Tal como outras proteínas terapêuticas, prevê-se que epcoritamab seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos através de vias catabólicas.

Eliminação

Prevê-se que epcoritamab seja submetido a uma depuração mediada por saturação do alvo. A média geométrica (% CV) de depuração (l/dia) foi de 0,441 (27,8%). A semivida de epcoritamab é dependente da concentração. A média geométrica da semivida de uma dose completa de epcoritamab (48 mg), derivada do modelo farmacocinético populacional, variou de 22 a 25 dias com base na frequência da dosagem.

Populações especiais

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética de epcoritamab (AUC do Ciclo 1 de aproximadamente 36%) com base na idade (20 a 89 anos), sexo ou raça/etnia (caucasiana, asiática e outras), compromisso renal ligeiro a moderado ($CrCl \geq 30$ ml/min a $CrCl < 90$ ml/min) e

compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total \leq LSN e AST $>$ LSN, ou bilirrubina total 1 a 1,5 vezes LSN e qualquer AST) depois de se considerar as diferenças de peso corporal. Não foram estudados doentes com doença renal grave ou em fase terminal ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) ou com compromisso hepático grave (bilirrubina total > 3 vezes LSN e qualquer AST). Existem dados muito limitados em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total $> 1,5$ a 3 vezes LSN e qualquer AST, $N = 1$). Consequentemente, a farmacocinética de epcoritamab é desconhecida nestas populações.

Tal como outras proteínas terapêuticas, o peso corporal (39 a 172 kg) tem um efeito estatisticamente significativo na farmacocinética de epcoritamab. Com base na análise da exposição-resposta e em dados clínicos, considerando as exposições em doentes com baixo peso corporal (p. ex., 46 kg) ou com alto peso corporal (p. ex., 105 kg), e entre categorias de peso corporal ($< 65 \text{ kg}$, $65\text{--}85$, ≥ 85), o efeito nas exposições não é clinicamente relevante.

População pediátrica

A farmacocinética de epcoritamab não foi estabelecida em doentes pediátricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Farmacologia animal e/ou toxicologia

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva ou de desenvolvimento em animais com epcoritamab.

Foram observados efeitos geralmente consistentes com o mecanismo de ação farmacológico de epcoritamab em macacos cinomolgos. Estes efeitos incluíram sinais clínicos adversos relacionados com a dose (incluindo vômitos, atividade diminuída e mortalidade em doses elevadas) e libertação de citocinas, alterações hematológicas reversíveis, depleção reversível das células B no sangue periférico e celularidade linfóide diminuída reversível nos tecidos linfóides secundários.

Mutagenicidade

Não foram realizados estudos de mutagenicidade com epcoritamab.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com epcoritamab.

Compromisso da fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade em animais com epcoritamab, contudo, epcoritamab não causou alterações toxicológicas nos órgãos reprodutores de macacos cinomolgos machos ou fêmeas em doses até 1 mg/kg/semana no estudo de toxicidade geral intravenosa com uma duração de 5 semanas. As exposições AUC (tempo médio de 7 dias) na dose elevada em macacos cinomolgos foram semelhantes às dos doentes ($\text{AUC}_{0-7\text{d}}$) que receberam a dose recomendada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Acetato de sódio tri-hidratado
Ácido acético
Sorbitol (E420)
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos e/ou diluentes, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

2 anos

Epcoritamab diluído ou preparado

Foi demonstrada a estabilidade física e química em uso durante 24 horas entre 2 °C a 8 °C, inclusive até 12 horas à temperatura ambiente (20 a 25 °C).

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e as condições de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não seriam superiores a 24 horas entre 2 °C a 8 °C, exceto se a diluição tiver sido efetuada sob condições assépticas controladas e validadas.

Minimizar a exposição à luz do dia. Deixar que a solução de epcoritamab se ajuste à temperatura ambiente antes da administração. Descartar a solução de epcoritamab não utilizada após o tempo de conservação permitido.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar refrigerado (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I, com uma rolha de borracha de bromobutilo revestida com fluoropolímero no local de contacto e um selo de alumínio com uma tampa de plástico azul-claro, que contém 4 mg por 0,8 ml de solução injetável.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação do epcoritamab

Esta secção tem de ser lida na sua totalidade com atenção, antes da preparação do epcoritamab. **Certas doses** (a dose inicial (0,16 mg) e a intermédia (0,8 mg)) de epcoritamab requerem **diluição** antes da administração. O epcoritamab pode ser diluído utilizando dois métodos diferentes, o método do frasco para injetáveis ou o método da seringa.

Todas as instruções fornecidas abaixo têm de ser seguidas, uma vez que a preparação incorreta poderá levar a uma dose incorreta.

Epcoritamab tem de ser preparado e administrado por um profissional de saúde por injeção subcutânea.

Cada frasco para injetáveis de epcoritamab destina-se a utilização única apenas.

Cada frasco para injetáveis contém um enchimento excedente que permite retirar a quantidade indicada.

A administração de epcoritamab é efetuada ao longo de ciclos de 28 dias, seguindo o regime posológico na secção 4.2.

Epcoritamab deve ser inspecionado visualmente para ver se existem partículas em suspensão ou descoloração antes da administração. A solução injetável deve ser uma solução incolor a ligeiramente amarela. Não utilizar se a solução estiver descorada, turva ou se houver presença de partículas estranhas.

Epcoritamab tem de ser preparado utilizando técnica assética. Não é necessário filtrar a solução diluída.

Preparação de epcoritamab diluído utilizando o método do frasco para injetáveis estéril vazio
Instruções de preparação da dose inicial de 0,16 mg – são necessárias 2 diluições – método do frasco para injetáveis estéril vazio

Utilizar uma seringa, um frasco para injetáveis e uma agulha de tamanho adequado para cada passo de transferência.

- 1) Preparar o frasco para injetáveis de epcoritamab
 - a) Retirar um frasco para injetáveis de epcoritamab 4 mg/0,8 ml com a tampa **azul-clara** do frigorífico.
 - b) Deixar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente durante um período não superior a 1 hora.
 - c) Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis de epcoritamab.

NÃO colocar no vórtex ou agitar vigorosamente o frasco para injetáveis.

- 2) Efetuar a primeira diluição
 - a) Etiquetar um frasco para injetáveis vazio de tamanho adequado, com a designação **“diluição A”**.
 - b) Transferir **0,8 ml de epcoritamab** para o frasco para injetáveis da **diluição A**.
 - c) Transferir **4,2 ml de solução estéril de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)** para o frasco para injetáveis de **diluição A**. A solução de diluição inicial contém 0,8 mg/ml de epcoritamab.
 - d) Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis de **diluição A** durante 30 a 45 segundos.
- 3) Efetuar a segunda diluição
 - a) Etiquetar um frasco para injetáveis vazio de tamanho adequado, com a designação **“diluição B”**.
 - b) Transferir **2 ml de solução** do frasco para injetáveis de **diluição A** para o frasco para injetáveis de **diluição B**. O frasco para injetáveis de **diluição A** deixa de ser necessário e deve ser eliminado.
 - c) Transferir **8 ml de solução estéril de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)** para o frasco para injetáveis de **diluição B** para uma concentração final de 0,16 mg/ml.
 - d) Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis de **diluição B** durante 30 - 45 segundos.
- 4) Retirar a dose

Retirar **1 ml de epcoritamab diluído** do frasco para injetáveis de **diluição B** para uma seringa. O frasco para injetáveis de **diluição B** deixa de ser necessário e deve ser eliminado.

- 5) Etiquetar a seringa

Etiquetar a seringa com o nome do medicamento, a dosagem (0,16 mg), a data e a hora do dia. Para conservação de epcoritamab diluído, ver secção 6.3.

- 6) Descartar o frasco para injetáveis e qualquer porção de epcoritamab não utilizada, de acordo com as exigências locais.

Instruções de preparação da dose intermédia de 0,8 mg – é necessária 1 diluição – método do frasco para injetáveis estéril vazio

Utilizar uma seringa, um frasco para injetáveis e uma agulha e de tamanho adequado, para cada passo de transferência.

- 1) Preparar o frasco para injetáveis de epcoritamab
 - a) Retirar um frasco para injetáveis de epcoritamab 4 mg/0,8 ml com a tampa **azul-clara** do frigorífico.
 - b) Deixar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente durante um período não superior a 1 hora.
 - c) Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis de epcoritamab.

NÃO colocar no vórtex ou agitar vigorosamente o frasco para injetáveis.

- 2) Efetuar a diluição
 - a) Etiquetar um frasco para injetáveis vazio de tamanho adequado com a designação **“diluição A”**.
 - b) Transferir **0,8 ml de epcoritamab** para o frasco para injetáveis de **diluição A**.
 - c) Transferir **4,2 ml solução estéril de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)** para o frasco para injetáveis de **diluição A** para uma concentração final de 0,8 mg/ml.
 - d) Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis de **diluição A** durante 30 a 45 segundos.
- 3) Retirar a dose
Retirar **1 ml de epcoritamab diluído** do frasco para injetáveis de **diluição A** para uma seringa.
O frasco para injetáveis de **diluição A** deixa de ser necessário e deve ser eliminado.
- 4) Etiquetar a seringa
Etiquetar a seringa com o nome do medicamento, a dosagem (0,8 mg), a data e a hora do dia. Para conservação de epcoritamab diluído, ver secção 6.3.
- 5) Descartar o frasco para injetáveis e qualquer porção de epcoritamab não utilizada, de acordo com as exigências locais.

Preparação de epcoritamab diluído utilizando o método da seringa estéril

Instruções de preparação da dose inicial de 0,16 mg - são necessárias 2 diluições – método da seringa estéril

Utilizar uma seringa e uma agulha de tamanhos adequados para cada passo de transferência.

- 1) Preparar o frasco para injetáveis de epcoritamab
 - a) Retirar um frasco para injetáveis de epcoritamab de 4 mg/0,8 ml com a tampa **azul clara** do frigorífico.
 - b) Deixar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente durante um período não superior a 1 hora.
 - c) Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis de epcoritamab.

NÃO colocar no vórtex ou agitar vigorosamente o frasco para injetáveis.

- 2) Efetuar a primeira diluição
 - a) Etiquetar uma seringa de tamanho adequado com a designação **“diluição A”**.
 - b) Transferir **4,2 ml de solução estéril de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)** para a seringa de **diluição A**. Incluir aproximadamente 0,2 ml de ar na seringa.
 - c) Numa seringa nova etiquetada com a designação **“seringa 1”**, transferir **0,8 ml de epcoritamab**.
 - d) Encaixar as duas seringas e injetar os **0,8 ml de epcoritamab** para dentro da seringa de **diluição A**. A solução inicialmente diluída contém 0,8 mg/ml de epcoritamab.
 - e) Misturar cuidadosamente invertendo as seringas encaixadas 180 graus, 5 vezes.
 - f) Desencaixar as seringas e eliminar a **seringa 1**.

- 3) Efetuar a segunda diluição
 - a) Etiquetar uma seringa de tamanho adequado com a designação “**diluição B**”.
 - b) Transferir **8 ml de solução estéril de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)** para a seringa de **diluição B**. Incluir aproximadamente 0,2 ml de ar na seringa.
 - c) Etiquetar outra seringa de tamanho adequado com a designação “**seringa 2**”.
 - d) Encaixar a **seringa 2** na seringa de **diluição A** e transferir **2 ml de solução** para a **seringa 2**. A seringa de **diluição A** já não é necessária e deve ser eliminada.
 - e) Encaixar a **seringa 2** na seringa de **diluição B** e injetar os **2 ml de solução** para a seringa de **diluição B**, de modo a obter uma concentração final de 0,16 mg/ml.
 - f) Misturar cuidadosamente invertendo as seringas encaixadas 180 graus, 5 vezes.
 - g) Desencaixar as seringas e eliminar a **seringa 2**.
- 4) Retirar a dose
Encaixar e transferir **1 ml de epcoritamab diluído** da seringa de **diluição B** para uma seringa nova. A seringa de **diluição B** já não é necessária e deve ser eliminada.
- 5) Etiquetar a seringa
Etiquetar a seringa com o nome do medicamento, a dosagem (0,16 mg), a data e a hora do dia.
- 6) Descartar o frasco para injetáveis e qualquer porção de epcoritamab não utilizada, de acordo com as exigências locais.

Instruções de preparação da dose intermédia de 0,8 mg - é necessária 1 diluição – método da seringa estéril

Utilizar uma seringa e uma agulha de tamanhos adequados para cada passo de transferência.

- 1) Preparar o frasco para injetáveis de epcoritamab
 - a) Retirar um frasco para injetáveis de epcoritamab de 4 mg/0,8 ml com a tampa **azul clara** do frigorífico.
 - b) Deixar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente durante um período não superior a 1 hora.
 - c) Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis de epcoritamab.

NÃO colocar no vórtex ou agitar vigorosamente o frasco para injetáveis.

- 2) Efetuar a diluição
 - a) Etiquetar uma seringa de tamanho adequado com a designação “**diluição A**”.
 - b) Transferir **4,2 ml de solução estéril de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)** para a seringa de **diluição A**. Incluir aproximadamente 0,2 ml de ar na seringa.
 - c) Numa seringa nova etiquetada com a designação “**seringa 1**”, transferir **0,8 ml de epcoritamab**.
 - d) Encaixar as duas seringas e injetar os **0,8 ml de epcoritamab** para dentro da seringa de **diluição A**, de modo a obter uma concentração final de 0,8 mg/ml.
 - e) Misturar cuidadosamente invertendo as seringas encaixadas 180 graus, 5 vezes.
 - f) Desencaixar as seringas e eliminar a **seringa 1**.
- 3) Retirar a dose
Encaixar uma seringa nova na seringa de **diluição A** e transferir **1 ml de epcoritamab diluído** para a seringa nova. A seringa de **diluição A** já não é necessária e deve ser eliminada.
- 4) Etiquetar a seringa
Etiquetar a seringa com o nome do medicamento, a dosagem (0,8 mg), a data e a hora do dia.
- 5) Descartar o frasco para injetáveis e qualquer porção de epcoritamab não utilizada, de acordo com as exigências locais.

Preparação da dose de 3 mg de epcoritamab

Instruções de preparação da segunda dose intermédia de 3 mg - Não é necessária diluição

A dose de epcoritamab 3 mg é necessária apenas para os doentes com LF (ver secção 4.2).

1) Preparar o frasco para injetáveis de epcoritamab a) Retirar um frasco para injetáveis de epcoritamab 4 mg/0,8 ml com a tampa azul-clara do frigorífico. b) Deixar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente durante um período não superior a 1 hora. c) Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis de epcoritamab. NÃO colocar no vórtex ou agitar vigorosamente o frasco para injetáveis.
2) Retirar a dose Retirar 0,6 ml de epcoritamab para uma seringa.
3) Etiquetar a seringa Etiquetar a seringa com o nome do medicamento, a dosagem (3 mg), a data e a hora do dia. Para conservação de epcoritamab diluído, ver secção 6.3.
4) Descartar o frasco para injetáveis e qualquer porção de epcoritamab não utilizada, de acordo com as exigências locais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

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

EU/1/23/1759/001

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

Data da primeira autorização: 22 de Setembro de 2023
Data da última renovação: 17 de Julho de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tepkinly 48 mg solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de 0,8 ml contém 48 mg de epcoritamab numa concentração de 60 mg/ml.

Cada frasco para injetáveis contém um enchimento excedente que permite retirar a quantidade indicada.

Epcoritamab é um anticorpo humanizado da imunoglobulina G1 (IgG1) biespecífico para os antígenos CD3 e CD20, produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de DNA recombinante.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de Tepkinly contém 21,9 mg de sorbitol e 0,42 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução incolor a ligeiramente amarela, pH 5,5 e osmolalidade de, aproximadamente, 211 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tepkinly em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica.

Tepkinly em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma folicular (LF) recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica.

4.2 Posologia e modo de administração

Tepkinly só pode ser administrado sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado na utilização de terapêuticas antineoplásicas. Deverá estar disponível, pelo menos, 1 dose de tocilizumab, para utilização em caso de um acontecimento de SLC, antes da administração do epcoritamab no Ciclo 1. Deverá ser assegurado o acesso a uma dose adicional de tocilizumab no período de 8 horas após a utilização da dose anterior de tocilizumab.

Posologia

Pré-medicação e regime posológico recomendados

Tepkinly deve ser administrado de acordo com o seguinte regime de titulação da dose, em ciclos de 28 dias, conforme descrito na Tabela 1 para doentes com linfoma difuso de grandes células B, e na Tabela 2 para doentes com linfoma folicular.

Tabela 1 Regime de titulação da dose de Tepkinly em 2 passos para doentes com linfoma difuso de grandes células B

Regime posológico	Ciclo de tratamento	Dias	Dose de epcoritamab (mg) ^a
Semanalmente	Ciclo 1	1	0,16 mg (Dose de titulação 1)
		8	0,8 mg (Dose de titulação 2)
		15	48 mg (Primeira dose completa)
		22	48 mg
Semanalmente	Ciclos 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
A cada duas semanas	Ciclos 4 - 9	1, 15	48 mg
A cada quatro semanas	Ciclos 10 +	1	48 mg

^a0,16 mg é a dose inicial, 0,8 mg é a dose intermédia e 48 mg é a dose completa.

Tabela 2 Regime de titulação da dose de Tepkinly em 3 passos para doentes com linfoma folicular

Regime posológico	Ciclo de tratamento	Dias	Dose de epcoritamab (mg) ^a
Semanalmente	Ciclo 1	1	0,16 mg (Dose de titulação 1)
		8	0,8 mg (Dose de titulação 2)
		15	3 mg (Dose de titulação 3)
		22	48 mg (Primeira dose completa)
Semanalmente	Ciclos 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
A cada duas semanas	Ciclos 4 - 9	1, 15	48 mg
A cada quatro semanas	Ciclos 10 +	1	48 mg

^a0,16 mg é a dose inicial, 0,8 mg é a dose intermédia, 3 mg é uma segunda dose intermédia e 48 mg é a dose completa.

Tepkinly deve ser administrado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Mais informações sobre a pré-medicação recomendada para a síndrome de libertação de citocinas (SLC) estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 Pré-medicação de epcoritamab

Ciclo	Doentes que requerem pré-medicação	Pré-medicação	Administração
Ciclo 1	Todos os doentes	Dexametasona ^b (15 mg por via oral ou intravenosa) ou Prednisolona (100 mg por via oral ou intravenosa) ou equivalente	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minutos antes de cada administração semanal de epcoritamab E durante três dias consecutivos após cada administração semanal de epcoritamab no Ciclo 1

Ciclo	Doentes que requerem pré-medicação	Pré-medicação	Administração
		<ul style="list-style-type: none"> Difenidramina (50 mg por via oral ou intravenosa) ou equivalente Paracetamol (650 a 1000 mg por via oral) 	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minutos antes de cada administração semanal de epcoritamab
Ciclo 2 e subsequentes	Doentes que tiveram SLC de Grau 2 ou 3 ^a com a dose anterior	<ul style="list-style-type: none"> Dexametasona^b (15 mg por via oral ou intravenosa) ou Prednisolona (100 mg por via oral ou intravenosa) ou equivalente 	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minutos antes da próxima administração de epcoritamab após um acontecimento de SLC de grau 2 ou 3^a E durante três dias consecutivos após a próxima administração de epcoritamab, até que epcoritamab seja administrado sem acontecimentos subsequentes de qualquer grau de SLC
^a Os doentes descontinuarão permanentemente epcoritamab após um acontecimento de SLC de Grau 4. ^b A dexametasona é o corticosteroide preferido na profilaxia da SLC com base no Estudo de Otimização GCT3013-01.			

É fortemente recomendada a profilaxia para prevenir a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) e infeções pelo vírus do herpes, especialmente durante a utilização concomitante de corticosteroides.

Tepkinly deve ser administrado a doentes adequadamente hidratados.

É fortemente recomendado que todos os doentes sigam as seguintes diretrizes de ingestão de fluidos durante o Ciclo 1, excepto se medicamento contraindicado:

- 2-3 L de ingestão de fluidos durante as 24 horas anteriores a cada administração de epcoritamab
- Suspender medicamentos anti-hipertensivos por 24 horas antes de cada administração de epcoritamab
- Administrar 500 ml de fluidos isotónicos intravenosos (IV) no dia do epcoritamab antes da administração da dose; E
- 2-3 L de ingestão de fluidos durante as 24 horas seguintes a cada administração de epcoritamab.

Recomenda-se que os doentes com risco acrescido de síndrome de lise tumoral clínica (STLC) recebam hidratação e tratamento profilático anti-hiperuricémico.

Os doentes devem ser monitorizados quanto à presença de sinais e sintomas de SLC e/ou síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS) e geridos de acordo com as diretrizes de prática atuais, após a administração de epcoritamab. Os doentes devem ser aconselhados sobre os sinais e sintomas associados à SLC e ICANS e sobre a procura de assistência médica imediata, caso ocorram sinais ou sintomas a qualquer altura (ver secção 4.4).

Os doentes com LDGCB devem ser hospitalizados durante 24 horas após administração da dose de 48 mg do Dia 15 do Ciclo 1 para monitorização de sinais e sintomas de SLC e/ou ICANS.

Modificações de dose e gestão de reações adversas

Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

Os doentes tratados com epcoritamab podem desenvolver SLC.

Avaliar e tratar outras causas de febre, hipoxia e hipotensão. Se houver suspeitas de SLC, gerir de acordo com as recomendações da Tabela 4. Os doentes que tiveram SLC devem ser monitorizados com maior frequência durante a administração seguinte de epcoritamab.

Tabela 4 Orientações para a classificação e gestão da SLC

Grau^a	Terapêutica recomendada	Modificação da dose de epcoritamab
Grau 1 <ul style="list-style-type: none"> Febre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) 	<p>Fornecer cuidados de suporte tais como antipiréticos e hidratação por via intravenosa</p> <p>Poderá iniciar-se dexametasona^b</p> <p>Em casos de idade avançada, elevada carga tumoral, células tumorais circulantes, febre refratária a antipiréticos</p> <ul style="list-style-type: none"> Deve considerar-se terapêutica com anticitocinas, tocilizumab^d <p>Para a SLC com ICANS concomitante, consultar a Tabela 5</p>	Suspender epcoritamab até resolução do acontecimento de SLC
Grau 2 <ul style="list-style-type: none"> Febre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) <p>e</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipotensão que não requeira vasoconstritores <p>e/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipoxia que requeira oxigenoterapia de baixo fluxo^e por cânula nasal ou método <i>blow-by</i> 	<p>Fornecer cuidados de suporte tais como antipiréticos e hidratação por via intravenosa</p> <p>Deve considerar-se dexametasona^b</p> <p>Recomenda-se terapêutica com anticitocinas, tocilizumab^d</p> <p>Se a SLC for refratária à dexametasona e a tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> devem administrar-se imunossuppressores^g alternativos e metilprednisolona 1000 mg/dia por via intravenosa até haver uma melhoria clínica <p>Para a SLC com ICANS concomitante, consultar a Tabela 5</p>	Suspender epcoritamab até resolução do acontecimento de SLC

Grau^a	Terapêutica recomendada	Modificação da dose de epcoritamab
Grau 3 <ul style="list-style-type: none"> • Febre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão que requeira um vasoconstritor com ou sem vasopressina e/ou <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxia que requeira oxigenoterapia de alto fluxo^f por cânula nasal, máscara facial, máscara de não reinalação ou máscara de venturi 	<p>Fornecer cuidados de suporte tais como antipiréticos e hidratação por via intravenosa</p> <p>Deve ser administrada dexametasona^c</p> <p>Recomenda-se terapêutica com anticitocinas, tocilizumab^d</p> <p>Se a SLC for refratária à dexametasona e a tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • devem ser iniciados imunossuppressores^g alternativos e metilprednisolona 1000 mg/dia por via intravenosa até à melhoria clínica <p>Para a SLC com ICANS concomitante, consultar a Tabela 5</p>	<p>Suspender epcoritamab até resolução do acontecimento de SLC</p> <p>Caso o acontecimento de SLC de Grau 3 tiver duração superior a 72 horas, epcoritamab deve ser descontinuado.</p> <p>Se mais do que 2 acontecimentos separados de SLC de Grau 3, mesmo que ocorra resolução de cada acontecimento para Grau 2 dentro de 72 horas, epcoritamab deve ser descontinuado.</p>
Grau 4 <ul style="list-style-type: none"> • Febre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão que requeira ≥ 2 vasoconstritores (excluindo vasopressina) e/ou <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxia que requeira ventilação de pressão positiva (p. ex., pressão positiva contínua das vias respiratórias (CPAP), pressão positiva das vias respiratórias em dois níveis de pressão (BiPAP), intubação e ventilação mecânica) 	<p>Fornecer cuidados de suporte tais como antipiréticos e hidratação por via intravenosa</p> <p>Deve ser administrada dexametasona^c</p> <p>Recomenda-se terapêutica com anticitocinas, tocilizumab^d</p> <p>Se a SLC for refratária à dexametasona e a tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • devem ser administrados imunossuppressores^g alternativos e metilprednisolona 1000 mg/dia por via intravenosa até haver uma melhoria clínica <p>Para a SLC com ICANS concomitante, consultar a Tabela 5</p>	<p>Descontinuar epcoritamab permanentemente</p>

^aSLC classificada de acordo com os critérios consensuais da ASTCT

^bDexametasona deve ser administrada entre 10-20 mg por dia (ou equivalente)

^cDexametasona deve ser administrada entre 10-20 mg por via intravenosa a cada 6 horas

^dTocilizumab 8 mg/kg por via intravenosa durante 1 hora (não exceder 800 mg por dose). Repetir tocilizumab após pelo menos 8 horas, conforme necessário. Máximo de 2 doses num período de 24 horas

^eOxigenoterapia de baixo fluxo é definida como oxigénio administrado a < 6 l/minuto

^fOxigenoterapia de alto fluxo é definida como oxigénio administrado a ≥ 6 l/minuto

^gRiegler L et al. (2019)

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS)

Os doentes devem ser monitorizados quanto à presença de sinais e sintomas de ICANS. Devem ser excluídas outras causas de sintomas neurológicos. Se houver suspeitas de ICANS, gerir de acordo com as recomendações da Tabela 5.

Tabela 5 Orientações para a classificação e gestão da ICANS

Grau^a	Terapêutica recomendada	Modificação da dose de epcoritamab
Grau 1^b Pontuação ICE ^c de 7-9 ^b ou diminuição do nível de consciência ^b : desperta de forma espontânea	Tratamento com dexametasona ^d Considerar medicamentos anticonvulsivos não sedativos (p. ex., levetiracetam) até resolução da ICANS Sem SLC concomitante: <ul style="list-style-type: none"> Não é recomendada terapêutica com anticitocinas Para ICANS com SLC concomitante: <ul style="list-style-type: none"> Tratamento com dexametasona^d Escolher uma terapêutica com imunossuppressores alternativos^e a tocilizumab, se possível 	Suspender epcoritamab até resolução do acontecimento
Grau 2^b Pontuação ICE ^c de 3-6 ou diminuição do nível de consciência ^b : desperta ao som da voz	Tratamento com dexametasona ^f Considerar medicamentos anticonvulsivos não sedativos (p. ex., levetiracetam) até resolução da ICANS Sem SLC concomitante: <ul style="list-style-type: none"> Não é recomendada terapêutica com anticitocinas Para ICANS com SLC concomitante: <ul style="list-style-type: none"> Tratamento com dexametasona^d Escolher uma terapêutica com imunossuppressores alternativos^e a tocilizumab, se possível 	Suspender epcoritamab até resolução do acontecimento
Grau 3^b Pontuação ICE ^c de 0-2 ou diminuição do nível de consciência ^b : desperta apenas com estímulo tátil, ou convulsões ^b , seja: <ul style="list-style-type: none"> qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada que se resolva rapidamente, ou <ul style="list-style-type: none"> crises não convulsivas no eletroencefalograma (EEG) que se resolvam com 	Tratamento com dexametasona ^g <ul style="list-style-type: none"> Se não houver resposta, iniciar metilprednisolona 1000 mg/dia Considerar medicamentos anticonvulsivos não sedativos (p. ex., levetiracetam) até resolução da ICANS Sem SLC concomitante: <ul style="list-style-type: none"> Não é recomendada terapêutica com anticitocinas Para ICANS com SLC concomitante: <ul style="list-style-type: none"> Tratamento com dexametasona 	Descontinuar epcoritamab permanentemente

Grau ^a	Terapêutica recomendada	Modificação da dose de epcoritamab
<p>intervenção, ou pressão intracraniana aumentada: edema focal/local^b em neuroimagiologia^c</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Se não houver resposta, iniciar metilprednisolona 1000 mg/dia • Escolher uma terapêutica com imunossuppressores alternativos^c a tocilizumab, se possível 	
<p>Grau 4^b Pontuação ICE^{c, b} de 0 ou diminuição do nível de consciência^b, seja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • não é possível despertar o doente ou requer estímulos táteis vigorosos ou repetitivos para despertar, ou • letargia ou coma, ou <p>convulsões^b, seja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • convulsão prolongada potencialmente fatal (> 5 minutos), ou • convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem regresso à linha basal entre as mesmas, <p>ou</p> <p>alterações motoras^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fraqueza motora focal profunda como hemiparesia ou paraparesia, ou pressão intracraniana aumentada/edema cerebral^b, com sinais/sintomas tais como: • edema cerebral difuso em neuroimagiologia, ou • postura descerebrada ou decorticada, <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • paralisia do nervo craniano VI, ou • edema papilar, ou • tríade de Cushing 	<p>Tratamento com dexametasona^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se não houver resposta, iniciar metilprednisolona 1000 mg/dia <p>Considerar medicamentos anticonvulsivos não sedativos (p. ex., levetiracetam) até resolução da ICANS</p> <p>Sem SLC concomitante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não é recomendada terapêutica com anticitocinas <p>Para a ICANS com SLC concomitante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamento com dexametasona <ul style="list-style-type: none"> ○ Se não houver resposta, iniciar metilprednisolona 1000 mg/dia • Escolher uma terapêutica com imunossuppressores alternativos^c a tocilizumab, se possível 	<p>Descontinuar epcoritamab permanentemente</p>

^aICANS classificada de acordo com os critérios consensuais da ASTCT

^bO grau de ICANS é determinado pelo acontecimento mais grave (Pontuação ICE, nível de consciência, convulsões, alterações motoras, pressão intracraniana aumentada/edema cerebral) que não possa ser atribuído a qualquer outra causa

^cSe for possível despertar o doente e este for capaz de realizar a avaliação da encefalopatia associada a células efetoras imunitárias (ICE), avaliar: Orientação (orientado quanto ao ano, mês, cidade, hospital = 4 pontos); Nomes (nomear 3 objetos, p. ex., apontar para um relógio, uma caneta, um botão = 3 pontos); Seguir instruções

Grau ^a	Terapêutica recomendada	Modificação da dose de epcoritamab
<p>(p. ex., “mostre-me 2 dedos” ou “feche os olhos e deite a língua para fora” = 1 ponto); Escrita (capacidade para escrever uma frase padrão = 1 ponto); e Atenção (contagem decrescente a partir de 100, de dez em dez = 1 ponto). Se não for possível despertar o doente e este não for capaz de realizar a avaliação ICE (ICANS de Grau 4) = 0 pontos.</p> <p>^dDexametasona deve ser administrada a 10 mg por via intravenosa a cada 12 horas</p> <p>^eRiegler L et al. (2019)</p> <p>^fDexametasona 10-20 mg por via intravenosa a cada 12 horas</p> <p>^gDexametasona 10-20 mg por via intravenosa a cada 6 horas</p>		

Tabela 6 Modificações de dose recomendadas para outras reações adversas

Reação Adversa ¹	Gravidade ¹	Ação
Infeções (ver secção 4.4)	Grau 1-4	<ul style="list-style-type: none"> Suspender epcoritamab em doentes com infeção ativa, até resolução da infeção Para Grau 4, considerar descontinuar epcoritamab permanentemente
Neutropenia ou neutropenia febril (ver secção 4.8)	Contagem absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Suspender epcoritamab até contagem absoluta de neutrófilos de $0,5 \times 10^9/l$ ou superior
Trombocitopenia (ver secção 4.8)	Contagem de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Suspender epcoritamab até contagem de plaquetas de $50 \times 10^9/l$ ou superior
Outras reações adversas (ver secção 4.8)	Grau 3 ou superior	<ul style="list-style-type: none"> Suspender epcoritamab até resolução da toxicidade para Grau 1 ou ao inicial.
¹ Com base nos critérios de terminologia para acontecimentos adversos do <i>National Cancer Institute</i> (NCI CTCAE), Versão 5.0		

Omissão ou adiamento da dose

Linfoma difuso de grandes células B

É necessário um ciclo de reiniciação (idêntico ao Ciclo 1 com profilaxia padrão da SLC):

- Se passarem mais de 8 dias entre a dose inicial (0,16 mg) e a dose intermédia (0,8 mg), ou
- Se passarem mais de 14 dias entre a dose intermédia (0,8 mg) e a primeira dose completa (48 mg), ou
- Se passarem mais de 6 semanas entre as doses completas (48 mg)

Após o ciclo de reiniciação, o doente deve retomar o tratamento no Dia 1 do próximo ciclo de tratamento (que se segue ao ciclo durante o qual a dose foi adiada).

Linfoma folicular

É necessário um ciclo de reiniciação (idêntico ao Ciclo 1 com profilaxia padrão da SLC):

- Se passarem mais de 8 dias entre a dose inicial (0,16 mg) e a dose intermédia (0,8 mg), ou
- Se passarem mais de 8 dias entre a dose intermédia (0,8 mg) e a segunda dose intermédia (3 mg), ou

- Se passarem mais de 14 dias entre a segunda dose intermédia (3 mg) e a primeira dose completa (48 mg), ou
- Se passarem mais de 6 semanas entre quaisquer duas doses completas (48 mg)

Após o ciclo de reiniciação, o doente deve retomar o tratamento no Dia 1 do próximo ciclo de tratamento planeado (que se segue ao ciclo durante o qual a dose foi adiada).

Populações especiais

Compromisso renal

Não são considerados necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Epcoritamab não foi estudado em doentes com compromisso renal grave a doença renal terminal. Não podem ser feitas recomendações posológicas para doentes com compromisso renal grave a doença renal terminal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não são considerados necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro. Epcoritamab não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (definido como bilirrubina total > 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) e a qualquer nível de AST) e os dados são limitados em doentes com compromisso hepático moderado (definido como bilirrubina total > 1,5 a 3 vezes ao LSN e qualquer nível de AST). Não podem ser feitas recomendações posológicas para doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secção 5.2).

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com ≥ 65 anos de idade (ver secções 5.1 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tepkinly em crianças com menos de 18 anos de idade não foi ainda estabelecida. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Tepkinly é para utilização por via subcutânea. Deve ser administrado apenas por injeção subcutânea, preferencialmente na parte inferior do abdómen ou na coxa. A alteração do local de injeção do lado esquerdo para o direito ou vice-versa é recomendada, especialmente durante o regime de administração semanal (isto é, Ciclos 1 a 3).

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

A SLC, que pode ser perigosa ou fatal, ocorreu em doentes a receber epcoritamab. Os sinais e sintomas mais frequentes de SLC incluem pirexia, hipotensão e hipoxia. Outros sinais e sintomas de SLC em mais do que dois doentes incluem arrepios, taquicardia, cefaleia e dispneia.

A maioria dos acontecimentos de SLC ocorreu no Ciclo 1 e estavam associados à primeira dose completa de epcoritamab. Administrar corticosteroides profiláticos para mitigar o risco de SLC (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser monitorizados quanto à presença de sinais e sintomas de SLC após a administração de epcoritamab.

Aos primeiros sinais ou sintomas de SLC, deve ser instituído tratamento de cuidados de suporte com tocilizumab e/ou corticosteroides, conforme indicado (ver secção 4.2, Tabela 4). Os doentes devem ser aconselhados sobre os sinais e sintomas associados à SLC e devem ser instruídos a contactar o seu profissional de saúde e a procurar assistência médica imediata, caso ocorram sinais ou sintomas a qualquer altura. A gestão da SLC pode requerer a suspensão ou descontinuação temporária de epcoritamab, com base na gravidade da SLC (ver secção 4.2).

Os doentes com LDGCB devem ser hospitalizados durante 24 horas após administração da dose de 48mg do Dia 15 do Ciclo 1 para monitorização de sinais e sintomas de SLC.

Linfohistiocitose hemofagocítica (LHH)

Foi notificada linfohistiocitose hemofagocítica (LHH), incluindo casos fatais, em doentes a receber epcoritamab. A LHH é uma síndrome potencialmente fatal, caracterizada por febre, erupção cutânea, linfadenopatia, hepato- e/ou esplenomegalia e citopenias. A LHH deve ser considerada quando a apresentação da SLC é atípica ou prolongada. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas clínicos de LHH. Em caso de suspeita de LHH, o epcoritamab tem de ser interrompido para uma avaliação diagnóstica completa e o tratamento para a LHH iniciado.

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS)

A ICANS, incluindo acontecimentos fatais, ocorreu em doentes a receber epcoritamab. A ICANS pode manifestar-se como afasia, nível de consciência alterado, perturbações cognitivas, fraqueza motora, convulsões e edema cerebral.

A maioria dos casos de ICANS ocorreu durante o Ciclo 1 de tratamento com epcoritamab, ainda que alguns dos casos se tenham manifestado tardiamente.

Os doentes devem ser monitorizados quanto à presença de sinais e sintomas de ICANS após a administração de epcoritamab.

Aos primeiros sinais ou sintomas de ICANS, deve ser instituído tratamento de cuidados de suporte com corticosteroides e medicamentos anticonvulsivos não sedativos, conforme indicado (ver secção 4.2, Tabela 5). Os doentes devem ser aconselhados sobre os sinais e sintomas de ICANS e quanto à possibilidade de os acontecimentos se manifestarem tardiamente. Os doentes devem ser instruídos a contactar o seu profissional de saúde e a procurar assistência médica imediata, caso ocorram sinais ou sintomas a qualquer altura. O epcoritamab deve ser adiado ou descontinuado, conforme recomendado (ver secção 4.2).

Os doentes com LDGCB devem ser hospitalizados durante 24 horas após administração da dose de 48 mg do Dia 15 do Ciclo 1 para monitorização de sinais e sintomas de ICANS.

Infeções graves

O tratamento com epcoritamab pode conduzir a um risco aumentado de infeções. Foram observadas em estudos clínicos infeções graves ou fatais em doentes tratados com epcoritamab (ver secção 4.8).

A administração de epcoritamab deve ser evitada em doentes com infeções sistémicas ativas clinicamente relevantes.

Conforme indicado, devem ser administrados agentes antimicrobianos profiláticos antes e durante o tratamento com epcoritamab (ver secção 4.2). Os doentes devem ser monitorizados, quanto à presença de sinais e sintomas de infeção, antes e após a administração de epcoritamab, e tratados de forma adequada. Em caso de neutropenia febril, os doentes devem ser avaliados quanto à presença de infeção e tratados com antibióticos, fluidos e outros cuidados de suporte, de acordo com as diretrizes locais.

Casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), incluindo casos fatais, foram notificados em doentes tratados com epcoritamab que também receberam tratamento prévio com outros medicamentos imunossuppressores. Se ocorrerem sintomas neurológicos sugestivos de LMP durante a terapêutica com epcoritamab, o tratamento com epcoritamab deve ser descontinuado e devem ser iniciadas medidas apropriadas de diagnóstico.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

Foi notificada SLT em doentes a receberem epcoritamab (ver secção 4.8). Recomenda-se que os doentes com um risco aumentado de SLT recebam hidratação e tratamento profilático com um agente anti-hiperuricémico. Os doentes devem ser monitorizados para sinais ou sintomas de SLT, especialmente os doentes com uma elevada carga tumoral ou tumores de proliferação rápida, e os doentes com função renal reduzida. Os doentes devem ser monitorizados em termos de análises bioquímicas ao sangue e as alterações devem ser imediatamente tratadas.

Exacerbação tumoral

Foi notificada exacerbação tumoral em doentes tratados com epcoritamab (ver secção 4.8). As manifestações podem incluir dor localizada e inchaço. Consistente com o mecanismo de ação de epcoritamab, a exacerbação tumoral é muito provavelmente devida ao influxo de células T aos locais do tumor após administração de epcoritamab.

Não há riscos específicos de exacerbação tumoral que tenham sido identificados; contudo, há um risco aumentado de comprometimento e morbilidade devido a efeito de massa secundário à exacerbação tumoral em doentes com tumores volumosos localizados próximos às vias aéreas e/ou aos órgãos vitais. Os doentes tratados com epcoritamab devem ser monitorizados e avaliados para exacerbação tumoral em locais anatomicamente críticos.

Doença CD20-negativa

Os dados disponíveis sobre doentes com LDGCB CD20-negativo e doentes com LF CD20-negativo tratados com epcoritamab são limitados, e é possível que os doentes com LDGCB CD20-negativo e os doentes com LF CD20-negativo possam ter um benefício inferior em comparação com os doentes com LDGCB CD20-positivo e os doentes com LF CD20-positivo, respetivamente. Os potenciais riscos e benefícios associados ao tratamento de doentes com LDGCB e LF CD20-negativos com epcoritamab devem ser considerados.

Cartão do doente

O médico deve informar o doente sobre o risco de SLC e ICANS e sobre quaisquer sinais e sintomas de SLC e ICANS. Os doentes devem ser instruídos a procurar ajuda médica imediatamente caso tenham sinais e sintomas de SLC e/ou ICANS. Os doentes devem receber um cartão do doente e devem ser instruídos a trazê-lo sempre consigo. Este cartão descreve os sintomas de SLC e ICANS que, caso ocorram, devem induzir o doente a procurar ajuda médica imediatamente.

Imunização

Não devem ser administradas vacinas vivas e/ou vivas atenuadas durante a terapêutica com epcoritamab. Não foram realizados estudos em doentes que receberam vacinas vivas.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Este medicamento contém 21,9 mg de sorbitol por frasco para injetáveis, que é equivalente a 27,33 mg/ml.

Este medicamento contém 0,42 mg de polissorbato 80 por frasco para injetáveis, equivalente a 0,4 mg/ml. O Polissorbato 80 pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A elevação transitória de certas citocinas pró-inflamatórias pelo epcoritamab pode suprimir as atividades enzimáticas do CYP450. Deve ser considerada a monitorização terapêutica no início do tratamento com epcoritamab, em doentes tratados com substratos do CYP450 de índice terapêutico estreito.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Métodos contraceptivos em mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com epcoritamab e durante, pelo menos, 4 meses após a última dose. Verificar o estado de gravidez em mulheres com potencial para engravidar antes de iniciar o tratamento com epcoritamab.

Gravidez

Com base no seu mecanismo de ação, quando administrado a mulheres grávidas, epcoritamab pode provocar danos fetais, incluindo linfocitopenia de células B e alterações nas respostas imunitárias normais. Não há dados sobre a utilização de epcoritamab em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução animal com epcoritamab. Os anticorpos IgG1, como epcoritamab, podem atravessar a placenta, resultando em exposição fetal. Aconselhar as mulheres grávidas sobre o potencial risco para o feto.

Epcoritamab não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se epcoritamab é excretado no leite materno ou o seu efeito na produção de leite. Uma vez que se sabe que os IgGs estão presentes no leite, a exposição neonatal a epcoritamab pode ocorrer na amamentação, por transferência. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com epcoritamab e durante, pelo menos, 4 meses após a última dose.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com epcoritamab (ver secção 5.3). Desconhece-se o efeito de epcoritamab na fertilidade masculina e feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de epcoritamab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Devido ao potencial para ICANS, os doentes a receber epcoritamab estão em risco de alteração do nível de consciência (ver secção 4.4). Os doentes devem ser aconselhados a ter cuidado quando (ou evitar, se sintomáticos) conduzem, andam de bicicleta ou utilizam máquinas pesadas ou potencialmente perigosas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de epcoritamab foi avaliada num estudo de braço único não aleatorizado, GCT3013-01 em 382 doentes com linfoma de grandes células B (N=167), linfoma folicular (N=129) e linfoma folicular (regime de titulação da dose em 3 passos, N=86) recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica e incluiu todos os doentes recrutados para a dose de 48 mg e que receberam, pelo menos, uma dose de epcoritamab. As seguintes reações adversas foram notificadas com epcoritamab durante ensaios clínicos e experiência pós-comercialização.

A duração mediana de exposição a epcoritamab foi de 4,9 meses (intervalo: < 1 a 30 meses).

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram SLC, reações no local de injeção, fadiga, infeção viral, neutropenia, dor musculoesquelética, pirexia e diarreia.

Ocorreram reações adversas graves em 50% dos doentes. A reação adversa grave mais frequente ($\geq 10\%$) foi a síndrome de libertação de citocinas (34%). Catorze doentes (3,7%) sofreram uma reação adversa fatal (pneumonia em 9 (2,4%) doentes, infeção viral em 4 (1,0%) doentes e ICANS em 1 (0,3%) doente).

Ocorreram reações adversas que resultaram na descontinuação em 6,8% dos doentes. A descontinuação de epcoritamab devido a pneumonia ocorreu em 14 (3,7%) doentes, infeção viral em 8 (2,1%) doentes, fadiga em 2 (0,5%) doentes e SLC, ICANS, ou diarreia, em 1 (0,3%) doente cada.

As suspensões de dose devido a reações adversas ocorreram em 42% dos doentes. As reações adversas que resultaram em suspensões de dose ($\geq 3\%$) foram infeções virais (17%), SLC (11%), neutropenia (5,2%), pneumonia (4,7%), infeção do trato respiratório superior (4,2%) e pirexia (3,7%).

Tabela de reações adversas

As reações adversas que ocorreram com epcoritamab nos estudos clínicos (Tabela 7) encontram-se listadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA e baseiam-se na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); e muito raros ($< 1/10\ 000$).

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

Tabela 7 Reações adversas notificadas em doentes com LGCB ou LF recidivante ou refratário tratados com epcoritamab

Classes de sistemas de órgãos / termo preferencial ou reação adversa	Todos os graus	Grau 3-4
Infeções e infestações		
Infeção viral ^a	Muito frequentes	Frequentes
Pneumonia ^b	Muito frequentes	Frequentes

Classes de sistemas de órgãos / termo preferencial ou reação adversa	Todos os graus	Grau 3-4
Infeção do trato respiratório superior ^c	Muito frequentes	Frequentes
Infeção fúngica ^d	Frequentes	
Sepsis ^e	Frequentes	Frequentes
Celulite	Frequentes	Frequentes
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)		
Exacerbação tumoral	Frequentes	
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Neutropenia ^f	Muito frequentes	Muito frequentes
Anemia ^g	Muito frequentes	Frequentes
Trombocitopenia ^h	Muito frequentes	Frequentes
Linfopenia ⁱ	Muito frequentes	Frequentes
Neutropenia febril	Frequentes	Frequentes
Doenças do sistema imunitário		
Síndrome de libertação de citocinas ^j	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Diminuição do apetite	Muito frequentes	Pouco frequentes
Hipocaliemia	Frequentes	Frequentes
Hipofosfatemia	Frequentes	Frequentes
Hipomagnesemia	Frequentes	Pouco frequentes
Síndrome de lise tumoral ^k	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso		
Cefaleia	Muito frequentes	Pouco frequentes
Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias ^j	Frequentes	Pouco frequentes
Cardiopatias		
Arritmias cardíacas ^l	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Derrame pleural	Frequentes	Frequentes
Doenças gastrointestinais		
Diarreia	Muito frequentes	Pouco frequentes
Dor abdominal ^m	Muito frequentes	Frequentes
Náuseas	Muito frequentes	Pouco frequentes
Vômitos	Frequentes	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Erupção cutânea ⁿ	Muito frequentes	
Prurido	Frequentes	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Dor musculoesquelética ^o	Muito frequentes	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Reações no local de injeção ^p	Muito frequentes	
Fadiga ^q	Muito frequentes	Frequentes
Pirexia ^r	Muito frequentes	Frequentes
Edema ^s	Muito frequentes	Frequentes
Exames complementares de diagnóstico		
Alanina aminotransferase aumentada	Frequentes	Frequentes
Aspartato aminotransferase aumentada	Frequentes	Frequentes

Classes de sistemas de órgãos / termo preferencial ou reação adversa	Todos os graus	Grau 3-4
Creatinina no sangue aumentada	Frequentes	
Sódio no sangue diminuído ^t	Frequentes	Pouco frequentes
Fosfatase alcalina aumentada	Frequentes	

As reações adversas foram classificadas utilizando os NCI CTCAE versão 5.0

^aInfeção viral inclui COVID-19, coriorretinite por citomegalovírus, colite por citomegalovírus, infeção por citomegalovirus, reativação da infeção por citomegalovirus, gastroenterite viral, herpes simplex, reativação de herpes simplex, infeção pelo vírus herpes, herpes zoster, herpes oral, síndrome pós-COVID-19 agudo e infeção pelo vírus varicela zoster

^bPneumonia inclui pneumonia por COVID-19 e pneumonia

^cInfeção do trato respiratório superior inclui laringite, faringite, infeção por vírus sincicial respiratório, rinite, infeção por rinovírus e infeção do trato respiratório superior

^dInfeção fúngica inclui infeção por candida, candidíase esofágica, candidíase oral e candidíase orofaríngea

^eSepsis inclui bacteremia, sepsis e choque séptico

^fNeutropenia inclui neutropenia e contagem diminuída de neutrófilos

^gAnemia inclui anemia e ferritina sérica diminuída

^hTrombocitopenia inclui contagem diminuída de plaquetas e trombocitopenia

ⁱLinfopenia inclui diminuição da contagem de linfócitos e linfopenia

^jOs acontecimentos foram classificados utilizando os critérios de consenso da *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT)

^kSíndrome de lise tumoral clínica foi classificada com base nos critérios de Cairo-Bishop

^lArritmias cardíacas incluem bradicardia, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular e taquicardia

^mDor abdominal inclui desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior e sensibilidade abdominal

ⁿErupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea pustulosa e erupção cutânea vesicular

^oDor musculoesquelética inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor no flanco, dor musculoesquelética no peito, dor musculoesquelética, mialgia, dor no pescoço, dor no peito não-cardíaca, dor, dor nas extremidades e dor espinhal

^pReações no local de injeção incluem equimose no local de injeção, eritema no local de injeção, hipertrofia no local de injeção, inflamação no local de injeção, massa no local de injeção, nódulo no local de injeção, edema no local de injeção, dor no local de injeção, prurido no local de injeção, erupção cutânea no local de injeção, reação no local de injeção, inchaço no local de injeção e urticária no local de injeção.

^qFadiga inclui astenia, fadiga e letargia

^rPirexia inclui temperatura corporal aumentada e pirexia

^sEdema inclui edema da face, edema generalizado, edema, edema periférico, inchaço periférico, inchaço e inchaço da face

^tSódio no sangue diminuído inclui sódio no sangue diminuído e hiponatremia

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas

Regime de titulação da dose em 2 passos (linfoma de grandes células B e linfoma folicular)

No estudo GCT3013-01, a SLC de qualquer grau ocorreu em 58% (171/296) dos doentes com linfoma de grandes células B e linfoma folicular tratados com epcoritamab, com o regime de titulação da dose em 2 passos. A incidência de Grau 1 foi de 35%, a de Grau 2 foi de 21% e a de Grau 3 ocorreu em 2,4% dos doentes. A SLC recorrente ocorreu em 21% dos doentes. A SLC de qualquer grau ocorreu em 9,8% dos doentes após a dose inicial (Dia 1 do Ciclo 1); 13% após a dose intermédia (Dia 8 do Ciclo 1); 51% após a primeira dose completa (Dia 15 do Ciclo 1), 6,5% após a segunda dose

completa (Dia 22 do Ciclo 1) e 3,7% após a terceira dose completa (Dia 1 do Ciclo 2) ou depois. O tempo mediano até ao início da SLC a partir da dose administrada de epcoritamab mais recente foi de 2 dias (intervalo: 1 a 12 dias). O tempo mediano até ao início após a primeira dose completa foi de 19,3 horas (intervalo: < 0,1 a 7 dias). A SLC resolveu-se em 99% dos doentes e a duração mediana dos acontecimentos de SLC foi de 2 dias (intervalo: 1 a 54 dias).

Dos 171 doentes que tiveram SLC, os sinais ou sintomas mais frequentes de SLC incluíram pirexia 99%, hipotensão 32% e hipoxia 16%. Outros sinais e sintomas de SLC em $\geq 3\%$ dos doentes incluíram arrepios (11%), taquicardia (incluindo taquicardia sinusal (11%)), cefaleia (8,2%), náuseas (4,7%) e vômitos (4,1%). Em 4,1% dos doentes com SLC, a elevação transitória das enzimas hepáticas (ALT ou AST $> 3 \times \text{LSN}$) foi concomitante com SLC. Ver secções 4.2 e 4.4 para orientações de monitorização e gestão.

Regime de titulação da dose em 3 passos no linfoma folicular

No estudo GCT3013-01, a SLC de qualquer grau ocorreu em 49% (42/86) dos doentes tratados com epcoritamab com o regime de titulação da dose em 3 passos recomendado no linfoma folicular. A incidência de Grau 1 foi de 40%, a de Grau 2 foi de 9%. Não foram notificados acontecimentos de SLC de Grau ≥ 3 . A SLC recorrente ocorreu em 23% dos doentes. A maior parte dos acontecimentos de SLC ocorreram durante o Ciclo 1, no qual 48% dos doentes tiveram um acontecimento. No Ciclo 1, ocorreu SLC em 12% dos doentes após a dose inicial (Dia 1 do Ciclo 1), em 5,9% dos doentes após a dose intermédia (Dia 8 do Ciclo 1); em 15% dos doentes após a segunda dose intermédia (Dia 15 do Ciclo 1) e em 37% dos doentes após a primeira dose completa (Dia 22 do Ciclo 1). O tempo mediano até ao início da SLC a partir da dose administrada de epcoritamab mais recente foi de 59 horas (intervalo: 1 a 8 dias). O tempo mediano até ao início após a primeira dose completa foi de 61 horas (intervalo: 1 a 8 dias). A SLC resolveu-se em 100% dos doentes e a duração mediana dos acontecimentos de SLC foi de 2 dias (intervalo: 1 a 14 dias).

Ocorreram reações adversas graves devido à SLC em 28% dos doentes que receberam epcoritamab. Os atrasos da dose devido à SLC ocorreram em 19% dos doentes que receberam epcoritamab.

Dos 42 doentes que tiveram SLC com a dose recomendada, os sinais e sintomas mais frequentes ($\geq 10\%$) de SLC incluíram pirexia (100%) e hipotensão (14%). Para além de corticosteroides, utilizou-se tocilizumab para controlar o acontecimento de SLC em 12% dos doentes.

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias

No estudo GCT3013-01, a ICANS ocorreu em 4,7% (18/382) dos doentes tratados com epcoritamab; 3,1% tiveram Grau 1 e 1,3% tiveram Grau 2. Um doente (0,3%) teve um acontecimento de ICANS de Grau 5 (fatal). O tempo mediano até ao início de ICANS, a partir do início do tratamento com epcoritamab (Dia 1 do Ciclo 1), foi de 18 dias (intervalo: 8 a 141 dias). A ICANS resolveu-se em 94% (17/18) dos doentes com cuidados de suporte. O tempo mediano para a resolução de ICANS foi de 2 dias (intervalo: 1 a 9 dias). Nos 18 doentes com ICANS, o início de ICANS foi anterior à SLC em 11% dos doentes, concomitante com SLC em 44%, ocorreu após o início da SLC em 17% e na ausência de SLC em 28%.

Infeções graves

Linfoma de grandes células B

No estudo GCT3013-01, ocorreram infeções graves de qualquer grau ocorreram em 25% (41/167) dos doentes com linfoma de grandes células B, tratados com epcoritamab. As infeções graves mais frequentes incluíram COVID-19 (6,6%), pneumonia por COVID-19 (4,2%), pneumonia (3,6%), sépsis (2,4%), infeção do trato respiratório superior (1,8%), bacteremia (1,2%) e choque séptico (1,2%). A mediana de tempo até ao início da primeira infeção grave, desde o início do tratamento com epcoritamab (Ciclo 1 Dia 1), foi de 56 dias (intervalo: 4 a 631 dias), com uma duração mediana de 15 dias (intervalo: 4 a 125 dias). Ocorreram acontecimentos de infeções de Grau 5 em 7 (4,2%) doentes.

Linfoma folicular

No estudo GCT3013-01, ocorreram infecções graves de qualquer grau em 32% (68/215) dos doentes com linfoma folicular tratados com epcoritamab. As infecções graves mais frequentes incluíram COVID-19 (8,8%), pneumonia por COVID-19 (5,6%), pneumonia (3,7%), infecção do trato urinário (1,9%), e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (1,4%). A mediana de tempo até ao início da primeira infecção grave, desde o início do tratamento com epcoritamab (Ciclo 1 Dia 1), foi de 81 dias (intervalo: 1 a 636 dias), com uma duração mediana de 18 dias (intervalo: 4 a 249 dias). Ocorreram acontecimentos de infecções de Grau 5 em 8 (3,7%) doentes, 6 (2,8%) dos quais foram atribuídos a COVID-19 ou a pneumonia por COVID-19.

Neutropenia

No estudo GCT3013-01, ocorreu neutropenia de qualquer grau ocorreu em 28% (105/382) dos doentes, incluindo 23% de acontecimentos de Grau 3-4. O tempo mediano até ao início do primeiro acontecimento de neutropenia/contagem diminuída de neutrófilos foi de 65 dias (intervalo: 2 a 750 dias), com uma duração mediana de 15 dias (intervalo: 2 a 415 dias). Dos 105 doentes que tiveram acontecimentos de neutropenia/contagem diminuída de neutrófilos, 61% receberam G-CSF para tratar os acontecimentos.

Síndrome de lise tumoral

No estudo GCT3013-01, ocorreu SLT em 1,0% (4/382) dos doentes. O tempo mediano até ao início foi de 18 dias (intervalo: 8 a 33 dias) e a duração mediana foi de 3 dias (intervalo: 2 a 4 dias).

Exacerbação tumoral

No estudo GCT3013-01, ocorreu exacerbação tumoral em 1,6% (6/382) dos doentes, todos de grau 2. A mediana de tempo até início dos sintomas foi 19,5 dias (intervalo 9 a 34 dias) e a duração mediana foi 9 dias (intervalo 1 a 50 dias).

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, monitorizar o doente quanto à presença de quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e administrar tratamento de suporte adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: L01FX27

Mecanismo de ação

Epcoritamab é um anticorpo humanizado IgG1 biespecífico, que se liga a um epitopo extracelular específico de CD20 em células B e de CD3 em células T. A atividade de epcoritamab depende da ligação simultânea a células cancerígenas que expressam CD20 e a células T endógenas que expressam CD3, induzindo a ativação específica de células T e a morte de células que expressam CD20 mediada por células T.

A região Fc de epcoritamab é silenciada para prevenir mecanismos efetores imunitários independentes dos alvos, tais como citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), citotoxicidade celular dependente do complemento (CDC) e fagocitose celular dependente de anticorpos (ADCP).

Efeitos farmacodinâmicos

Epcoritamab induziu uma depleção rápida e sustentada de células B em circulação (definida como uma contagem de células B que expressam $CD19 \leq 10$ células/ μ l) nos indivíduos que tinham células B detetáveis no início do tratamento. Houve 21% (n = 33) de indivíduos com LDGCB e 50% de indivíduos (n = 56) com LF que tinham células B em circulação detetáveis no início do tratamento. Foi observada uma redução transitória das células T em circulação imediatamente após cada dose no Ciclo 1, seguida de uma expansão das células T nos ciclos subsequentes.

No estudo GCT3013-01, após a administração subcutânea de epcoritamab com o regime de titulação da dose em 2 passos recomendado, em doentes com LDGCB, ocorreram elevações transitórias e moderadas dos níveis em circulação de citocinas selecionadas (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 e IL-10), sobretudo após a primeira dose completa (48 mg), com níveis máximos entre 1 e 4 dias após a dose. Os níveis de citocinas regressaram aos valores iniciais antes da dose completa seguinte, ainda que elevações de citocinas também pudessem ser observadas após o Ciclo 1.

No estudo GCT3013-01, após a administração subcutânea de epcoritamab com o regime de titulação da dose em 3 passos recomendado, em doentes com LF, os níveis medianos de IL-6 associados ao risco de SLC permaneceram consistentemente baixos após cada dose no Ciclo 1 e daí em diante, em particular após a primeira dose completa, em comparação com os doentes que receberam a dose de titulação em 2 passos.

Imunogenicidade

Foram frequentemente detetados anticorpos antifármaco (ADA). A incidência de ADA emergentes do tratamento com o regime de titulação da dose em 2 passos (0,16/0,8/48 mg) na população combinada de LDGCB e LF foi de 3,4% (3,4% positivos, 93,9% negativos e 2,7% indeterminados, N=261 doentes avaliáveis) e de 3,3% (3,3% positivos, 95% negativos e 1,7% indeterminados, N=60 doentes avaliáveis) nos estudos GCT3013-01 e GCT3013-04, respetivamente.

A incidência de ADA emergentes do tratamento com o regime de titulação da dose em 3 passos (0,16/0,8/3/48 mg) na coorte de otimização do LF foi de 7% (7% positivos, 91,5% negativos e 1,4% indeterminados, N=71 doentes avaliáveis) nos estudos GCT3013-01. Um indivíduo é classificado como indeterminado se for confirmado como ADA positivo no início do estudo, mas não houver confirmação de positividade no registo em tratamento ou, se a confirmação de positividade para ADA no registo dos títulos em tratamento for igual ou inferior ao valor no início do estudo.

Não foi observada evidência do impacto de ADA na farmacocinética, eficácia ou segurança de epcoritamab, contudo os dados são ainda limitados. Não foram avaliados anticorpos neutralizantes.

Eficácia e segurança clínicas

Linfoma difuso de grandes células B

O estudo GCT3013-01 foi um estudo aberto, multicorte, multicêntrico e de braço único, que avaliou epcoritamab como monoterapia em doentes com linfoma de grandes células B (LGCB) recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, incluindo doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). O estudo inclui uma parte de escalonamento de dose e uma parte de expansão. A parte de expansão do estudo incluiu uma coorte com linfoma não Hodgkin agressivo (aNHL), uma coorte com linfoma não Hodgkin indolente (iNHL) e uma coorte com linfoma de células do manto (LCM). A coorte principal de aNHL consistiu em doentes com LGCB (N = 157), incluindo doentes com LDGCB (N = 139, 12 doentes dos quais tinham rearranjos MYC, BCL2, e/ou BCL6, ou seja, DH/TH), com linfoma de células B de alto grau (LCBAG) (N = 9), com linfoma folicular de grau 3B (LF) (N = 5) e doentes com linfoma primário do mediastino de células B (LPMCB) (N = 4). Na coorte LDGCB, 29% (40/139) dos doentes tinham LDGCB transformado decorrente de linfoma indolente. Os doentes incluídos no estudo tinham de ter uma neoplasia de células B maduras CD20+,

de acordo com a classificação da OMS 2016 ou com a classificação da OMS 2008 documentada com base num relatório de patologia representativo, falhado previamente um transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas (TCTH) ou não eram elegíveis para um TCTH autólogo, eram doentes que tinham uma contagem de linfócitos $< 5 \times 10^9/l$ e doentes com, pelo menos, 1 terapêutica prévia com anticorpos monoclonais anti-CD20.

O estudo excluiu doentes com envolvimento do linfoma no sistema nervoso central (SNC), tratamento prévio com TCTH alogénico ou transplante de órgão, doenças infecciosas crónicas ativas, doentes com compromisso da imunidade das células T, uma depuração da creatinina inferior a 45 ml/min, alanina aminotransferase > 3 vezes o limite superior da normalidade, uma fração de ejeção cardíaca inferior a 45% e doença cardiovascular conhecida e clinicamente significativa. A eficácia foi avaliada em 139 doentes com LDGCB que tinham recebido, pelo menos, uma dose de epcoritamab SC em ciclos de 4 semanas, ou seja, 28 dias. Epcoritamab em monoterapia foi administrado com o regime de titulação da dose em 2 passos recomendado, da seguinte forma:

- Ciclo 1: epcoritamab 0,16 mg no Dia 1, 0,8 mg no Dia 8, 48 mg no Dia 15 e no Dia 22
- Ciclos 2 a 3: epcoritamab 48 mg nos Dias 1, 8, 15 e 22
- Ciclos 4 a 9: epcoritamab 48 mg nos Dias 1 e 15
- Ciclos 10 e subsequentes: epcoritamab 48 mg no Dia 1

Os doentes continuaram a receber epcoritamab até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

As características demográficas e da avaliação inicial são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8 Características demográficas e da avaliação inicial dos doentes com LDGCB no estudo GCT3013-01

Características	(N = 139)
Idade	
Mediana, anos (min., max.)	66 (22, 83)
< 65 anos, n (%)	66 (47)
65 a < 75 anos, n (%)	44 (32)
≥ 75 anos, n (%)	29 (21)
Homens, n (%)	85 (61)
Raça, n (%)	
Caucasiana	84 (60)
Asiática	27 (19)
Outra	5 (4)
Não reportado	23 (17)
Índice de desempenho do ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Estádio da doença ^c no diagnóstico inicial, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Número de linhas prévias de terapêutica anti-linfoma	
Mediana (min., max.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4 , n (%)	51 (37)
Histórico da doença LDGCB; n (%)	
LDGCB <i>de novo</i>	97 (70)
LDGCB transformado de linfoma indolente	40 (29)
Análise de hibridização <i>in situ</i> fluorescente (FISH) por laboratório central ^d , N = 88	
Linfoma double hit/triple hit, n (%)	12 (14)

Características	(N = 139)
TCTH autólogo prévio	26 (19)
Terapêutica prévia; n (%)	
CAR-T prévia	53 (38)
Doença primariamente refratária ^a	82 (59)
Refratário a ≥ 2 linhas consecutivas de terapêutica anti-linfoma prévia ^b	104 (75)
Refratário à última linha de terapêutica antineoplásica sistêmica ^b	114 (82)
Refratário a terapêutica anti-CD20 prévia	117 (84)
Refratário a CAR-T	39 (28)
^a Um doente é considerado primariamente refratário se for refratário à terapêutica anti-linfoma de primeira linha. ^b Um doente é considerado refratário se ocorrer progressão da doença durante a terapêutica ou num período < 6 meses após a conclusão da terapêutica. Um doente é considerado recidivante se tiver doença recorrente ≥ 6 meses após a conclusão da terapêutica. ^c Segundo o Estadiamento de Ann Arbor. ^d A análise post hoc de FISH no laboratório central foi realizada em secções de tecido tumoral da avaliação inicial utilizadas no diagnóstico de 88 doentes com LDGCB.	

O objetivo primário de eficácia foi a taxa de resposta global (ORR) determinada pela classificação de Lugano (2014), conforme avaliada por uma Comissão de Revisão Independente (IRC). O tempo de seguimento mediano foi de 15,7 meses (intervalo: 0,3 a 23,5 meses). A duração mediana de exposição foi de 4,1 meses (intervalo: 0 a 23 meses).

Tabela 9 Resultados de eficácia no estudo GCT3013-01 em doentes com LDGCB^a

Avaliação dos objetivos pela IRC	Epcoritamab (N = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(IC 95%)	(53,3; 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(IC 95%)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(IC 95%)	(16,3; 30,9)
DOR ^b	
Mediana (IC 95%), meses	15,5 (9,7; NR)
DOCR ^b	
Mediana (IC 95%), meses	NR (12,0; NR)
TTR, mediana (intervalo), meses	1,4 (1; 8,4)
IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; DOR = duração da resposta; DOCR = duração da resposta completa; IRC = comissão de revisão independente; ORR = taxa de resposta global; PR = resposta parcial; TTR = tempo até resposta ^a Determinado pela classificação de Lugano (2014), conforme avaliada por uma comissão de revisão independente (IRC) ^b Incluídos doentes com doença progressiva inicial por Lugano ou resposta indeterminada por LYRIC, que mais tarde obtiveram PR/CR.	

A mediana de tempo para atingimento de CR foi de 2,6 meses (intervalo: 1,2 a 10,2 meses).

Linfoma folicular

O estudo GCT3013-01 foi um estudo aberto, multicoorte, multicêntrico e de braço único, que avaliou o epcoritamab como monoterapia em doentes com linfoma folicular (LF) recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de terapêutica sistêmica. O estudo inclui uma parte de escalonamento da

dose, uma parte de expansão e uma parte de otimização com titulação da dose em 3 passos. A parte de expansão do estudo incluiu uma coorte com linfoma não Hodgkin agressivo (aNHL), uma coorte com linfoma não Hodgkin indolente (iNHL) e uma coorte com linfoma de células do manto (LCM). A coorte principal de iNHL incluiu doentes com LF. Os doentes incluídos no estudo tinham de ter diagnóstico de neoplasia de células B maduras CD20+, de acordo com a classificação da OMS 2016 ou com a classificação da OMS 2008, documentada com base num relatório de patologia representativo com LF 1-3A histologicamente confirmado aquando do diagnóstico inicial, sem evidência clínica ou patológica de transformação. Todos os doentes tinham doença recidivante ou refratária à última linha terapêutica e tinham sido previamente tratados com, pelo menos, 2 linhas de terapêutica antineoplásica sistémica, incluindo, pelo menos, 1 terapêutica com anticorpos monoclonais anti-CD20 e um agente alquilante ou lenalidomida. O estudo excluiu doentes com envolvimento do linfoma no SNC, TCTH alogénico ou transplante de órgão, doenças infecciosas ativas concomitantes, quaisquer doentes com compromisso da imunidade das células T, uma depuração da creatinina inferior a 45 ml/min, alanina aminotransferase > 3 vezes o limite superior da normalidade e uma fração de ejeção cardíaca inferior a 45%. A eficácia foi avaliada em 128 doentes que tinham recebido epcoritamab por via subcutânea (SC) em ciclos de 4 semanas, ou seja, 28 dias. O epcoritamab foi administrado em monoterapia, num regime de titulação da dose em 2 passos, da seguinte forma:

- Ciclo 1: epcoritamab 0,16 mg no Dia 1, 0,8 mg no Dia 8, 48 mg no Dia 15 e 48 mg no Dia 22
- Ciclos 2 a 3: epcoritamab 48 mg nos Dias 1, 8, 15 e 22
- Ciclos 4 a 9: epcoritamab 48 mg nos Dias 1 e 15
- Ciclos 10 e subsequentes: epcoritamab 48 mg no Dia 1

Os doentes continuaram a receber epcoritamab até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O número mediano de ciclos iniciados foi de 8 e 60% receberam 6 ciclos.

As características demográficas e da avaliação inicial estão apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10 Características demográficas e da avaliação inicial dos doentes com LF no estudo GCT3013-01

Características	(N = 128)
Idade	
Mediana, anos (min., max.)	65 (39, 84)
< 65 anos, n (%)	61 (48)
65 a < 75 anos, n (%)	50 (39)
≥ 75 anos, n (%)	17 (13)
Homens, n (%)	79 (62)
Raça, n (%)	
Caucasiana	77 (60)
Asiática	7 (6)
Outra	2 (1,6)
Não reportado	42 (33)
Índice de desempenho do ECOG; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Número de linhas terapêuticas prévias, n (%)	
Mediana (min., máx.)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Estadiamento de Ann Arbor; (%)	
Estádio III/IV	109 (85)

Características	(N = 128)
FLIPI no início do estudo, n (%)	
2	31 (24)
3-5	78 (61)
Carga da doença, n (%)	33 (26)
Terapêutica prévia, n (%)	
Transplante autólogo de células estaminais	24 (19)
Terapêutica com células T com recetores de antígeno quimérico (CAR-T)	6 (5)
Terapêutica com rituximab e lenalidomida	27 (21)
Inibidor da PI3K	29 (23)
Progressão da doença no período de 24 meses após a primeira terapêutica sistémica	67 (52)
Refratário a:	
≥ 2 linhas consecutivas de terapêutica anti-linfoma prévia	70 (55)
Última linha de terapêutica antineoplásica sistémica	88 (69)
Terapêutica prévia com anticorpos monoclonais anti-CD20	101 (79)
Terapêutica com anticorpos monoclonais anti-CD20 e terapêutica alquilante	90 (70)

A eficácia foi estabelecida com base na taxa de resposta global (ORR) determinada pela classificação de Lugano (2014), conforme avaliada por uma Comissão de Revisão Independente (IRC). O tempo de seguimento mediano para a DOR foi de 16,2 meses. Os resultados da eficácia estão apresentados na Tabela 11.

Tabela 11 Resultados de eficácia no estudo GCT3013-01 em doentes com LF

Avaliação dos objetivos pela IRC^a	Epcoritamab (N = 128)
ORR ^b , n (%)	106 (83)
(IC 95%)	(75,1; 88,9)
CR ^b , n (%)	81 (63)
(IC 95%)	(54,3; 71,6)
PR ^b , n (%)	25 (20)
(IC 95%)	(13,1; 27,5)
DOR ^b	
Mediana (IC 95%), meses	21,4 (13,7; NR)
DOCR ^b	
Mediana (IC 95%), meses	NR (21,4; NR)
Estimativa de 12 meses, % (IC 95%)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, mediana (intervalo), meses	1,4 (1; 3)
IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; DOR = duração da resposta; DOCR = duração da resposta completa; IRC = comissão de revisão independente; ORR = taxa de resposta global; PFS = sobrevivência livre de progressão; TTR = tempo até resposta ^a Determinado pela classificação de Lugano (2014), conforme avaliada pela comissão de revisão independente (IRC) ^b Incluiu doentes com PD inicial por Lugano ou IR por LYRIC, que mais tarde obtiveram PR/CR.	

O tempo mediano até à CR foi de 1,5 meses (intervalo: 1,2 a 11,1 meses).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com epcoritamab em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de malignidades de células B maduras, de acordo com a decisão do Plano de Investigação Pediátrica (PIP), para a indicação concedida (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Autorização de Introdução no Mercado condicional

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética populacional após administração subcutânea de epcoritamab foi descrita através de um modelo bicompartimental com absorção subcutânea de primeira ordem e eliminação do fármaco mediada por alvo. Observou-se uma variabilidade farmacocinética moderada a elevada com epcoritamab, caracterizada por uma variabilidade interindividual (IIV) com um coeficiente de variação (CV) entre 25,7% e 137,5% para os parâmetros farmacocinéticos de epcoritamab.

Nos doentes com LGCB no estudo GCT3013-01, com base em estimativas de exposição individual, utilizando um modelo farmacocinético populacional, seguindo o regime de titulação da dose em 2 passos recomendado da dose SC de epcoritamab 48 mg, a média geométrica (% CV) da C_{max} de epcoritamab foi de 10,8 µg/ml (41,7%) e a AUC_{0-7d} foi de 68,9 dia*µg/ml (45,1%) no final do regime posológico semanal. A C_{trough} na Semana 12 foi de 8,4 (53,3%) µg/ml. A média geométrica (% CV) da C_{max} de epcoritamab foi de 7,52 µg/ml (41,1%) e a AUC_{0-14d} foi de 82,6 dia*µg/ml (49,3%) no final do regime posológico a cada 2 semanas (q2w). A C_{trough} para o regime posológico q2W foi de 4,1 (73,9%) µg/ml. A média geométrica (% CV) da C_{max} de epcoritamab foi de 4,76 µg/ml (51,6%) e a AUC_{0-28d} foi de 74,3 dia*µg/ml (69,5%) no estado estacionário durante o regime posológico a cada 4 semanas (q4w). A C_{trough} para o regime posológico q4W foi de 1,2 (130%) µg/ml.

Os parâmetros de exposição do epcoritamab em doentes com LF foram consistentes com os parâmetros de exposição observados nos doentes com LGCB. As exposições do epcoritamab são semelhantes entre os indivíduos com LF que receberam o regime de titulação da dose em 3 passos e o regime de titulação da dose em 2 passos, exceto no caso de concentrações mínimas transitoriamente mais baixas, conforme esperado, no Dia 15 do Ciclo 1, após a segunda dose intermédia (3 mg) com o regime de titulação da dose em 3 passos, em comparação com a primeira dose completa de 48 mg com o regime de titulação da dose em 2 passos.

Absorção

As concentrações máximas ocorreram por volta de 3 a 4 dias (T_{max}) em doentes com LGCB que receberam a dose completa de 48 mg.

Distribuição

A média geométrica (% CV) do volume de distribuição central foi de 8,27 l (27,5%) e do volume aparente de distribuição no estado estacionário foi de 25,6 l (81,8%), com base num modelo farmacocinético populacional.

Biotransformação

A via metabólica de epcoritamab não foi diretamente estudada. Tal como outras proteínas terapêuticas, prevê-se que epcoritamab seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos através de vias catabólicas.

Eliminação

Prevê-se que epcoritamab seja submetido a uma depuração mediada por saturação do alvo. A média geométrica (% CV) de depuração (l/dia) foi de 0,441 (27,8%). A semivida de epcoritamab é dependente da concentração. A média geométrica da semivida de uma dose completa de epcoritamab (48 mg), derivada do modelo farmacocinético populacional, variou de 22 a 25 dias com base na frequência da dosagem.

Populações especiais

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética de epcoritamab (AUC do Ciclo 1 de aproximadamente 36%) com base na idade (20 a 89 anos), sexo ou raça/etnia (caucasiana, asiática e outras), compromisso renal ligeiro a moderado ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/min}$ a $\text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$) e compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total \leq LSN e AST $>$ LSN, ou bilirrubina total 1 a 1,5 vezes LSN e qualquer AST) depois de se considerar as diferenças de peso corporal. Não foram estudados doentes com doença renal grave ou em fase terminal ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) ou com compromisso hepático grave (bilirrubina total $>$ 3 vezes LSN e qualquer AST). Existem dados muito limitados em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total $>$ 1,5 a 3 vezes LSN e qualquer AST, $N = 1$). Consequentemente, a farmacocinética de epcoritamab é desconhecida nestas populações.

Tal como outras proteínas terapêuticas, o peso corporal (39 a 172 kg) tem um efeito estatisticamente significativo na farmacocinética de epcoritamab. Com base na análise da exposição-resposta e em dados clínicos, considerando as exposições em doentes com baixo peso corporal (p. ex., 46 kg) ou com alto peso corporal (p. ex., 105 kg), e entre categorias de peso corporal ($< 65 \text{ kg}$, $65\text{-}< 85$, ≥ 85), o efeito nas exposições não é clinicamente relevante.

População pediátrica

A farmacocinética de epcoritamab não foi estabelecida em doentes pediátricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Farmacologia animal e/ou toxicologia

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva ou de desenvolvimento em animais com epcoritamab.

Foram observados efeitos geralmente consistentes com o mecanismo de ação farmacológico de epcoritamab em macacos cinomolgos. Estes efeitos incluíram sinais clínicos adversos relacionados com a dose (incluindo vômitos, atividade diminuída e mortalidade em doses elevadas) e libertação de citocinas, alterações hematológicas reversíveis, depleção reversível das células B no sangue periférico e celularidade linfóide diminuída reversível nos tecidos linfóides secundários.

Mutagenicidade

Não foram realizados estudos de mutagenicidade com epcoritamab.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com epcoritamab.

Compromisso da fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade em animais com epcoritamab, contudo, epcoritamab não causou alterações toxicológicas nos órgãos reprodutores de macacos cinomolgos machos ou fêmeas em doses até 1 mg/kg/semana no estudo de toxicidade geral intravenosa com uma duração de 5 semanas. As exposições AUC (tempo médio de 7 dias) na dose elevada em macacos cinomolgos foram semelhantes às dos doentes (AUC_{0-7d}) que receberam a dose recomendada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Acetato de sódio tri-hidratado
Ácido acético
Sorbitol (E420)
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos e/ou diluentes, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

2 anos

Epcoritamab preparado

Foi demonstrada a estabilidade física e química em uso durante 24 horas entre 2 °C a 8 °C, inclusive até 12 horas à temperatura ambiente (20 a 25 °C).

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e as condições de conservação em uso são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não seriam superiores a 24 horas entre 2 °C a 8 °C, exceto se a preparação tiver sido efetuada sob condições assépticas controladas e validadas.

Minimizar a exposição à luz do dia. Deixar que a solução de epcoritamab se ajuste à temperatura ambiente antes da administração. Descartar a solução de epcoritamab não utilizada após o tempo de conservação permitido.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar e transportar refrigerado (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I, com uma rolha de borracha de bromobutilo revestida com fluoropolímero no local de contacto e um selo de alumínio com uma tampa de plástico laranja, que contém 48 mg por 0,8 ml de solução injetável.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Epcoritamab tem de ser preparado e administrado por um profissional de saúde por injeção subcutânea.

Cada frasco para injetáveis de epcoritamab destina-se a utilização única apenas.

Cada frasco para injetáveis contém um enchimento excedente que permite retirar a quantidade indicada.

A administração de epcoritamab é efetuada ao longo de ciclos de 28 dias, seguindo o regime posológico na secção 4.2.

Epcoritamab deve ser inspecionado visualmente para ver se existem partículas em suspensão ou descoloração antes da administração. O concentrado deve ser uma solução incolor a ligeiramente amarela. Não utilizar se a solução estiver descorada, turva ou se houver presença de partículas estranhas.

Instruções de preparação da dose completa de 48 mg *não é necessária diluição*

O frasco para injetáveis de Tepkinly 48 mg é fornecido como uma solução pronta para utilizar, que não requer diluição antes da administração.

Epcoritamab tem de ser preparado utilizando técnica assética. Não é necessário filtrar a solução diluída.

1)	Preparar o frasco para injetáveis de epcoritamab
a)	Retirar um frasco para injetáveis de epcoritamab 48 mg com a tampa laranja do frigorífico.
b)	Deixar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente durante um período não superior a 1 hora.
c)	Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis de epcoritamab.
NÃO colocar no vórtex ou agitar vigorosamente o frasco para injetáveis.	
2)	Retirar a dose
Retirar 0,8 ml de epcoritamab para uma seringa.	
3)	Etiquetar a seringa
Etiquetar a seringa com o nome do medicamento, a dosagem (48 mg), a data e a hora do dia. Para conservação de epcoritamab preparado, ver secção 6.3.	
4)	Descartar o frasco para injetáveis e qualquer porção de epcoritamab não utilizada, de acordo com as exigências locais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

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

EU/1/23/1759/002

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

Data da primeira autorização: 22 de Setembro de 2023

Data da última renovação: 17 de Julho de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Rentschler Biopharma Inc.
27 Maple Street
Milford, MA 01757
EUA

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
ITÁLIA

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

As medidas adicionais de minimização do risco para minimizar os riscos importantes identificados de SLC e ICANS consistem num Cartão do Doente dirigido aos doentes tratados com epcoritamab.

Antes do lançamento de epcoritamab em cada Estado-Membro, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de acordar com a Autoridade Nacional Competente quanto ao conteúdo e formato do cartão do doente, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve assegurar que em cada Estado-Membro onde epcoritamab seja comercializado, os profissionais de saúde que poderão prescrever epcoritamab e os doentes tratados com epcoritamab tenham acesso ao/recebam o Cartão do Doente que informará e explicará aos doentes os riscos de SLC e ICANS.

O Cartão do Doente irá conter as seguintes mensagens-chave:

- Informações sobre sinais/sintomas de SLC e ICANS
- Alerta para os doentes contactarem prontamente os seus profissionais de saúde/serviços de urgência se observarem qualquer sinal ou sintoma de SLC e ICANS
- Uma mensagem de aviso para os profissionais de saúde a tratar o doente em qualquer altura, inclusive em situações de urgência, de que o doente está a utilizar epcoritamab.
- Detalhes de contacto do médico prescritor de epcoritamab

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

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

Descrição	Data limite
Para confirmar a segurança e eficácia de epcoritamab no tratamento de LDGCB R/R após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, o CSR primário (incluindo análise final de SG) e o CSR final do estudo GCT3013-05 devem ser submetidos. - Análise primária do CSR (incluindo análise final de SG) – data limite: Q2/2026 - CSR final – data limite: Q1/2029	Q2/2026 Q1/2029
Para confirmar a segurança e a eficácia de epcoritamab no tratamento do LDGCB recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, o titular da AIM deverá submeter o CSR final em relação à coorte de referência do aNHL do estudo GCT3013-01.	Q3/2027
Por forma a confirmar a segurança e a eficácia do epcoritamab no tratamento do LF R/R, após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, a coorte principal de expansão do iNHL do Estudo GCT3013-01 e a coorte de otimização do LF do Estudo GCT3013-01 devem ser submetidas: - CSR final para a coorte principal de expansão do iNHL – data limite: Q2/2028 - CSR final para a coorte de otimização do LF – data limite: Q3 2029	Q2/2028 Q3/2029

Descrição	Data limite
Por forma a confirmar o benefício do epcoritamab no LF R/R, o titular da AIM está a conduzir um estudo de fase 3 (estudo M20-638), para avaliar a segurança e a eficácia de epcoritamab em associação com R2 em comparação com R2 isoladamente, em indivíduos com LF R/R após, pelo menos, um regime de quimioimunoterapia anti-CD20 anterior. O CSR final será submetido. CRS final – data limite: Q4 2030.	Q4/2030

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tepkinly 4 mg/0,8 ml solução injetável
epcoritamab

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

Um frasco para injetáveis contém 4 mg de epcoritamab em 0,8 ml, com uma concentração de 5 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, sorbitol (E420), polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

4 mg/0,8 ml

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Apenas para uma única utilização.

Diluir antes da utilização por via subcutânea para as doses de 0,16 mg e 0,8 mg. Não é necessária qualquer diluição para a dose de 3 mg.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

Para mais informação sobre Tepkinly visite www.tepkinly.eu ou leia este código.

Código QR a ser incluído

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Alemanha

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

EU/1/23/1759/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injetável
epcoritamab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,8 ml

6. OUTROS

AbbVie (como logotipo)

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

Tepkinly 48 mg solução injetável
epcoritamab

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

Um frasco para injetáveis contém 48 mg de epcoritamab em 0,8 ml, com uma concentração de 60 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, sorbitol (E420), polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Apenas para uma única utilização.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

Para mais informação sobre Tepkinly visite www.tepkinly.eu ou leia este código.

Código QR a ser incluído

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar e transportar refrigerado.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

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

EU/1/23/1759/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Tepkinly 48 mg injetável
epcoritamab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,8 ml

6. OUTROS

AbbVie (como logotipo)

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Tepkinly 4 mg/0,8 ml solução injetável epcoritamab

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

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
 - O seu médico irá dar-lhe um Cartão do Doente. Leia com atenção e siga as instruções do cartão. Mantenha o Cartão do Doente sempre consigo.
 - Mostre sempre o Cartão do Doente ao médico ou enfermeiro quando os vir ou caso vá ao hospital.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Tepkinly e para que é utilizado

O que é Tepkinly

Tepkinly é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa epcoritamab. Tepkinly é utilizado isoladamente (em monoterapia) para o tratamento de doentes adultos que têm um cancro do sangue chamado linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) ou um linfoma folicular (LF), quando a doença recaiu ou não respondeu a tratamentos anteriores após, pelo menos, duas terapêuticas prévias.

Como funciona Tepkinly

Epcoritamab é especificamente concebido para ajudar o seu próprio sistema imunitário a atacar as células do cancro (linfoma). Epcoritamab atua ao ligar as células imunitárias do seu corpo às células cancerosas, para que o seu sistema imunitário consiga destruir as células cancerosas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Tepkinly

Não utilize Tepkinly

- se tem alergia a epcoritamab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Tepkinly.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Tepkinly, se

- tiver problemas atuais ou passados com o seu sistema nervoso – tal como convulsões
- tiver uma infeção
- tiver de tomar uma vacina ou se souber que tem de tomar uma vacina em breve.

Se alguma das situações acima se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Tepkinly.

Informe imediatamente o seu médico, se tiver sintomas de qualquer um dos efeitos indesejáveis mencionados abaixo, durante ou após o tratamento com Tepkinly. Pode precisar de tratamento médico adicional.

- **Síndrome de libertação de citocinas** – uma condição com perigo de morte, que causa febre, vômitos, dificuldade em respirar/falta de ar, arrepios, batimentos cardíacos rápidos, dores de cabeça e tonturas ou atordoamento, associada a medicamentos que estimulam as células T.
 - Antes de cada injeção sob a pele, podem ser-lhe administrados medicamentos que ajudam a reduzir possíveis efeitos indesejáveis da síndrome de libertação de citocinas.
- **Linfocitose Hemofagocítica (LHH)** – uma condição rara em que o sistema imunitário produz demasiadas células, de outro modo normais, que combatem infeções chamadas histiócitos e linfócitos. Pode causar aumento do fígado e/ou baço, problemas de coração e anomalias nos rins. Os sintomas podem incluir febre, erupção na pele, gânglios linfáticos inchados, problemas respiratórios e nódulos negros que surgem facilmente. Informe imediatamente o seu médico, se tiver estes sintomas ao mesmo tempo.
- **ICANS (síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias)** –
 - Os sintomas podem incluir problemas com o uso da linguagem (incluindo falar, compreender, escrever e ler), sonolência, confusão mental/desorientação, fraqueza muscular, convulsões, inchaço numa parte do cérebro e perda de memória.
- **Infeções** – poderá ter sinais de infeção, como febre de 38 °C ou mais, arrepios, tosse ou dor ao urinar, os quais poderão depender do local no corpo onde se encontra a infeção.
- **Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)** - Os sintomas desta condição cerebral grave e potencialmente fatal podem incluir visão turva, perda de visão ou visão dupla, dificuldade em falar, fraqueza ou inabilidade de um braço ou perna, alteração na sua maneira de andar ou problemas com o seu equilíbrio, alterações de personalidade, alterações no pensamento, memória e orientação que levam à confusão. Estes sintomas podem começar vários meses após o fim do tratamento e geralmente desenvolvem-se lenta e gradualmente ao longo de semanas ou meses. É importante que os seus familiares ou cuidadores também estejam conscientes destes sintomas, uma vez que eles podem notar sintomas dos quais não está consciente.
- **Síndrome de lise tumoral** – algumas pessoas poderão ter níveis invulgares de alguns sais no sangue – causados pela degradação rápida das células cancerígenas durante o tratamento. Chama-se a isto síndrome de lise tumoral (SLT).
 - O seu médico ou enfermeiro irão fazer-lhe análises ao sangue para verificar se tem esta condição. Antes de cada injeção sob a pele, deverá estar bem hidratado e poderá receber outros medicamentos que podem ajudar a reduzir os níveis elevados de ácido úrico e ajudar a reduzir possíveis efeitos da síndrome de lise tumoral.
- **Exacerbação do tumor** – como o seu tumor é destruído, pode reagir e parecer que piora – isto é chamado de “reação de exacerbação do tumor”.

Crianças e adolescentes

Tepkinly não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos, visto que não existe informação sobre a utilização neste grupo etário.

Outros medicamentos e Tepkinly

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou a utilizar, tiver tomado ou utilizado recentemente, ou se vier a tomar ou utilizar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos não sujeitos a receita médica e medicamentos à base de plantas.

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Não utilize Tepkinly durante a gravidez, visto que pode afetar o feto. O seu médico poderá pedir-lhe para fazer um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento.

Métodos contraceptivos

Se for uma mulher com capacidade para engravidar, tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes para evitar a gravidez, enquanto toma Tepkinly e durante, pelo menos, 4 meses após a sua última dose de Tepkinly. Se engravidar durante este período, tem de falar imediatamente com o seu médico.

Fale com o seu médico ou enfermeiro sobre métodos contraceptivos adequados.

Amamentação

Não pode amamentar durante o tratamento com Tepkinly e durante, pelo menos, 4 meses após a última dose. Desconhece-se se Tepkinly pode passar para o leite materno e se poderá afetar o seu bebé.

Fertilidade

O efeito de Tepkinly na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Devido aos possíveis sintomas da ICANS, deve ter cuidado ao conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas. Se sentir sintomas da ICANS, evite estas atividades e contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Para mais informações sobre efeitos indesejáveis, ver secção 4.

Tepkinly contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Tepkinly contém sorbitol

Este medicamento contém 21,9 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 27,33 mg/ml.

Tepkinly contém polissorbato

Este medicamento contém 0,42 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis, equivalente a 0,4 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como Tepkinly será administrado

Um médico com experiência no tratamento do cancro irá encarregar-se do seu tratamento. Siga o esquema de tratamento que o seu médico lhe explicou.

Tepkinly ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro através de uma injeção sob a pele.

Tepkinly ser-lhe-á administrado em ciclos de 28 dias, num regime posológico que o seu médico lhe deu.

Ser-lhe-á administrado Tepkinly conforme o seguinte esquema

Ciclo	Regime posológico
Ciclos 1 a 3	Semanalmente
Ciclos 4 a 9	A cada duas semanas
Ciclos 10 e subsequentes	A cada quatro semanas

Podem ser-lhe administrados outros medicamentos antes de lhe ser administrado Tepkinly. Isto serve para ajudar a prevenir reações como a síndrome de libertação de citocinas e febre no Ciclo 1 (e potencialmente nos Ciclos futuros).

Estes medicamentos podem incluir

- Corticosteroides – tal como dexametasona, prednisolona ou equivalente

- Um anti-histamínico – tal como difenidramina
- Paracetamol

Durante o primeiro mês (Ciclo 1) quando lhe é administrado Tepkinly:

- É importante que esteja bem hidratado. Por esta razão, o seu médico poderá dizer-lhe para beber muita água no dia antes e no dia depois de lhe ser administrado Tepkinly. No dia em que receber Tepkinly, o seu médico poderá administrar-lhe fluidos através de uma agulha colocada na sua veia (via intravenosa).
- Se toma medicamentos para a tensão arterial alta, o seu médico poderá pedir-lhe para parar de os tomar durante um curto período de tempo, enquanto estiver a receber Tepkinly.

Se tem linfoma difuso de grandes células B (LDGCB)

A primeira dose completa (48 mg) de Tepkinly ser-lhe-á administrada no Dia 15 do Ciclo 1. O seu médico irá monitorizar o modo como o seu tratamento está a funcionar e irá pedir-lhe para permanecer no hospital durante 24 horas após a primeira dose completa (48 mg), pois é nessa altura que as reações como a SLC, ICANS e febre terão maior probabilidade de ocorrerem.

Se tem linfoma folicular (LF)

A primeira dose completa (48 mg) de Tepkinly ser-lhe-á administrada no Dia 22 do Ciclo 1.

Ser-lhe-á administrado Tepkinly enquanto o seu médico achar que está a beneficiar do tratamento.

Se tiver determinados efeitos indesejáveis, o seu médico pode adiar ou parar completamente o seu tratamento com Tepkinly.

Caso se tenha esquecido de utilizar Tepkinly

Caso falte ou se tenha esquecido da sua consulta para administração do medicamento, marque outra consulta imediatamente. Para que o tratamento seja totalmente eficaz, é muito importante que não falhe qualquer administração.

Se parar de utilizar Tepkinly

Não pare o tratamento com Tepkinly a menos que já tenha discutido o assunto com o seu médico. Isto porque parar o tratamento pode fazer com que a sua doença piore.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico, se tiver algum dos sintomas dos seguintes efeitos indesejáveis graves. Pode ter apenas um ou alguns destes sintomas.

Síndrome de libertação de citocinas (SLC) (Muito frequente: pode afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

Os sintomas podem incluir

- Febre
- vômitos
- tonturas ou atordoamento
- arrepios
- batimento cardíaco acelerado

- dificuldade em respirar/falta de ar
- dor de cabeça

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS) (Frequente: pode afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- os efeitos no seu sistema nervoso, cujos sintomas podem ocorrer dias ou semanas após receber a injeção, podem ser, inicialmente, subtis. Alguns destes sintomas podem ser sinais de uma reação imunitária grave chamada “síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias” (ICANS). Os sintomas podem incluir
 - dificuldade em falar ou escrever
 - sonolência
 - confusão mental/desorientação
 - fraqueza muscular
 - convulsões
 - perda de memória

Síndrome de lise tumoral (SLT) (Frequente: pode afetar até 1 em cada 10 pessoas)

Os sintomas podem incluir

- febre
- arrepios
- vômitos
- confusão
- falta de ar
- convulsões
- batimento cardíaco irregular
- urina escura ou turva
- cansaço invulgar
- dor nos músculos ou nas articulações

Outros efeitos indesejáveis

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis ou caso piorem:

Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas

- infecção viral
- pneumonia (infecção nos pulmões)
- infecções do trato respiratório superior (infecção das vias aéreas)
- diminuição do apetite
- dor nos ossos, articulações, ligamentos e músculos
- dor na zona da barriga
- dor de cabeça
- náuseas
- diarreia
- erupção na pele
- cansaço
- reações no local de injeção
- febre
- inchaço

Observados em análises ao sangue

- níveis baixos de um tipo de glóbulos brancos que ajudam a combater as infecções (neutropenia)
- níveis baixos de glóbulos vermelhos, o que pode causar fadiga, pele pálida e falta de ar (anemia)
- níveis baixos de plaquetas no sangue, o que pode levar a hemorragias e à formação de nódos negros (trombocitopenia)

- diminuição de um tipo de glóbulos brancos chamados linfócitos, que pode afetar a capacidade do corpo para combater as infecções (linfopenia)

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- febre devido a infecções quando os seus níveis de glóbulos brancos estão baixos (neutropenia febril)
- gânglios linfáticos dolorosos e inchados, dor no peito, tosse, ou dificuldade em respirar, dor no local do tumor (exacerbação tumoral)
- infecções fúngicas (provocadas por um germe chamado fungo)
- infecções na pele
- reações que o corpo tem a uma infecção que podem ser fatais (sépsis)
- uma destruição rápida das células do tumor que resulta em alterações químicas no sangue e danifica os órgãos, incluindo rins, coração e fígado (síndrome de lise tumoral)
- batimento cardíaco irregular
- fluido extra à volta dos pulmões que pode tornar a respiração mais difícil (derrame pleural)
- vômitos
- comichão (prurido)

Observados em análises ao sangue

- níveis baixos de fosfatos, potássio, magnésio ou sódio no sangue
- níveis altos de creatinina no sangue, um produto de decomposição do tecido muscular
- níveis altos de proteínas do fígado, que podem mostrar problemas no fígado

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Tepkinly

Tepkinly será conservado pelo médico, enfermeiro ou farmacêutico no hospital ou na clínica. Para conservar Tepkinly corretamente

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar e transportar refrigerado (2 °C – 8 °C).
- Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Tepkinly 4 mg/0,8 ml é uma solução que poderá ser diluída antes de utilizar.
 - **Diluir antes da utilização por via subcutânea para as doses de 0,16 mg e 0,8 mg.**
 - **Não é necessária qualquer diluição para a dose de 3 mg.**
- Se não for utilizada imediatamente, a solução preparada pode ser conservada até 24 horas entre 2 °C a 8 °C, a partir do momento da preparação.
- Dentro destas 24 horas, a solução preparada pode ser conservada durante um máximo de 12 horas à temperatura ambiente (20-25 °C), a partir do início da preparação da dose até à administração.
- Deixe a solução atingir a temperatura ambiente antes de utilizar.

O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico deitará fora qualquer medicamento não utilizado, de acordo com as exigências locais. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tepkinly

- A substância ativa é epcoritamab. Cada frasco para injetáveis de 0,8 ml contém 4 mg de epcoritamab numa concentração de 5 mg/ml.
- Os outros excipientes são acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, sorbitol (E420), polissorbato 80, água para preparações injetáveis (ver secção 2 “Tepkinly contém sódio”, “Tepkinly contém sorbitol” e “Tepkinly contém polissorbato 80”).

Qual o aspeto de Tepkinly e conteúdo da embalagem

Tepkinly é uma solução injetável. É uma solução incolor a ligeiramente amarelada fornecida num frasco para injetáveis de vidro.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

Fabricante

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Itália

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

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

Outras fontes de informação

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

A última versão aprovada do folheto informativo e do cartão do doente deste medicamento estão disponíveis através da leitura do código QR, incluído neste folheto informativo e na embalagem exterior, com um *smartphone*/outro dispositivo. A mesma informação também está disponível no seguinte URL: www.tepkinly.eu

Código QR a ser incluído

Para ouvir ou solicitar uma cópia deste folheto em <Braille>, <impressão maior> ou <áudio>, contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

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

Leia esta secção na sua totalidade com atenção, antes da preparação do epcoritamab. **Certas doses** (a dose inicial (0,16 mg) e a intermédia (0,8 mg)) de epcoritamab requerem **diluição** antes da administração. Siga todas as instruções de preparação conforme indicado abaixo, uma vez que uma preparação incorreta poderá levar a uma dose incorreta. O epcoritamab pode ser diluído utilizando dois métodos diferentes, o método do frasco para injetáveis ou o método da seringa.

Epcoritamab é preparado e administrado por injeção subcutânea.
Cada frasco para injetáveis de epcoritamab destina-se a utilização única apenas.

Cada frasco para injetáveis contém um enchimento excedente que permite retirar a quantidade indicada.

Epcoritamab tem de ser diluído e administrado por um profissional de saúde, utilizando técnica assética. Não é necessário filtrar a solução diluída.

Epcoritamab deve ser inspecionado visualmente para ver se existem partículas em suspensão ou descoloração antes da administração. A solução injetável deve ser uma solução incolor a ligeiramente amarela. Não utilizar se a solução estiver descorada, turva ou se houver presença de partículas estranhas.

Preparação de epcoritamab diluído utilizando o método do frasco para injetáveis estéril vazio

Instruções de preparação da dose inicial de 0,16 mg – são necessárias 2 diluições – método do frasco para injetáveis estéril vazio

Utilizar uma seringa, frasco para injetáveis e uma agulha de tamanho adequado para cada passo de transferência.

- 1) Preparar o frasco para injetáveis de Tepkinly
 - a) Retirar um frasco para injetáveis de Tepkinly 4 mg/0,8 ml com a tampa **azul-clara** do frigorífico.
 - b) Deixar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente durante um período não superior a 1 hora
 - c) Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis de Tepkinly.

NÃO colocar no vórtex ou agitar vigorosamente o frasco para injetáveis.

- 2) Efetuar a primeira diluição
 - a) Etiquetar um frasco para injetáveis vazio de tamanho adequado com a designação “**diluição A**”.
 - b) Transferir **0,8 ml de Tepkinly** para o frasco para injetáveis etiquetado com **diluição A**.
 - c) Transferir **4,2 ml de solução estéril de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)** para o frasco para injetáveis de **diluição A**. A solução de diluição inicial contém 0,8 mg/ml de epcoritamab.
 - d) Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis de **diluição A** durante 30 - 45 segundos.
- 3) Efetuar a segunda diluição
 - a) Etiquetar um frasco para injetáveis vazio de tamanho adequado com a designação “**diluição B**”.

- b) Transferir **2 ml de solução** do frasco para injetáveis de **diluição A** para o frasco para injetáveis de **diluição B**. O frasco para injetáveis de **diluição A** deixa de ser necessário e deve ser eliminado.
 - c) Transferir **8 ml de solução estéril de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)** para o frasco para injetáveis de **diluição B** para uma concentração final de 0,16 mg/ml.
 - d) Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis de **diluição B** durante 30 - 45 segundos.
- 4) Retirar a dose
- a) Retirar **1 ml de epcoritamab diluído** do frasco para injetáveis de **diluição B** para uma seringa. O frasco para injetáveis de **diluição B** deixa de ser necessário e deve ser eliminado.
- 5) Etiquetar a seringa
Etiquetar a seringa com o nome do medicamento, a dosagem (0,16 mg), a data e a hora do dia.
- 6) Descartar o frasco para injetáveis e qualquer porção de Tepkinly não utilizada, de acordo com as exigências locais.

Instruções de preparação da dose intermédia de 0,8 mg – é necessária 1 diluição – método do frasco para injetáveis estéril vazio

Utilizar uma seringa, um frasco para injetáveis e uma agulha de tamanho adequado, para cada passo de transferência.

- 1) Preparar o frasco para injetáveis de Tepkinly
- a) Retirar um frasco para injetáveis de Tepkinly 4 mg/0,8 ml com a tampa **azul-clara** do frigorífico.
 - b) Deixar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente durante um período não superior a 1 hora.
 - c) Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis de Tepkinly.

NÃO colocar no vórtex ou agitar vigorosamente o frasco para injetáveis.

- 2) Efetuar a diluição
- a) Etiquetar um frasco para injetáveis vazio de tamanho adequado com a designação **“diluição A”**.
 - b) Transferir **0,8 ml de Tepkinly** para o frasco para injetáveis de **diluição A**.
 - c) Transferir **4,2 ml de solução estéril de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)** para o frasco para injetáveis de **diluição A** para uma concentração final de 0,8 mg/ml.
 - d) Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis de **diluição A** durante 30 - 45 segundos.
- 3) Retirar a dose
- a) Retirar **1 ml de epcoritamab diluído** do frasco para injetáveis de **diluição A** para uma seringa. O frasco para injetáveis de **diluição A** deixa de ser necessário e deve ser eliminado.
- 4) Etiquetar a seringa
Etiquetar a seringa com o nome do medicamento, a dosagem (0,8 mg), a data e a hora do dia.
- 5) Descartar o frasco para injetáveis e qualquer porção de Tepkinly não utilizada, de acordo com as exigências locais.

Preparação de epcoritamab diluído utilizando o método da seringa estéril

Instruções de preparação da dose inicial de 0,16 mg – são necessárias 2 diluições – método da seringa estéril

Utilizar uma seringa e uma agulha de tamanhos adequados para cada passo de transferência.

- 1) Preparar o frasco para injetáveis de Tepkinly

- a) Retirar um frasco para injetáveis de Tepkinly de 4 mg/0,8 ml com a tampa **azul clara** do frigorífico.
 - b) Deixar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente durante um período não superior a 1 hora.
 - c) Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis de Tepkinly.
- NÃO** colocar no vórtex ou agitar vigorosamente o frasco para injetáveis.
- 2) Efetuar a primeira diluição
 - a) Etiquetar uma seringa de tamanho adequado com a designação “**diluição A**”.
 - b) Transferir **4,2 ml de solução estéril de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)** para a seringa de **diluição A**. Incluir aproximadamente 0,2 ml de ar na seringa.
 - c) Numa seringa nova etiquetada com a designação “**seringa 1**”, transferir **0,8 ml de epcoritamab**.
 - d) Encaixar as duas seringas e injetar os **0,8 ml de epcoritamab** para dentro da seringa de **diluição A**. A solução inicialmente diluída contém 0,8 mg/ml de epcoritamab.
 - e) Misturar cuidadosamente invertendo as seringas encaixadas 180 graus, 5 vezes.
 - f) Desencaixar as seringas e eliminar a **seringa 1**.
 - 3) Efetuar a segunda diluição
 - a) Etiquetar uma seringa de tamanho adequado com a designação “**diluição B**”.
 - b) Transferir **8 ml de solução estéril de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)** para a seringa de **diluição B**. Incluir aproximadamente 0,2 ml de ar na seringa.
 - c) Etiquetar outra seringa de tamanho adequado com a designação “**seringa 2**”.
 - d) Encaixar a **seringa 2** na seringa de **diluição A** e transferir **2 ml de solução** para a **seringa 2**. A seringa de **diluição A** já não é necessária e deve ser eliminada.
 - e) Encaixar a **seringa 2** na seringa de **diluição B** e injetar os **2 ml de solução** para dentro da seringa de **diluição B**, de modo a obter uma concentração final de 0,16 mg/ml.
 - f) Misturar cuidadosamente invertendo as seringas encaixadas 180 graus, 5 vezes.
 - g) Desencaixar as seringas e eliminar a **seringa 2**.
 - 4) Retirar a dose

Encaixar e transferir **1 ml de epcoritamab diluído** da seringa de **diluição B** para uma seringa nova. A seringa de **diluição B** já não é necessária e deve ser eliminada.
 - 5) Etiquetar a seringa

Etiquetar a seringa com o nome do medicamento, a dosagem (0,16 mg), a data e a hora do dia.
 - 6) Descartar o frasco para injetáveis e qualquer porção de Tepkinly não utilizada, de acordo com as exigências locais.

Instruções de preparação da dose intermédia de 0,8 mg – é necessária 1 diluição – método da seringa estéril

Utilizar uma seringa e uma agulha de tamanhos adequados para cada passo de transferência.

- 1) Preparar o frasco para injetáveis de Tepkinly
 - a) Retirar um frasco para injetáveis de Tepkinly de 4 mg/0,8 ml com a tampa **azul clara** do frigorífico.
 - b) Deixar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente durante um período não superior a 1 hora.
 - c) Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis de Tepkinly.

NÃO colocar no vórtex ou agitar vigorosamente o frasco para injetáveis.
- 2) Efetuar a diluição
 - a) Etiquetar uma seringa de tamanho adequado com a designação “**diluição A**”.
 - b) Transferir **4,2 ml de solução estéril de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%)** para a seringa de **diluição A**. Incluir aproximadamente 0,2 ml de ar na seringa.

- c) Numa seringa nova etiquetada com a designação “**seringa 1**”, transferir **0,8 ml de epcoritamab**.
 - d) Encaixar as duas seringas e injetar os **0,8 ml de epcoritamab** para dentro da seringa de **diluição A**, de modo a obter uma concentração final de 0,8 mg/ml.
 - e) Misturar cuidadosamente invertendo as seringas encaixadas 180 graus, 5 vezes.
 - f) Desencaixar as seringas e eliminar a **seringa 1**.
- 3) Retirar a dose
Encaixar uma seringa nova na seringa de **diluição A** e transferir **1 ml de epcoritamab diluído** para a seringa nova. A seringa de **diluição A** já não é necessária e deve ser eliminada.
- 4) Etiquetar a seringa
Etiquetar a seringa com o nome do medicamento, a dosagem (0,8 mg), a data e a hora do dia.
- 5) Descartar o frasco para injetáveis e qualquer porção de Tepkinly não utilizada, de acordo com as exigências locais.

Preparação da dose de 3 mg de epcoritamab

Instruções de preparação da segunda dose intermédia de 3 mg (não é necessária qualquer diluição)

A dose de epcoritamab 3 mg é necessária apenas para doentes com LF.

- 1) Preparar o frasco para injetáveis de Tepkinly
- a) Retirar um frasco para injetáveis de Tepkinly 4 mg/0,8 ml com a tampa **azul-clara** do frigorífico.
 - b) Deixar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente durante um período não superior a 1 hora.
 - c) Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis de Tepkinly.
- NÃO** colocar no vórtex ou agitar vigorosamente o frasco para injetáveis.

- 2) Retirar a dose
Retirar **0,6 ml** de epcoritamab para uma seringa.
- 3) Etiquetar a seringa
Etiquetar a seringa com o nome do medicamento, a dosagem (3 mg), a data e a hora do dia.
- 4) Descartar o frasco para injetáveis e qualquer porção de Tepkinly não utilizada, de acordo com as exigências locais.

Rastreabilidade

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

Folheto informativo: Informação para o doente

Tepkinly 48 mg solução injetável epcoritamab

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

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico irá dar-lhe um Cartão do Doente. Leia com atenção e siga as instruções do cartão. Mantenha o Cartão do Doente sempre consigo.
- Mostre sempre o Cartão do Doente ao médico ou enfermeiro quando os vir ou caso vá ao hospital.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Tepkinly e para que é utilizado

O que é Tepkinly

Tepkinly é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa epcoritamab. Tepkinly é utilizado isoladamente (em monoterapia) para o tratamento de doentes adultos que têm um cancro do sangue chamado linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) ou um linfoma folicular (LF), quando a doença recaiu ou não respondeu a tratamentos anteriores após, pelo menos, duas terapêuticas prévias.

Como funciona Tepkinly

Epcoritamab é especificamente concebido para ajudar o seu próprio sistema imunitário a atacar as células do cancro (linfoma). Epcoritamab atua ao ligar as células imunitárias do seu corpo às células cancerosas, para que o seu sistema imunitário consiga destruir as células cancerosas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Tepkinly

Não utilize Tepkinly

- se tem alergia a epcoritamab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Tepkinly.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Tepkinly, se

- tiver problemas atuais ou passados com o seu sistema nervoso – tal como convulsões
- tiver uma infeção
- tiver de tomar uma vacina ou se souber que tem de tomar uma vacina em breve.

Se alguma das situações acima se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Tepkinly.

Informe imediatamente o seu médico, se tiver sintomas de qualquer um dos efeitos indesejáveis mencionados abaixo, durante ou após o tratamento com Tepkinly. Pode precisar de tratamento médico adicional.

- **Síndrome de libertação de citocinas** – uma condição com perigo de morte, que causa febre, vômitos, dificuldade em respirar/falta de ar, arrepios, batimentos cardíacos rápidos, dores de cabeça e tonturas ou atordoamento, associada a medicamentos que estimulam as células T.
 - Antes de cada injeção sob a pele, podem ser-lhe administrados medicamentos que ajudam a reduzir possíveis efeitos indesejáveis da síndrome de libertação de citocinas.
- **Linfocitose Hemofagocítica (LHH)** – uma condição rara em que o sistema imunitário produz demasiadas células, de outro modo normais, que combatem infeções chamadas histiócitos e linfócitos. Pode causar aumento do fígado e/ou baço, problemas de coração e anomalias nos rins. Os sintomas podem incluir febre, erupção na pele, gânglios linfáticos inchados, problemas respiratórios e nódos negros que surgem facilmente. Informe imediatamente o seu médico, se tiver estes sintomas ao mesmo tempo.
- **ICANS (síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias)**
 - Os sintomas podem incluir problemas com o uso da linguagem (incluindo falar, compreender, escrever e ler), sonolência, confusão mental/desorientação, fraqueza muscular, convulsões, inchaço numa parte do cérebro e perda de memória.
- **Infeções** – poderá ter sinais de infeção, como febre de 38 °C ou mais, arrepios, tosse ou dor ao urinar, os quais poderão depender do local no corpo onde se encontra a infeção.
- **Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)** - Os sintomas desta condição cerebral grave e potencialmente fatal podem incluir visão turva, perda de visão ou visão dupla, dificuldade em falar, fraqueza ou inabilidade de um braço ou perna, alteração na sua maneira de andar ou problemas com o seu equilíbrio, alterações de personalidade, alterações no pensamento, memória e orientação que levam à confusão. Estes sintomas podem começar vários meses após o fim do tratamento e geralmente desenvolvem-se lenta e gradualmente ao longo de semanas ou meses. É importante que os seus familiares ou cuidadores também estejam conscientes destes sintomas, uma vez que eles podem notar sintomas dos quais não está consciente.
- **Síndrome de lise tumoral** – algumas pessoas poderão ter níveis invulgares de alguns sais no sangue – causados pela degradação rápida das células cancerígenas durante o tratamento. Chama-se a isto síndrome de lise tumoral (SLT).
 - O seu médico ou enfermeiro irão fazer-lhe análises ao sangue para verificar se tem esta condição. Antes de cada injeção sob a pele, deverá estar bem hidratado e poderá receber outros medicamentos que podem ajudar a reduzir os níveis elevados de ácido úrico e ajudar a reduzir possíveis efeitos da síndrome de lise tumoral.
- **Exacerbação do tumor** – como o seu tumor é destruído, pode reagir e parecer que piora – isto é chamado de “reação de exacerbação do tumor”.

Crianças e adolescentes

Tepkinly não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos, visto que não existe informação sobre a utilização neste grupo etário.

Outros medicamentos e Tepkinly

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou a utilizar, tiver tomado ou utilizado recentemente, ou se vier a tomar ou utilizar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos não sujeitos a receita médica e medicamentos à base de plantas.

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Não utilize Tepkinly durante a gravidez, visto que pode afetar o feto. O seu médico poderá pedir-lhe para fazer um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento.

Métodos contraceptivos

Se for uma mulher com capacidade para engravidar, tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes para evitar a gravidez, enquanto toma Tepkinly e durante pelo menos 4 meses após a sua última dose de Tepkinly. Se engravidar durante este período, tem de falar imediatamente com o seu médico.

Fale com o seu médico ou enfermeiro sobre métodos contraceptivos adequados.

Amamentação

Não pode amamentar durante o tratamento com Tepkinly e durante pelo menos 4 meses após a última dose. Desconhece-se se Tepkinly pode passar para o leite materno e se poderá afetar o seu bebé.

Fertilidade

O efeito de Tepkinly na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Devido aos possíveis sintomas da ICANS, deve ter cuidado ao conduzir, andar de bicicleta ou utilizar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas. Se sentir sintomas da ICANS, evite estas atividades e contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Para mais informações sobre efeitos indesejáveis, ver secção 4.

Tepkinly contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Tepkinly contém sorbitol

Este medicamento contém 21,9 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 27,33 mg/ml.

Tepkinly contém polissorbato

Este medicamento contém 0,42 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis, equivalente a 0,4 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como Tepkinly será administrado

Um médico com experiência no tratamento do cancro irá encarregar-se do seu tratamento. Siga o esquema de tratamento que o seu médico lhe explicou.

Tepkinly ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro através de uma injeção sob a pele.

Tepkinly ser-lhe-á administrado em ciclos de 28 dias, num regime posológico que o seu médico lhe deu.

Ser-lhe-á administrado Tepkinly conforme o seguinte esquema

Ciclo	Regime posológico
Ciclos 1 a 3	Semanalmente
Ciclos 4 a 9	A cada duas semanas
Ciclos 10 e subsequentes	A cada quatro semanas

Podem ser-lhe administrados outros medicamentos antes de lhe ser administrado Tepkinly. Isto serve para ajudar a prevenir reações como a síndrome de libertação de citocinas e febre no Ciclo 1 (e potencialmente nos Ciclos futuros).

Estes medicamentos podem incluir

- Corticosteroides – tal como dexametasona, prednisolona ou equivalente
- Um anti-histamínico – tal como difenidramina

- Paracetamol

Durante o primeiro mês (Ciclo 1) quando lhe é administrado Tepkinly:

- É importante que esteja bem hidratado. Por esta razão, o seu médico poderá dizer-lhe para beber muita água no dia antes e no dia depois de lhe ser administrado Tepkinly. No dia em que receber Tepkinly, o seu médico poderá administrar-lhe fluidos através de uma agulha colocada na sua veia (via intravenosa).
- Se toma medicamentos para a tensão arterial alta, o seu médico poderá pedir-lhe para parar de os tomar durante um curto período de tempo, enquanto estiver a receber Tepkinly.

Se tem linfoma difuso de grandes células B (LDGCB)

A primeira dose completa (48 mg) de Tepkinly ser-lhe-á administrada no Dia 15 do Ciclo 1. O seu médico irá monitorizar o modo como o seu tratamento está a funcionar e irá pedir-lhe para permanecer no hospital durante 24 horas após a primeira dose completa (48 mg), pois é nessa altura que as reações como a SLC, ICANS e febre terão maior probabilidade de ocorrerem.

Se tem linfoma folicular (LF)

A primeira dose completa (48 mg) de Tepkinly ser-lhe-á administrada no Dia 22 do Ciclo 1.

Ser-lhe-á administrado Tepkinly enquanto o seu médico achar que está a beneficiar do tratamento.

Se tiver determinados efeitos indesejáveis, o seu médico pode adiar ou parar completamente o seu tratamento com Tepkinly.

Caso se tenha esquecido de utilizar Tepkinly

Caso falte ou se tenha esquecido da sua consulta para administração do medicamento, marque outra consulta imediatamente. Para que o tratamento seja totalmente eficaz, é muito importante que não falhe qualquer administração.

Se parar de utilizar Tepkinly

Não pare o tratamento com Tepkinly a menos que já tenha discutido o assunto com o seu médico. Isto porque parar o tratamento pode fazer com que a sua doença piore.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico, se tiver algum dos sintomas dos seguintes efeitos indesejáveis graves. Pode ter apenas um ou alguns destes sintomas.

Síndrome de libertação de citocinas (SLC) (Muito frequente: pode afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

Os sintomas podem incluir

- Febre
- vômitos
- tonturas ou atordoamento
- arrepios
- batimento cardíaco acelerado
- dificuldade em respirar/falta de ar

- dor de cabeça

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS) (Frequente: pode afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- os efeitos no seu sistema nervoso, cujos sintomas podem ocorrer dias ou semanas após receber a injeção, podem ser, inicialmente, subtis. Alguns destes sintomas podem ser sinais de uma reação imunitária grave chamada “síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias” (ICANS). Os sintomas podem incluir
 - dificuldade em falar ou escrever
 - sonolência
 - confusão mental/desorientação
 - fraqueza muscular
 - convulsões
 - perda de memória

Síndrome de lise tumoral (SLT) (Frequente: pode afetar até 1 em cada 10 pessoas)

Os sintomas podem incluir

- febre
- arrepios
- vômitos
- confusão
- falta de ar
- convulsões
- batimento cardíaco irregular
- urina escura ou turva
- cansaço involgar
- dor nos músculos ou nas articulações

Outros efeitos indesejáveis

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis ou caso piorem:

Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas

- infecção viral
- pneumonia (infecção nos pulmões)
- infecções do trato respiratório superior (infecção das vias aéreas)
- diminuição do apetite
- dor nos ossos, articulações, ligamentos e músculos
- dor na zona da barriga
- dor de cabeça
- náuseas
- diarreia
- erupção na pele
- cansaço
- reações no local de injeção
- febre
- inchaço

Observados em análises ao sangue

- níveis baixos de um tipo de glóbulos brancos que ajudam a combater as infecções (neutropenia)
- níveis baixos de glóbulos vermelhos, o que pode causar fadiga, pele pálida e falta de ar (anemia)
- níveis baixos de plaquetas no sangue, o que pode levar a hemorragias e à formação de nódos negros (trombocitopenia)

- diminuição de um tipo de glóbulos brancos chamados linfócitos, que pode afetar a capacidade do corpo para combater as infecções (linfopenia)

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- febre devido a infecções quando os seus níveis de glóbulos brancos estão baixos (neutropenia febril)
- gânglios linfáticos dolorosos e inchados, dor no peito, tosse, ou dificuldade em respirar, dor no local do tumor (exacerbação tumoral)
- infecções fúngicas (provocadas por um germe chamado fungo)
- infecções na pele
- reações que o corpo tem a uma infecção que podem ser fatais (sépsis)
- uma destruição rápida das células do tumor que resulta em alterações químicas no sangue e danifica os órgãos, incluindo rins, coração e fígado (síndrome de lise tumoral)
- batimento cardíaco irregular
- fluido extra à volta dos pulmões que pode tornar a respiração mais difícil (derrame pleural)
- vômitos
- comichão (prurido)

Observados em análises ao sangue

- níveis baixos de fosfatos, potássio, magnésio ou sódio no sangue
- níveis altos de creatinina no sangue, um produto de decomposição do tecido muscular
- níveis altos de proteínas do fígado, que podem mostrar problemas no fígado

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Tepkinly

Tepkinly será conservado pelo médico, enfermeiro ou farmacêutico no hospital ou na clínica. Para conservar Tepkinly corretamente

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar e transportar refrigerado (2 °C – 8 °C).
- Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Se não for utilizada imediatamente, a solução preparada pode ser conservada até 24 horas entre 2 °C a 8 °C, a partir do momento da preparação.
- Dentro destas 24 horas, a solução preparada pode ser conservada durante um máximo de 12 horas à temperatura ambiente (20-25 °C), a partir do início da preparação da dose até à administração.
- Deixe a solução atingir a temperatura ambiente antes de utilizar.

O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico deitará fora qualquer medicamento não utilizado, de acordo com as exigências locais. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tepkinly

- A substância ativa é epcoritamab. Cada frasco para injetáveis de 0,8 ml contém 48 mg de epcoritamab numa concentração de 60 mg/ml.
- Os outros excipientes são acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, sorbitol (E420), polissorbato 80, água para preparações injetáveis (ver secção 2 “Tepkinly contém sódio”, “Tepkinly contém sorbitol” e “Tepkinly contém polissorbato 80”).

Qual o aspeto de Tepkinly e conteúdo da embalagem

Tepkinly é uma solução injetável. É uma solução incolor a ligeiramente amarelada fornecida num frasco para injetáveis de vidro.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

Fabricante

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Itália

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

Österreich

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel: +48 22 372 78 00

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

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

Outras fontes de informação

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

A última versão aprovada do folheto informativo e do cartão do doente deste medicamento estão disponíveis através da leitura do código QR, incluído neste folheto informativo e na embalagem exterior, com um *smartphone*/outro dispositivo. A mesma informação também está disponível no seguinte URL: www.tepkinly.eu

Código QR a ser incluído

Para ouvir ou solicitar uma cópia deste folheto em <Braille>, <impressão maior> ou <áudio>, contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

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

Epcoritamab é preparado e administrado por injeção subcutânea.

Cada frasco para injetáveis de epcoritamab destina-se a utilização única apenas.

Cada frasco para injetáveis contém um enchimento excedente que permite retirar a quantidade indicada.

Epcoritamab tem de ser diluído e administrado por um profissional de saúde, utilizando técnica assética - **não é necessária diluição**.

Tepkinly 48 mg frasco para injetáveis é fornecido como uma solução pronta para utilizar, que não requer diluição antes da administração. Não é necessário filtrar a solução diluída.

Epcoritamab deve ser inspecionado visualmente para ver se existem partículas em suspensão ou descoloração antes da administração. O concentrado deve ser uma solução incolor a ligeiramente amarela. Não utilizar se a solução estiver descorada, turva ou se houver presença de partículas estranhas.

1)	Preparar o frasco para injetáveis de Tepkinly <ol style="list-style-type: none">Retirar um frasco para injetáveis de Tepkinly 48 mg com a tampa laranja do frigorífico.Deixar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente durante não mais de 1 hora.Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis de Tepkinly. NÃO colocar no vórtex ou agitar vigorosamente o frasco para injetáveis.
2)	Retirar a dose Retirar 0,8 ml de Tepkinly para uma seringa.
3)	Etiquetar a seringa Etiquetar a seringa com o nome do medicamento, a dosagem (48 mg), a data e a hora do dia.
4)	Descartar o frasco para injetáveis e qualquer porção de Tepkinly não utilizada, de acordo com as exigências locais.

Conservação de Tepkinly preparado

- Utilizar imediatamente ou conservar a solução de Tepkinly no frigorífico e proteger da luz até 24 horas entre 2 °C a 8 °C, a partir do momento da preparação.
- Dentro destas 24 horas, a solução de Tepkinly pode ser conservada durante um máximo de 12 horas à temperatura ambiente, a partir do início da preparação da dose até à administração.
- Minimizar a exposição à luz do dia.
- Deixar que a solução de Tepkinly se ajuste à temperatura ambiente antes da administração.
- Descartar a solução de Tepkinly não utilizada após o tempo de conservação permitido.

Rastreabilidade

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