

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tepkinly 4 mg/0,8 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 0,8 ml contiene 4 mg de epcoritamab a una concentración de 5 mg/ml.

Cada vial contiene un sobrellenado que permite la extracción de la cantidad indicada.

Epcoritamab es un anticuerpo biespecífico de inmunoglobulina humanizada G1 (IgG1) contra los antígenos CD3 y CD20, producido en células de ovario de hámster chino (CHO, de sus siglas en inglés) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial de Tepkinly contiene 21,9 mg de sorbitol y 0,42 mg de polisorbato 80.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

Solución entre incolora y ligeramente amarilla, pH 5,5 y osmolalidad de aproximadamente 211 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tepkinly como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Tepkinly como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

4.2 Posología y forma de administración

Tepkinly solo debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado en el uso de tratamientos contra el cáncer. Se debe disponer de al menos 1 dosis de tocilizumab para su uso en caso de SLC antes de la administración de epcoritamab en el Ciclo 1. Se debe tener acceso a una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas siguientes al uso de la dosis anterior de tocilizumab.

Posología

Premedicación recomendada y pauta posológica

Tepkinly se debe administrar de acuerdo con la siguiente pauta posológica escalonada en ciclos de 28 días descrita en la Tabla 1 para pacientes con linfoma B difuso de células grandes y en la Tabla 2

para pacientes con linfoma folicular.

Tabla 1 Pauta posológica escalonada en 2 fases de Tepkinly para pacientes con linfoma B difuso de células grandes

Pauta posológica	Ciclo de tratamiento	Días	Dosis de epcoritamab (mg) ^a
Semanal	Ciclo 1	1	0,16 mg (dosis escalonada 1)
		8	0,8 mg (dosis escalonada 2)
		15	48 mg (primera dosis completa)
		22	48 mg
Semanal	Ciclos 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Cada dos semanas	Ciclos 4-9	1, 15	48 mg
Cada cuatro semanas	Ciclos 10 +	1	48 mg

^a0,16 mg es una dosis de preparación; 0,8 mg es una dosis intermedia y 48 mg es una dosis completa.

Tabla 2 Pauta posológica escalonada en 3 fases de Tepkinly para pacientes con linfoma folicular

Pauta posológica	Ciclo de tratamiento	Días	Dosis de epcoritamab (mg) ^a
Semanal	Ciclo 1	1	0,16 mg (dosis escalonada 1)
		8	0,8 mg (dosis escalonada 2)
		15	3 mg (dosis escalonada 3)
		22	48 mg (primera dosis completa)
Semanal	Ciclos 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Cada dos semanas	Ciclos 4-9	1, 15	48 mg
Cada cuatro semanas	Ciclos 10 +	1	48 mg

^a0,16 mg es una dosis de preparación; 0,8 mg es una dosis intermedia; 3 mg es una segunda dosis intermedia y 48 mg es una dosis completa.

Tepkinly se debe administrar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En la Tabla 3 se muestra información detallada sobre la premedicación recomendada para el síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

Tabla 3 Premedicación de epcoritamab

Ciclo	Paciente que requiere premedicación	Premedicación	Administración
Ciclo 1	Todos los pacientes	Dexametasona ^b (15 mg por vía oral o intravenosa) o Prednisolona (100 mg por vía oral o intravenosa) o equivalente	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minutos antes de cada administración semanal de epcoritamab Y durante tres días consecutivos tras cada administración semanal de epcoritamab en el Ciclo 1
		<ul style="list-style-type: none"> Difenhidramina (50 mg por vía oral o intravenosa) o equivalente Paracetamol (650 a 1 000 mg por vía oral) 	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minutos antes de cada administración semanal de epcoritamab
Ciclo 2 y posteriores	Pacientes que hayan experimentado SLC	Dexametasona ^b (15 mg por vía oral o intravenosa) o	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minutos antes de la siguiente

Ciclo	Paciente que requiere premedicación	Premedicación	Administración
	de grado 2 o 3 ^{er} SLC con la dosis anterior	Prednisolona (100 mg por vía oral o intravenosa) o equivalente	<p>administración de epcoritamab después de un acontecimiento de SLC de grado 2 o 3^{er} acontecimiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> Y durante los tres días consecutivos tras la siguiente administración de epcoritamab hasta que se administre epcoritamab sin que se produzca ningún acontecimiento de SLC de Grado 2 o superior
<p>^aDespués de un acontecimiento de SLC de Grado 4, el paciente interrumpirá permanentemente epcoritamab.</p> <p>^bDexametasona es el corticoesteroide de elección para la profilaxis del SLC según el estudio de optimización GCT3013-01.</p>			

Es muy recomendable la profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) y las infecciones por virus herpes, en especial durante el uso simultáneo de esteroides.

Tepkinly se debe administrar a pacientes adecuadamente hidratados.

Es muy recomendable que todos los pacientes sigan las siguientes pautas de ingesta de líquidos durante el Ciclo 1, a menos que esté médicamente contraindicado:

- 2-3 L de ingesta de líquidos durante las 24 horas previas a cada administración de epcoritamab
- Suspender la medicación antihipertensiva durante las 24 horas previas a cada administración de epcoritamab.
- Administrar 500 ml de líquidos isotónicos intravenosos (IV) el día de la administración de epcoritamab antes de la administración de la dosis; Y
- Ingerir 2-3 L de líquidos durante las 24 horas siguientes a cada administración de epcoritamab.

Se recomienda administrar hidratación y tratamiento profiláctico con un agente reductor del ácido úrico a los pacientes con riesgo incrementado de síndrome de lisis tumoral clínico (SLTC).

Los pacientes deben ser supervisados para detectar signos y síntomas de SLC y/o del síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS, de sus siglas en inglés) y ser tratados de acuerdo con las guías de práctica clínica actuales tras la administración de epcoritamab. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados al SLC y al ICANS y que acudan inmediatamente al médico en caso de presentar signos o síntomas en cualquier momento (ver sección 4.4).

Los pacientes con LBDCG deben ser hospitalizados durante 24 horas tras la administración de la dosis de 48 mg del Día 15 del Ciclo 1 para supervisar signos y síntomas de SLC y/o ICANS.

Modificaciones de dosis y tratamiento de reacciones adversas

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

Los pacientes tratados con epcoritamab pueden desarrollar SLC.

Evalúe y trate otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión. Si hay sospecha de SLC, trate de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 4. A los pacientes que experimenten SLC, se les debe supervisar con más frecuencia durante la siguiente administración de epcoritamab.

Tabla 4 Grados de SLC y guía de manejo

Grado^a	Tratamiento recomendado	Modificación de la dosis de epcoritamab
Grado 1 <ul style="list-style-type: none"> Fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) 	<p>Proporcionar tratamiento de soporte, como antipiréticos e hidratación intravenosa</p> <p>Se puede iniciar dexametasona^b</p> <p>En casos de edad avanzada, elevada carga tumoral, células tumorales circulantes, fiebre refractaria a antipiréticos</p> <ul style="list-style-type: none"> Se debe considerar el tratamiento anticitoquinas, tocilizumab^d <p>Para SLC con ICANS concurrente, consultar la Tabla 5</p>	<p>Suspender epcoritamab hasta la resolución del acontecimiento de SLC</p>
Grado 2 <ul style="list-style-type: none"> Fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) <p>e</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipotensión que no requiera vasopresores <p>y/o</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipoxia que requiere oxígeno a bajo flujo^e mediante gafas nasales o mascarilla de oxígeno 	<p>Proporcionar tratamiento de soporte, como antipiréticos e hidratación intravenosa</p> <p>Se debe considerar dexametasona^b</p> <p>Se recomienda el tratamiento anticitoquinas, tocilizumab^d</p> <p>Si el SLC es refractario a dexametasona y a tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se deben administrar inmunosupresores alternativos^g y metilprednisolona 1 000 mg/día por vía intravenosa hasta mejoría clínica <p>Para SLC con ICANS concurrente, consultar la Tabla 5</p>	<p>Suspender epcoritamab hasta la resolución del acontecimiento de SLC</p>

Grado^a	Tratamiento recomendado	Modificación de la dosis de epcoritamab
Grado 3 <ul style="list-style-type: none"> Fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e <ul style="list-style-type: none"> Hipotensión que requiera un vasopresor con o sin vasopresina y/o <ul style="list-style-type: none"> Hipoxia que requiera oxígeno a alto flujo^f mediante cánula/gafas nasales, mascarilla facial, mascarilla con reservorio o mascarilla venturi 	Proporcionar tratamiento de soporte, como antipiréticos e hidratación intravenosa Se debe administrar dexametasona ^c Se recomienda tratamiento anticitoquinas, tocilizumab ^d Si el SLC es refractario a dexametasona y a tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> se deben administrar inmunosupresores alternativos^g y metilprednisolona 1 000 mg/día por vía intravenosa hasta mejoría clínica Para SLC con ICANS concurrente, consultar la Tabla 5	Suspender epcoritamab hasta la resolución del acontecimiento de SLC En caso de SLC de Grado 3 que dure más de 72 horas, epcoritamab debe interrumpirse Si más de 2 acontecimientos separados de SLC de Grado 3, incluso si cada acontecimiento se ha resuelto a Grado 2 en 72 horas, epcoritamab debe interrumpirse
Grado 4 <ul style="list-style-type: none"> Fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e <ul style="list-style-type: none"> Hipotensión que requiera ≥ 2 vasopresores (excluyendo vasopresina) y/o <ul style="list-style-type: none"> Hipoxia que requiera ventilación con presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica) 	Proporcionar tratamiento de soporte, como antipiréticos e hidratación intravenosa Se debe administrar dexametasona ^c Se recomienda tratamiento anticitoquinas, tocilizumab ^d Si el SLC es refractario a dexametasona y a tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> Se deben administrar inmunosupresores alternativos^g y metilprednisolona 1 000 mg/día por vía intravenosa hasta la mejoría clínica Para SLC con ICANS concurrente, consultar la Tabla 5	Interrumpir permanentemente epcoritamab

^aGrados de SLC según los criterios consensuados de la ASTCT.
^bSe debe administrar dexametasona a 10-20 mg al día (o equivalente).
^cSe debe administrar dexametasona a 10-20 mg por vía intravenosa cada 6 horas.
^dTocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa a lo largo de 1 hora (sin superar 800 mg por dosis). Repetir tocilizumab tras al menos 8 horas si es necesario. Máximo de 2 dosis en un periodo de 24 horas.
^eEl oxígeno a bajo flujo se define como oxígeno administrado a < 6 L/minuto.
^fEl oxígeno a alto flujo se define como oxígeno administrado a ≥ 6 L/minuto.
^gRiegler L et al. (2019).

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

Los pacientes deben ser supervisados para signos y síntomas de ICANS. Otras causas de síntomas neurológicos deben ser descartadas. Si hay sospecha de ICANS, trate de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 5.

Tabla 5 Grados de ICANS y guía de manejo

Grado^a	Tratamiento recomendado	Modificación de la dosis de epcoritamab
Grado 1^b Puntuación ICE ^c 7-9 ^b o, nivel de consciencia disminuido ^b : despierta de manera espontánea	Tratamiento con dexametasona ^d Considerar medicamentos anticonvulsivantes no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta resolución del ICANS Sin SLC concurrente: <ul style="list-style-type: none"> No se recomienda tratamiento anticitoquinas Para ICANS con SLC concurrente: <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento con dexametasona^d Elegir inmunosupresores alternativos^e a tocilizumab, si es posible 	Suspender epcoritamab hasta la resolución del acontecimiento
Grado 2^b Puntuación ICE ^c 3-6 o, nivel de consciencia disminuido ^b : despierta en respuesta a la voz	Tratamiento con dexametasona ^f Considerar medicamentos anticonvulsivantes no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta la resolución del ICANS Sin SLC concurrente: <ul style="list-style-type: none"> No se recomienda tratamiento anticitoquinas Para ICANS con SLC concurrente: <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento con dexametasona^d Elegir inmunosupresores alternativos a tocilizumab, si es posible 	Suspender epcoritamab hasta la resolución del acontecimiento
Grado 3^b Puntuación ICE ^c 0-2 o, nivel de consciencia disminuido ^b : despierta solo en respuesta a un estímulo táctil, o crisis convulsiva ^b , ya sea: <ul style="list-style-type: none"> cualquier crisis convulsiva clínica, focal o generalizada que se resuelva rápidamente, o <ul style="list-style-type: none"> crisis no convulsivas en electroencefalograma (EEG) que se resuelvan con intervención, o presión intracraneal elevada: edema ^b focal/local en neurodiagnóstico por imagen ^c	Tratamiento con dexametasona ^g <ul style="list-style-type: none"> Si no hay respuesta, iniciar metilprednisolona 1 000 mg/día Considerar medicamentos anticonvulsivantes no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta la resolución del ICANS Sin SLC concurrente: <ul style="list-style-type: none"> No se recomienda tratamiento anticitoquinas Para ICANS con SLC concurrente: <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento con dexametasona <ul style="list-style-type: none"> Si no hay respuesta, iniciar metilprednisolona 1 000 mg/día Elegir inmunosupresores alternativos^e a tocilizumab, si es posible 	Interrumpir permanentemente epcoritamab

Grado ^a	Tratamiento recomendado	Modificación de la dosis de epcoritamab
<p>Grado 4^b Puntuación ICE^{c, b} 0</p> <p>o, nivel de consciencia disminuido^b, en cualquiera de los casos siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> no es posible despertar al paciente o se necesitan estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertarlo, o estupor o coma, o <p>crisis convulsiva^b, ya sean:</p> <ul style="list-style-type: none"> convulsión prolongada que amenaza la vida (> 5 minutos), o crisis eléctricas o clínicas repetitivas sin retorno al estado inicial entre una y otra, o <p>hallazgos motores^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> debilidad motriz focal profunda como hemiparesia o paraparesia, o presión intracraneal elevada/edema cerebral^b, con signos/síntomas como: edema cerebral difuso en neurodiagnóstico por imagen, o adopción de posturas de descerebración o decorticación <p>o</p> <ul style="list-style-type: none"> parálisis del par craneal VI o papiledema o triada de Cushing 	<p>Tratamiento con dexametasona^g</p> <ul style="list-style-type: none"> Si no hay respuesta, iniciar metilprednisolona 1 000 mg/día <p>Considerar medicamentos anticonvulsivantes no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta la resolución del ICANS</p> <p>Sin SLC concurrente:</p> <ul style="list-style-type: none"> No se recomienda tratamiento anticitoquinas <p>Para ICANS con SLC concurrente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento con dexametasona <ul style="list-style-type: none"> Si no hay respuesta, iniciar metilprednisolona 1 000 mg/día Elegir inmunosupresores alternativos^e a tocilizumab, si es posible 	<p>Interrumpir permanentemente epcoritamab</p>

^aGrados de ICANS según la gradación consensuada de ICANS de la ASTCT.

^bEl grado de ICANS viene determinado por el acontecimiento más grave (puntuación ICE, nivel de consciencia, crisis, hallazgos motores, PIC elevada/edema cerebral) no atribuible a ninguna otra causa.

^cSi es posible despertar al paciente y es capaz de realizar la evaluación de encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (ICE), evaluar: orientación (orientado para año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos); nombres (nombrar 3 objetos, p. ej., apuntar a reloj, bolígrafo, botón = 3 puntos); seguir instrucciones (p. ej., “muéstreme 2 dedos” o “cierre los ojos y saque la lengua” = 1 punto); escritura (capacidad para escribir una frase estándar = 1 punto); y atención (contar hacia atrás desde 100 de diez en diez = 1 punto). Si no es posible despertar al paciente y no es capaz de realizar la evaluación ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos.

^dSe debe administrar dexametasona a 10 mg intravenosa cada 12 horas.

^eRiegler L et al. (2019).

^fSe debe administrar dexametasona a 10-20 mg intravenosa cada 12 horas.

^gSe debe administrar dexametasona a 10-20 mg intravenosa cada 6 horas.

Tabla 6 Modificaciones de dosis recomendadas para otras reacciones adversas

Reacción Adversa	Gravedad ¹	Acción
Infecciones (ver sección 4.4)	Grados 1-4	<ul style="list-style-type: none"> Suspender epcoritamab en pacientes con infección activa hasta que la infección se resuelva Para Grado 4, considerar interrumpir permanentemente epcoritamab
Neutropenia o neutropenia febril (ver sección 4.8)	Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> Suspender epcoritamab hasta recuento absoluto de neutrófilos de $0,5 \times 10^9/L$ o superior
Trombocitopenia (ver sección 4.8)	Recuento plaquetario inferior a $50 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> Suspender epcoritamab hasta recuento plaquetario de $50 \times 10^9/L$ o superior
Otras reacciones adversas (ver sección 4.8)	Grado 3 o superior	<ul style="list-style-type: none"> Suspender epcoritamab hasta resolución a Grado 1 o estado basal
¹ Basado en terminología del National Cancer Institute Common Criterios para Reacciones Adversas (NCI CTCAE), Version 5.0.		

Dosis omitida o retrasada*Linfoma B difuso de células grandes*

Se requiere una repetición del ciclo de preparación (idéntico al Ciclo 1 con profilaxis de SLC estándar):

- Si transcurren más de 8 días entre la dosis de preparación (0,16 mg) y la dosis intermedia (0,8 mg), o
- Si transcurren más de 14 días entre la dosis intermedia (0,8 mg) y la primera dosis completa (48 mg) o
- Si transcurren más de 6 semanas entre dosis completas (48 mg)

Después de la repetición del ciclo de preparación, el paciente debe reanudar el tratamiento en el Día 1 del siguiente ciclo de tratamiento planificado (posterior al ciclo durante el que se retrasó la dosis).

Linfoma folicular

Se requiere una repetición del ciclo de preparación (idéntico al Ciclo 1 con profilaxis de SLC estándar):

- Si transcurren más de 8 días entre la dosis de preparación (0,16 mg) y la dosis intermedia (0,8 mg), o
- Si transcurren más de 8 días entre la dosis intermedia (0,8 mg) y la segunda dosis intermedia (3 mg), o
- Si transcurren más de 14 días entre la segunda dosis intermedia (3 mg) y la primera dosis completa (48 mg) o
- Si transcurren más de 6 semanas entre cualquiera de dos dosis completas (48 mg)

Después de la repetición del ciclo de preparación, el paciente debe reanudar el tratamiento en el Día 1 del siguiente ciclo de tratamiento planificado (posterior al ciclo durante el que se retrasó la dosis).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No se ha estudiado epcoritamab en pacientes con insuficiencia renal de grave a enfermedad renal en fase terminal.

No existe una dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal de grave a enfermedad renal en fase terminal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha estudiado epcoritamab en pacientes con insuficiencia hepática grave (definido como bilirrubina total >3 veces LSN y cualquier AST) y los datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada (definido como bilirrubina total > 1,5 a 3 veces LSN y cualquier AST) son limitados. No existe una dosis recomendada para pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 5.2).

Personas de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años de edad (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Tepkinly en niños de menos de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Tepkinly se administra por vía subcutánea. Se debe administrar mediante inyección subcutánea únicamente, preferiblemente en la parte inferior del abdomen o en el muslo. Se recomienda especialmente cambiar el punto de inyección del lado izquierdo al derecho o viceversa durante la pauta de administración semanal (esto es, Ciclos 1-3).

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

Se produjo SLC, que puede ser una amenaza para la vida o mortal, en pacientes que recibieron epcoritamab. Los signos y síntomas más frecuentes del SLC incluyen pirexia, hipotensión e hipoxia. Otros signos y síntomas del SLC en más de dos pacientes incluyen escalofríos, taquicardia, cefalea y disnea.

La mayoría de los acontecimientos de SLC ocurrieron en el Ciclo 1 y se asociaron a la primera dosis completa de epcoritamab. Administre corticoesteroides profilácticos para mitigar el riesgo de SLC (ver sección 4.2).

Los pacientes deben ser supervisados para detectar signos y síntomas de SLC tras la administración de epcoritamab.

Ante los primeros signos o síntomas de SLC, se debe instaurar un tratamiento de soporte con tocilizumab y/o corticoesteroides, según proceda (ver sección 4.2, Tabla 4). Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados al SLC e indicarles que se pongan en contacto con su profesional sanitario y acudan inmediatamente al médico en caso de presentar signos o síntomas en cualquier momento. El manejo del SLC puede requerir el retraso temporal o la interrupción de epcoritamab en función de la gravedad del SLC (ver sección 4.2).

Los pacientes con LBDCG deben ser hospitalizados durante 24 horas tras la administración de la dosis de 48 mg del Día 15 del Ciclo 1 para supervisar signos y síntomas de SLC.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)

Se han notificado casos de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), incluidos casos mortales, en pacientes tratados con epcoritamab. La HLH es un síndrome potencialmente mortal que se caracteriza por fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, hepatomegalia y/o esplenomegalia y citopenias. Se debe considerar la HLH cuando la presentación de un SLC sea atípico o prolongado. Se debe supervisar a los pacientes para detectar los signos y síntomas clínicos de la HLH. En caso de sospecha de HLH, se debe interrumpir el tratamiento con epcoritamab para realizar un diagnóstico e iniciar el tratamiento de la HLH.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

Se ha producido ICANS, incluidos acontecimientos mortales, en pacientes que han recibido epcoritamab. El ICANS puede manifestarse como afasia, nivel alterado de la consciencia, deterioro de habilidades cognitivas, debilidad motora, crisis y edema cerebral.

La mayoría de los casos de ICANS ocurrieron en el Ciclo 1 del tratamiento con epcoritamab. Sin embargo, algunos se produjeron con inicio retrasado.

Los pacientes deben ser supervisados para detectar signos y síntomas de ICANS tras la administración de epcoritamab.

Ante los primeros signos o síntomas de ICANS, se debe instaurar un tratamiento con corticoesteroides y medicamentos anticonvulsivantes no sedantes, según proceda (ver sección 4.2, Tabla 5). Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas del ICANS y sobre la posibilidad de que el inicio de estos acontecimientos se retrase. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional sanitario y acudan inmediatamente al médico en caso de presentar signos o síntomas en cualquier momento. Epcoritamab se debe retrasar o interrumpir según las recomendaciones (ver sección 4.2).

Los pacientes con LBDCG deben ser hospitalizados durante 24 horas tras la administración de la dosis de 48 mg del Día 15 del Ciclo 1 para supervisar signos y síntomas de ICANS.

Infecciones graves

El tratamiento con epcoritamab puede provocar un riesgo incrementado de infecciones. En estudios clínicos, se observaron infecciones graves o mortales en pacientes tratados con epcoritamab (ver sección 4.8).

Se debe evitar la administración de epcoritamab en pacientes con infecciones sistémicas activas clínicamente significativas.

Según sea apropiado, se deben administrar antimicrobianos profilácticos antes y durante el tratamiento con epcoritamab (ver sección 4.2). Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección, antes y después de la administración de epcoritamab, y tratar de la manera adecuada. En caso de neutropenia febril, se debe evaluar si los pacientes presentan infección y tratarlos con antibióticos, líquidos y otros tratamientos de soporte, de acuerdo con las directrices locales.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluidos acontecimientos mortales, en pacientes tratados con epcoritamab que también habían recibido tratamiento previo con otros medicamentos inmunosupresores. Si durante el tratamiento con epcoritamab aparecen síntomas neurológicos sugestivos de LMP, se debe suspender el tratamiento con epcoritamab e iniciar las medidas diagnósticas adecuadas.

Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)

Se ha notificado SLT en pacientes que reciben epcoritamab (ver sección 4.8). Se recomienda que los pacientes con un mayor riesgo de SLT reciban hidratación y tratamiento profiláctico con un medicamento reductor del ácido úrico. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos o síntomas de SLT, especialmente a los pacientes con una carga tumoral elevada o tumores que proliferan rápidamente, y a los pacientes con función renal reducida. Se debe controlar la bioquímica sanguínea de los pacientes y las anomalías deben tratarse con prontitud.

Brote Tumoral

Se han notificado casos de brote tumoral en pacientes tratados con epcoritamab (ver sección 4.8). Las manifestaciones podrían incluir dolor localizado e hinchazón. Consistente con el mecanismo de acción de epcoritamab, el brote tumoral es probablemente debido a la afluencia de las células T a las localizaciones tumorales tras la administración de epcoritamab.

No se han identificado factores de riesgo específicos de brote tumoral; sin embargo, existe un mayor riesgo de compromiso y morbilidad debido al efecto de masa secundario al brote tumoral en pacientes con tumores voluminosos localizados muy próximos a las vías respiratorias o a un órgano vital. Se recomienda vigilar y evaluar el brote tumoral en localizaciones anatómicas críticas en los pacientes tratados con epcoritamab.

Enfermedad negativa para CD20

Los datos disponibles sobre pacientes con LBDCG negativo para CD20 y pacientes con LF negativo para CD20 tratados con epcoritamab son limitados y es posible que los pacientes con LBDCG negativo para CD20 y los pacientes con LF negativo para CD20 obtengan un menor beneficio comparado con los pacientes con LDCBG positivo para CD20 y los pacientes con LF positivo para CD20, respectivamente. Los posibles riesgos y beneficios asociados con el tratamiento de pacientes con LBDCG y FL negativo para CD20 con epcoritamab deben ser considerados.

Tarjeta para pacientes

El médico debe informar al paciente sobre el riesgo de SLC e ICANS y cualquier signo y síntoma de SLC e ICANS. Los pacientes deben ser instruidos para buscar atención médica inmediata si experimentan signos y síntomas de SLC y/o ICANS. Los pacientes deben ser provistos con una tarjeta para pacientes y deben ser instruidos para llevarla consigo en todo momento. Esta tarjeta describe síntomas de SLC e ICANS que, si son experimentados, debe indicar al paciente que busque atención médica inmediata.

Inmunización

No se deben administrar vacunas vivas y/o atenuadas simultáneamente con epcoritamab. No se han realizado estudios en pacientes que recibieron recientemente vacunas vivas.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 21,9 mg de sorbitol por vial, equivalentes a 27,33 mg/ml.

Este medicamento contiene 0,42 mg de polisorbato 80 en cada vial, equivalente a 0,4 mg/ml. El polisorbato 80 puede causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La elevación transitoria de ciertas citoquinas proinflamatorias debida a epcoritamab puede suprimir la actividad de la enzima CYP450. Al iniciar el tratamiento con epcoritamab en pacientes tratados con sustratos de CYP450 con una ventana terapéutica estrecha, se debe considerar una supervisión terapéutica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con epcoritamab y hasta al menos 4 meses tras la última dosis. Antes de iniciar el tratamiento con epcoritamab, se debe comprobar si las mujeres en edad fértil están embarazadas.

Embarazo

De acuerdo con su mecanismo de acción, epcoritamab puede provocar daño fetal, incluyendo linfocitopenia de células B y alteraciones en la respuesta inmunitaria normal si se administra a mujeres embarazadas. No hay datos sobre el uso de epcoritamab en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción en animales con epcoritamab. Los anticuerpos IgG1, como epcoritamab, pueden atravesar la placenta resultando en exposición fetal. Avise a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

No se recomienda utilizar epcoritamab durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si epcoritamab se excreta en la leche humana ni sus efectos sobre la producción de leche. Dado que se sabe que las IgGs están presentes en la leche, puede producirse exposición neonatal a epcoritamab a través de transferencia por lactancia. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con epcoritamab y hasta al menos 4 meses tras la última dosis.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con epcoritamab (ver sección 5.3). Se desconoce el efecto de epcoritamab sobre la fertilidad de hombres y mujeres.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de epcoritamab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Debido a la posibilidad de ICANS, los pacientes que reciben epcoritamab están en riesgo de sufrir alteraciones en el nivel de consciencia (ver sección 4.4). Se debe aconsejar a los pacientes que actúen con precaución (o evitar, si presentan síntomas) al conducir, montar en bicicleta o usar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de epcoritamab fue evaluada en el estudio GCT3013-01 no aleatorizado de un solo grupo en 382 pacientes con linfoma B de células grandes (N = 167), linfoma folicular (N = 129) y linfoma folicular (pauta posológica escalonada en 3 fases, N = 86) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico y se incluyeron todos los pacientes reclutados con la dosis de 48 mg y que recibieron al menos una dosis de epcoritamab.

Las siguientes reacciones adversas se han reportado con epcoritamab durante los estudios clínicos y la experiencia posterior a la comercialización.

La mediana de la duración de la exposición a epcoritamab fue 4,9 meses (intervalo: <1 a 30 meses).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron SLC, reacciones en la zona de inyección, cansancio, infección vírica, neutropenia, dolor musculoesquelético, pirexia y diarrea.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 50 % de los pacientes. La reacción adversa grave más frecuente (≥ 10 %) fue el síndrome de liberación de citoquinas (34 %). Catorce pacientes (3,7 %) experimentaron una reacción adversa mortal (neumonía en 9 pacientes (2,4 %), infección vírica en 4 pacientes (1,0 %) e ICANS en 1 paciente (0,3 %)).

Se produjeron reacciones adversas que llevaron a la interrupción del tratamiento en el 6,8 % de los pacientes. La interrupción del tratamiento con epcoritamab debido a neumonía ocurrió en 14 pacientes (3,7 %), infección vírica en 8 pacientes (2,1 %), cansancio en 2 pacientes (0,5 %) y se produjo SLC, ICANS o diarrea en 1 paciente (0,3 %) cada una.

Se produjeron retrasos de dosis debidos a reacciones adversas en el 42 % de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron retrasos de dosis (≥ 3 %) fueron infecciones víricas (17 %), SLC (11 %), neutropenia (45,2 %), neumonía (4,7 %), infección del tracto respiratorio superior (4,2 %) y pirexia (3,7%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de los estudios clínicos para epcoritamab (Tabla 7) están enumeradas por la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); y muy raras ($< 1/10\,000$).

Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 7 Reacciones adversas notificadas en pacientes con LCBG o LF en recaída o refractario tratados con epcoritamab

Clasificación por órganos y sistemas/término preferente o reacción adversa	Todos los grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones		
Infección vírica ^a	Muy frecuente	Frecuente
Neumonía ^b	Muy frecuente	Frecuente
Infección del tracto respiratorio superior ^c	Muy frecuente	Frecuente
Infección fúngica ^d	Frecuente	
Sepsis ^e	Frecuente	Frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente

Clasificación por órganos y sistemas/término preferente o reacción adversa	Todos los grados	Grado 3-4
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Brote tumoral	Frecuente	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia ^f	Muy frecuente	Muy frecuente
Anemia ^g	Muy frecuente	Frecuente
Trombocitopenia ^h	Muy frecuente	Frecuente
Linfocitopenia ⁱ	Muy frecuente	Frecuente
Neutropenia febril	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico		
Síndrome de liberación de citoquinas ^j	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	Muy frecuente	Poco frecuente
Hipopotasemia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Hipomagnesemia	Frecuente	Poco frecuente
Síndrome de lisis tumoral ^k	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Poco frecuente
Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras ^j	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos cardíacos		
Arritmias cardíacas ^l	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Derrame pleural	Frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	Muy frecuente	Poco frecuente
Dolor abdominal ^m	Muy frecuente	Frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Poco frecuente
Vómitos	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ⁿ	Muy frecuente	
Prurito	Frecuente	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético ^o	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Reacciones en la zona de inyección ^p	Muy frecuente	
Cansancio ^q	Muy frecuente	Frecuente
Pirexia ^r	Muy frecuente	Frecuente
Edema	Muy frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina-transaminasa incrementada	Frecuente	Frecuente
Aspartato-transaminasa incrementada	Frecuente	Frecuente
Creatinina sérica incrementada	Frecuente	
Niveles de sodio disminuidos ^t	Frecuente	Poco Frecuente
Fosfatasa alcalina incrementada	Frecuente	

Grados de las reacciones adversas según NCI CTCAE versión 5.0.

^aLa infección vírica incluye COVID-19, coriorretinitis por citomegalovirus, colitis por citomegalovirus, infección por citomegalovirus, reactivación de infección por citomegalovirus, gastroenteritis vírica, herpes simple, reactivación del herpes simple, infección por el virus del herpes, herpes zóster, herpes oral, síndrome posCOVID-19 agudo e infección por varicela zóster.

^bNeumonía incluye neumonía por COVID-19 y neumonía.

^cInfección del tracto respiratorio superior incluye laringitis, faringitis, infección por el virus respiratorio sincitial, rinitis, infección por rinovirus e infección del tracto respiratorio superior.

^dInfección fúngica incluye infección por cándida, candidiasis esofágica, candidiasis oral y candidiasis orofaríngea.

^eSepsis incluye bacteremia, sepsis y shock séptico.

^fNeutropenia incluye neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido.

^gAnemia incluye anemia y ferritina sérica disminuida.

^hTrombocitopenia incluye recuento plaquetario disminuido y trombocitopenia.

ⁱLinfocitopenia incluye recuento linfocítico disminuido y linfocitopenia

^jAcontecimientos clasificados según los criterios de consenso de la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).

^kEl síndrome clínico de lisis tumoral se clasificó según Cairo-Bishop.

^lArritmias cardíacas incluye bradicardia, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular y taquicardia.

^mDolor abdominal incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

ⁿErupción incluye erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular y erupción vesicular.

^oDolor musculoesquelético incluye dolor de espalda, dolor de huesos, dolor en el costado, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en el cuello, dolor en el pecho no cardíaco, dolor, dolor en las extremidades y dolor espinal.

^pReacciones en la zona de inyección incluye hematoma en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, hipertrofia en la zona de inyección, inflamación en la zona de inyección, masa en la zona de inyección, nódulo en la zona de inyección, edema en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, erupción en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, hinchazón de la zona de inyección y urticaria en la zona de inyección.

^qCansancio incluye astenia, cansancio y letargia.

^rPirexia incluye temperatura corporal incrementada y pirexia.

^sEdema incluye edema facial, edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica, hinchazón e hinchazón facial.

^tNiveles en sangre de sodio disminuidos incluyen niveles de sodio disminuidos e hiponatremia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citoquinas

Pauta posológica escalonada en 2 fases en linfoma B de células grandes y linfoma folicular

En el estudio GCT3013-01, se produjo SLC de cualquier grado en el 58 % (171/296) de los pacientes con linfoma B de células grandes y linfoma folicular tratados con epcoritamab a la pauta posológica escalonada en 2 fases. La incidencia de Grado 1 fue del 35 %, de Grado 2 fue del 21 % y de Grado 3 en el 2,4 % de los pacientes. Se produjo SLC recurrente en el 21 % de los pacientes. Se produjo SLC de cualquier grado en el 9,8 % de los pacientes tras la dosis de preparación (Ciclo 1, Día 1); 13 % después de la dosis intermedia (Ciclo 1, Día 8); 51 % después de la primera dosis completa (Ciclo 1, Día 15), 6,5 % después de la segunda dosis completa (Ciclo 1, Día 22) y 3,7 % después de la tercera dosis completa (Ciclo 2, Día 1) o más tarde. La mediana de tiempo hasta el inicio del SLC desde la dosis completa de epcoritamab más reciente administrada fue de 2 días (intervalo: 1 a 12 días). La mediana de tiempo hasta el inicio después de la primera dosis completa fue de 19,3 horas (intervalo: <0,1 a 7 días). El SLC se resolvió en el 99 % de los pacientes y la mediana de duración de los acontecimientos de SLC fue de 2 días (intervalo de 1 a 54 días).

De los 171 pacientes que experimentaron SLC, los signos y síntomas más frecuentes de SLC fueron pirexia (99%), hipotensión (32 %) e hipoxia (16 %). Otros signos y síntomas de SLC en ≥ 3 % de los

pacientes fueron escalofríos (11 %), taquicardia (incluyendo taquicardia sinusal (11 %)), cefalea (8,2 %), náusea (4,7 %) y vómitos (4,1 %). Se observó un aumento de las enzimas hepáticas de manera transitoria (ALT o AST > 3 x LSN) de manera concurrente con SLC en el 4,1% de los pacientes con SLC. Ver las secciones 4.2 y 4.4 para la guía de manejo y supervisión.

Pauta escalonada en 3 fases en linfoma folicular

En el estudio GCT3013-01, se produjo SLC de cualquier grado en el 49 % (42/86) de los pacientes con linfoma folicular tratados con epcoritamab a la pauta posológica escalonada recomendada en 3 fases para el linfoma folicular. La incidencia de Grado 1 fue del 40 % y de Grado 2 fue del 9 %. No se notificaron acontecimientos de SLC de Grado ≥ 3 . Se produjo SLC recurrente en el 23 % de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos de SLC se produjeron durante el Ciclo 1, en el que el 48 % de los pacientes presentó un acontecimiento. En el Ciclo 1, se produjo SLC en el 12 % de los pacientes tras la dosis de preparación (Ciclo 1, Día 1); en el 5,9 % de los pacientes después de la dosis intermedia (Ciclo 1, Día 8); en el 15 % de los pacientes después de la segunda dosis intermedia (Ciclo 1, Día 15) y en el 37 % de los pacientes después de la primera dosis completa (Ciclo 1, Día 22). La mediana de tiempo hasta el inicio del SLC desde la dosis de epcoritamab más reciente administrada fue de 59 horas (intervalo: 1 a 8 días). La mediana de tiempo hasta el inicio después de la primera dosis completa fue de 61 horas (intervalo: 1 a 8 días). El SLC se resolvió en el 100 % de los pacientes y la mediana de duración de los acontecimientos de SLC fue de 2 días (intervalo de 1 a 14 días).

Se produjeron reacciones adversas graves debidas al SLC en el 28 % de los pacientes que recibieron epcoritamab.

Se produjeron retrasos en la administración debido al SLC en el 19 % de los pacientes que recibieron epcoritamab.

De los 42 pacientes que experimentaron SLC a la dosis recomendada, los signos y síntomas más frecuentes (>10 %) de SLC fueron pirexia (100 %) e hipotensión (14 %). Además del uso de corticoesteroides, se utilizó tocilizumab para tratar el acontecimiento de SLC en el 12 % de los pacientes.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras

En el estudio GCT3013-01, se produjo ICANS en el 4,7 % (18/382) de los pacientes tratados con epcoritamab; el 3,1 % experimentaron Grado 1 y el 1,3 % experimentaron Grado 2. Un paciente (0,3 %) experimentó un acontecimiento de ICANS de Grado 5 (mortal). La mediana de tiempo hasta el inicio del ICANS desde el inicio del tratamiento con epcoritamab (Ciclo 1, Día 1) fue 18 días (intervalo: 8 a 141 días). El ICANS se resolvió en el 94 % (17/18) de los pacientes con tratamiento de soporte. La mediana de tiempo hasta la resolución del ICANS fue de 2 días (intervalo: 1 a 9 días). En los 18 pacientes con ICANS, el inicio del ICANS fue anterior al SLC en el 11 % de los pacientes, concurrente con SLC en el 44 %, posterior al inicio del SLC en el 17 % y en ausencia de SLC en el 28 %.

Infecciones graves

Linfoma B de células grandes

En el estudio GCT3013-01, se produjeron infecciones graves de cualquier grado en el 25 % (41/167) de los pacientes con linfoma B de células grandes tratados con epcoritamab. Las infecciones graves más frecuentes incluyeron COVID-19 (6,6%), neumonía por COVID-19 (4,2%), neumonía (3,6%), sepsis (2,4%), infección del tracto respiratorio superior (1,8%), bacteremia (1,2%) y shock séptico (1,2%). La mediana de tiempo hasta el inicio de la primera infección grave tras el comienzo del tratamiento con epcoritamab (día 1 del ciclo 1) fue de 56 días (intervalo: 4 a 631 días), con una mediana de duración de 15 días (intervalo: 4 a 125 días). Se produjeron acontecimientos de infecciones de Grado 5 en 7 (4,2 %) pacientes.

Linfoma folicular

En el estudio GCT3013-01, se produjeron infecciones graves de cualquier grado en el 32 % (68/215) de los pacientes con linfoma folicular tratados con epcoritamab. Las infecciones graves más frecuentes

incluyeron COVID-19 (8,8 %), neumonía por COVID-19 (5,6 %), neumonía (3,7 %), infección del tracto urinario (1,9 %) y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (1,4 %). La mediana de tiempo hasta el inicio de la primera infección grave desde el comienzo del tratamiento con epcoritamab (Ciclo 1, Día 1) fue de 81 días (intervalo: 1 a 636 días), con una mediana de duración de 18 días (intervalo: 4 a 249 días). Se produjeron acontecimientos de infección de Grado 5 en 8 (3,7 %) pacientes, 6 (2,8 %) de los cuales se atribuyeron a COVID-19 o a neumonía por COVID-19.

Neutropenia

En el estudio GCT3013-01, se produjo neutropenia de cualquier grado en el 28 % (105/382) de los pacientes, incluidos un 23 % de acontecimientos de Grado 3-4. La mediana de tiempo hasta el inicio del primer acontecimiento de neutropenia/recuento de neutrófilos disminuido fue de 65 días (intervalo: 2 a 750 días), con una mediana de duración de 15 días (intervalo: 2 a 415 días). De los 105 pacientes que presentaron acontecimientos de neutropenia/recuento de neutrófilos disminuido, el 61 % recibió factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para tratar los acontecimientos.

Síndrome de Lisis Tumoral

En el estudio GCT3013-01, se produjo SLT en el 1,0% (4/382) de los pacientes. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 18 días (intervalo: 8 a 33 días) y la mediana de duración fue de 3 días (intervalo: 2 a 4 días).

Brote tumoral

En el estudio GCT3013-01, el brote tumoral ocurrió en el 1,6% (6/382) de los pacientes, todos los cuales fueron grado 2. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 19,5 días (rango de 9 a 34 días) y la mediana de duración fue de 9 días (rango de 1 A 50 días).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, supervise al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y administre el tratamiento de soporte adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, Otros anticuerpos monoclonales y anticuerpos conjugados con fármacos, Código ATC: L01FX27

Mecanismo de acción

Epcoritamab es un anticuerpo biespecífico IgG1 humanizado que se une a un epítipo extracelular específico de CD20 en células B y a CD3 en células T. La actividad de epcoritamab depende de la unión simultánea de las células cancerosas que expresan CD20 y de las células T endógenas que expresan CD3 con epcoritamab, que induce la activación específica de las células T y la eliminación mediada por células T de las células que expresan CD20.

La región Fc de epcoritamab está silenciada para prevenir mecanismos inmunoefectores independientes de la diana, como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA, la

citotoxicidad celular dependiente del complemento (CDC), y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (FCDA).

Efectos farmacodinámicos

Epcoritamab indujo la depleción rápida y mantenida de las células B circulantes (definida como recuentos de células B $CD19 \leq 10$ células/ μ l) en los sujetos con células B detectables al principio del tratamiento. Un 21% de los sujetos (n=33) con LBDCG y un 50 % de los sujetos (n = 56) con LF presentaban células B circulantes detectables al comienzo del tratamiento. Se observó una reducción transitoria de las células T circulantes inmediatamente después de cada dosis del ciclo 1, seguida por la expansión de células T en los ciclos posteriores.

En el estudio GCT3013-01, tras la administración subcutánea de epcoritamab a la pauta posológica escalonada recomendada en 2 fases en pacientes con LBCG, se produjeron elevaciones transitorias y moderadas de los niveles circulantes de determinadas citoquinas (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 e IL-10), mayoritariamente tras la primera dosis completa (48 mg), con picos en el nivel entre 1 y 4 días después de la dosis. Los niveles de citoquinas volvieron a su estado basal antes de la siguiente dosis completa, sin embargo, tras el Ciclo 1 se pudieron observar también citoquinas elevadas.

En el estudio GCT3013-01, tras la administración subcutánea de epcoritamab a la pauta posológica escalonada recomendada en 3 fases en los pacientes con LF, la mediana de los niveles de IL-6 asociada al riesgo de SLC se mantuvo sistemáticamente baja después de cada dosis del Ciclo 1 y posteriores, especialmente después de la primera dosis completa, en comparación con los pacientes que recibieron la dosis escalonada en 2 fases.

Inmunogenicidad

Se detectaron frecuentemente anticuerpos antimedicamento (ADA, de sus siglas en inglés). La incidencia de ADA relacionados con el tratamiento a la pauta posológica escalonada en 2 fases (0,16/0,8/48 mg) en la población combinada de LBDCG y LF fue del 3,4 % (3,4 % positivo, 93,9 % negativo y 2,7 % indeterminado, N = 261 pacientes evaluables) y del 3,3 % (3,3 % positivo, 95 % negativo y 1,7 % indeterminado, N = 60 pacientes evaluables) en los estudios GCT3013-01 y GCT3013-04, respectivamente.

La incidencia de ADA relacionados con el tratamiento a la pauta posológica escalonada en 3 fases (0,16/0,8/3/48 mg) en la cohorte de optimización de LF fue del 7 % (7 % positivo, 91,5 % negativo y 1,4 % indeterminado, N = 71 pacientes evaluables) en el estudio GCT3013-01. Un sujeto se clasifica como indeterminado si el paciente es positivo confirmado a ADA en la situación basal, pero no presenta ningún registro positivo confirmado durante el tratamiento o si los registros de títulos positivos confirmados a ADA durante el tratamiento son iguales o inferiores a los de la situación basal.

No se observó evidencia del impacto de ADA en farmacocinética, eficacia y seguridad, pero los datos son todavía limitados. No se evaluaron los anticuerpos neutralizantes.

Eficacia clínica y seguridad

Linfoma B difuso de células grandes

El estudio GCT3013-01 fue un estudio abierto, de varias cohortes, multicéntrico, de un solo grupo en el que se evaluó epcoritamab como monoterapia en pacientes con linfoma B de células grandes (LBCG) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, incluido el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG). El estudio incluye una parte de escalada de dosis y una parte de expansión. La parte de expansión del estudio incluyó una cohorte con linfoma no Hodgkin agresivo (LNHa), una cohorte con LNH indolente (LNHi) y una cohorte con linfoma de células del manto (LCM). La cohorte pivotal LNHa estaba formada por pacientes con LCBG (N=157), incluidos pacientes con LBDCG (N=139, de los cuales 12 pacientes tenían reordenamientos de MYC, BCL2 y/o BCL6, por ejemplo: DH/TH), con linfoma de células B de alto grado (LCBAG) (N=9), con linfoma folicular de grado 3B (LF) (N=5) y pacientes con linfoma primario mediastínico de células B (LPMCB) (N=4). En la cohorte LBDCG, el 29% de los pacientes (40/139) son LBDCG transformados

desde un linfoma indolente. Los pacientes incluidos en el estudio debían tener una neoplasia de células B maduras CD20+ según la clasificación de la OMS 2016 o clasificación de la OMS 2008 documentada en informe histopatológico representativo, haber fracasado previamente a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH autólogo) o no ser elegibles para TPH autólogo, tener recuentos de linfocitos $< 5 \times 10^9/L$ y haber recibido al menos 1 tratamiento previo con anticuerpos monoclonales anti-CD20.

El estudio excluyó pacientes con linfoma con afectación del sistema nervioso central (SNC), tratamiento previo con TPH alogénico o trasplante de órgano sólido, enfermedades infecciosas crónicas en curso, cualquier paciente con la inmunidad de células T deteriorada, un aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min, alanina aminotransferasa >3 veces el límite superior de la normalidad, fracción de eyección cardiaca inferior al 45% y enfermedad cardiovascular de significancia clínica. La eficacia se evaluó en 139 pacientes con LBDCG que habían recibido al menos una dosis de epcoritamab SC en ciclos de 4 semanas, es decir, 28 días. La monoterapia con epcoritamab se administró a la pauta posológica escalonada recomendada en 2 fases de la manera siguiente:

- Ciclo 1: epcoritamab 0,16 mg el Día 1, 0,8 mg el Día 8, 48 mg el Día 15 y el Día 22
- Ciclos 2-3: epcoritamab 48 mg los Días 1, 8, 15 y 22
- Ciclos 4-9: epcoritamab 48 mg los Días 1 y 15
- Ciclos 10 y subsiguientes: epcoritamab 48 mg el Día 1

Los pacientes continuaron recibiendo epcoritamab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las características demográficas y basales se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8 Características demográficas y basales de los pacientes con LBDCG en el estudio GCT3013-01

Características	(N=139)
Edad	
Mediana, años (mín., máx.)	66 (22, 83)
< 65 años, n (%)	66 (47)
65 a < 75 años, n (%)	44 (32)
≥ 75 años, n (%)	29 (21)
Hombres, n (%)	85 (61)
Raza, n (%)	
Blanca	84 (60)
Asiática	27 (19)
Otras	5 (4)
No notificada	23 (17)
Estado funcional del ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Estadio de la enfermedad ^c en el diagnóstico inicial, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Número de líneas previas de tratamiento contra el linfoma	
Mediana (mín., máx.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4 , n (%)	51 (37)
Antecedentes de enfermedad LBDCG; n (%)	
LBDCG de nueva aparición	97 (70)
LBDCG transformado a partir de linfoma indolente	40 (29)
Análisis FISH por laboratorio centralizado ^d , N=88	

Características	(N=139)
Linfoma doble hit/triple hit, n (%)	12 (14)
TPH autólogo previo	26 (19)
Tratamiento previo; n (%)	
CAR-T previo	53 (38)
Enfermedad refractaria primaria ^a	82 (59)
Refractaria a ≥ 2 líneas previas consecutivas de tratamiento contra el linfoma ^b	104 (75)
Refractaria a una última línea de tratamiento antineoplásico sistémico ^b	114 (82)
Refractaria a un tratamiento anti-CD20 anterior	117 (84)
Refractaria a CAR-T	39 (28)
^a Se considera que un paciente es refractario primario si el paciente es refractario al tratamiento contra el linfoma de primera línea. ^b Se considera que un paciente es refractario si el paciente experimenta progresión de la enfermedad durante el tratamiento o progresión de la enfermedad en un plazo <6 meses tras completar el tratamiento. Se considera que un paciente está en recaída si el paciente ha tenido una recaída de la enfermedad en un plazo ≥ 6 meses tras completar el tratamiento. ^c Según la clasificación Ann Arbor. ^d Se realizó un análisis FISH <i>post hoc</i> en el laboratorio centralizado sobre cortes de tejido tumoral inicial disponibles para el diagnóstico procedentes de 88 pacientes con LBDCG.	

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) determinada por los criterios de Lugano (2014) y evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 15,7 meses (intervalo: 0,3 a 23,5 meses). La mediana de duración de la exposición fue de 4,1 meses (intervalo: 0 a 23 meses).

Tabla 9 Resultados de eficacia del estudio GCT3013-01 en pacientes con LBDCG^a

Variable Evaluación del CRI	Epcoritamab (N = 139)
TRG ^b , n (%)	86 (62)
(IC 95 %)	(53,3; 70)
RC ^b , n (%)	54 (39)
(IC 95 %)	(30,7; 47,5)
RP, n (%)	32 (23)
(IC 95 %)	(16,3; 30,9)
DdR ^b	
Mediana (IC 95 %), meses	15,5 (9,7; NR)
DdRC ^b	
Mediana (IC 95 %), meses	NR (12,0; NR)
ThR, mediana (intervalo), meses	1,4 (1; 8,4)
IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; DdR = duración de respuesta; DdRC = duración de respuesta completa; CRI = comité de revisión independiente; TRG = tasa de respuesta global; RP = respuesta parcial; ThR = tiempo hasta respuesta ^a Determinado por los criterios de Lugano (2014), según la evaluación del Comité de Revisión Independiente (CRI). ^b Incluidos los pacientes con PE inicial según Lugano o RI según LYRIC que más tarde alcanzaron RP/RC.	

La mediana de tiempo hasta RC fue de 2,6 meses (intervalo: 1,2 a 10,2 meses).

Linfoma folicular

El estudio GCT3013-01 fue un estudio abierto, de varias cohortes, multicéntrico, de un solo grupo en el que se evaluó epcoritamab como monoterapia en pacientes con linfoma folicular (LF) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. El estudio incluye una parte de escalada de dosis, una parte de expansión y una parte de optimización de la dosis escalonada en 3 fases. La parte de expansión del estudio incluyó una cohorte con linfoma no Hodgkin agresivo (LNHa), una cohorte con LNH indolente (LNHi) y una cohorte con linfoma de células del manto (LCM). La cohorte pivotal LNHi incluyó a pacientes con LF. Los pacientes incluidos en el estudio debían tener una neoplasia de células B maduras CD20+ según la clasificación de la OMS 2016 o clasificación de la OMS 2008 documentada en informe histopatológico representativo con LF 1-3A histológico confirmado en el diagnóstico inicial sin evidencia clínica o patológica de transformación. Todos los pacientes presentaban enfermedad en recaída o refractaria a la última línea de tratamiento previo y habían sido tratados previamente con al menos 2 líneas de tratamiento antineoplásico sistémico, incluido al menos 1 tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20 y un agente alquilante o lenalidomida. El estudio excluyó a los pacientes con afectación del sistema nervioso central (SNC) por el linfoma, tratamiento previo con TPH alogénico o trasplante de órgano sólido, enfermedades infecciosas activas en curso, cualquier paciente con la inmunidad de células T deteriorada, un aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min, alanina aminotransferasa >3 veces el límite superior de la normalidad y fracción de eyección cardiaca inferior al 45 %. La eficacia se evaluó en 128 pacientes que habían recibido epcoritamab por vía subcutánea (SC) en ciclos de 4 semanas, es decir, 28 días. La monoterapia con epcoritamab se administró a la pauta posológica escalonada recomendada en 2 fases de la manera siguiente:

- Ciclo 1: epcoritamab 0,16 mg el Día 1, 0,8 mg el Día 8, 48 mg el Día 15 y el Día 22
- Ciclos 2-3: epcoritamab 48 mg los Días 1, 8, 15 y 22
- Ciclos 4-9: epcoritamab 48 mg los Días 1 y 15
- Ciclos 10 y subsiguientes: epcoritamab 48 mg el Día 1

Los pacientes continuaron recibiendo epcoritamab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La mediana del número de ciclos iniciados fue de 8 y el 60 % recibió 6 ciclos.

Las características demográficas y basales se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10 Características demográficas y basales de los pacientes con LF en el estudio GCT3013-01

Características	(N = 128)
Edad	
Mediana, años (mín., máx.)	65 (39; 84)
<65 años, n (%)	61 (48)
65 a <75 años, n (%)	50 (39)
≥75 años, n (%)	17 (13)
Hombres, n (%)	79 (62)
Raza, n (%)	
Blanca	77 (60)
Asiática	7 (6)
Otras	2 (1,6)
No notificada	42 (33)
Estado funcional del ECOG; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Número de líneas previas de tratamiento, n (%)	
Mediana (mín., máx.)	3 (2; 9)
2	47 (37)

Características	(N = 128)
3	41 (32)
≥4	40 (31)
Clasificación de Ann Arbor; (%)	
Estadio III/IV	109 (85)
Índice FLIPI basal, n (%)	
2	31 (24)
3-5	78 (61)
Enfermedad voluminosa, n (%)	33 (26)
Tratamiento previo; n (%)	
Trasplante autólogo de células madre	24 (19)
Terapia con células T receptoras de antígeno quimérico (CAR)	6 (5)
Tratamiento con rituximab más lenalidomida	27 (21)
Inhibidor de PI3K	29 (23)
Progresión de la enfermedad en los 24 meses siguientes al primer tratamiento sistémico	67 (52)
Refractaria a:	
≥2 líneas previas consecutivas de tratamiento contra el linfoma	70 (55)
La última línea de tratamiento antineoplásico sistémico	88 (69)
Un tratamiento anti-CD20 anterior	101 (79)
Tanto el anticuerpo monoclonal anti-CD20 como el tratamiento con alquilantes	90 (70)

La eficacia se estableció en función de la tasa de respuesta global (TRG) determinada por los criterios de Lugano (2014) y evaluada por el Comité de Revisión Independiente (CRI). La mediana de seguimiento de la duración de la respuesta fue de 16,2 meses. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11 Resultados de eficacia del estudio GCT3013-01 en pacientes con LF

Variable^a Evaluación del CRI	Epcoritamab (N = 128)
TRG ^b , n (%)	106 (83)
(IC 95 %)	(75,1; 88,9)
RC ^b , n (%)	81 (63)
(IC 95 %)	(54,3; 71,6)
RP ^b , n (%)	25 (20)
(IC 95 %)	(13,1; 27,5)
DdR ^b	
Mediana (IC 95 %), meses	21,4 (13,7; NR)
DdRC ^b	
Mediana (IC 95 %), meses	NR (21,4; NR)
Estimación a los 12 meses, % (IC 95 %)	78,6 (67,3; 86,4)
ThR, mediana (intervalo), meses	1,4 (1; 3)
IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; DdR = duración de respuesta; DdRC = duración de respuesta completa; CRI = comité de revisión independiente; TRG = tasa de respuesta global; ThR = tiempo hasta respuesta ^a Determinada por los criterios de Lugano (2014), según la evaluación del Comité de Revisión Independiente (CRI). ^b Incluidos los pacientes con PE inicial según Lugano o RI según LYRIC que más tarde alcanzaron RP/RC.	

La mediana de tiempo hasta RC fue de 1,5 meses (intervalo: 1,2 a 11,1 meses).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con epcoritamab en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de neoplasias de células B maduras, según la decisión sobre el Plan de Investigación Pediátrico (PIP), para la indicación autorizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la población tras la administración subcutánea de epcoritamab se ha descrito mediante un modelo bicompartimental con absorción subcutánea de primer orden y eliminación del fármaco mediada por la diana. Se observó y caracterizó una variabilidad farmacocinética de moderada a alta para epcoritamab, que se refleja en una variabilidad interindividual (VII) con un rango entre el 25,7% y el 137,5% del coeficiente de variación (CV) para los parámetros farmacocinéticos de epcoritamab.

En pacientes con LBCG del estudio GCT3013-01, sobre la base de exposiciones estimadas de manera individual mediante el modelado farmacocinético de la población, siguiendo la dosis SC de la pauta posológica escalonada recomendada en 2 fases de epcoritamab de 48 mg, la media geométrica (% CV) $C_{\text{máx}}$ de epcoritamab es de 10,8 $\mu\text{g/ml}$ (41,7%) y $\text{AUC}_{0-7\text{d}}$ es de 68,9 $\text{día} \cdot \mu\text{g/ml}$ (45,1%) al final del periodo de dosificación semanal. El valor de $C_{\text{mín}}$ en la Semana 12 es 8,4 (53,3%) $\mu\text{g/ml}$. La media geométrica (% CV) $C_{\text{máx}}$ de epcoritamab es 7,52 $\mu\text{g/ml}$ (41,1%) y $\text{AUC}_{0-14\text{d}}$ es 82,6 $\text{día} \cdot \mu\text{g/ml}$ (49,3%) al final de la pauta cada dos semanas. El valor de $C_{\text{mín}}$ para la pauta cada dos semanas es 4,1 (73,9%) $\mu\text{g/ml}$. La media geométrica (% CV) $C_{\text{máx}}$ de epcoritamab es 4,76 $\mu\text{g/ml}$ (51,6%) y $\text{AUC}_{0-28\text{d}}$ es 74,3 $\text{día} \cdot \mu\text{g/ml}$ (69,5%) en estado estacionario durante la pauta cada cuatro semanas. El valor de $C_{\text{mín}}$ para la pauta cada 4 semanas es 1,2 (130%) $\mu\text{g/ml}$.

Los parámetros de exposición de epcoritamab en pacientes con LF fueron consistentes con los parámetros de exposición observados en los pacientes con LBCG. Las exposiciones a epcoritamab son similares entre los sujetos con LF que recibieron la pauta posológica escalonada en 3 fases y la pauta posológica escalonada en 2 fases, excepto por las concentraciones mínimas transitoriamente más bajas, como era de esperar, en el Día 15 del Ciclo 1 después de la segunda dosis intermedia (3 mg) a la pauta posológica escalonada en 3 fases en comparación con la primera dosis completa de 48 mg a la pauta posológica escalonada en 2 fases.

Absorción

Los picos de concentración se produjeron alrededor de los 3-4 días ($T_{\text{máx}}$) en pacientes con LBCG recibiendo la dosis completa de 48 mg.

Distribución

La media geométrica (% CV) del volumen central de distribución es 8,27 l (27,5%) y el volumen aparente de distribución en estado estacionario es 25,6 l (81,8%) según el modelado PK de la población.

Biotransformación

La ruta metabólica de epcoritamab no se ha estudiado directamente. Como otros agentes terapéuticos proteicos, se prevé que epcoritamab se degrade en péptidos pequeños y aminoácidos a través de rutas catabólicas.

Eliminación

Se prevé que epcoritamab experimente aclaramiento mediado por la diana saturable. La media geométrica (% CV) del aclaramiento (l/día) es 0,441 (27,8 %). La semivida de epcoritamab depende de la concentración. La media geométrica de la semivida derivada de modelo PK de la dosis completa de epcoritamab (48 mg) con un rango entre 22 y 25 días en función de la frecuencia de administración.

Poblaciones especiales

No se han observado efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de epcoritamab (AUC del Ciclo 1 dentro de aproximadamente el 36%) en función de la edad (20 a 89 años), sexo, raza o grupo étnico (blancos, asiáticos y otros), insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina $CL_{Cr} \geq 30$ ml/min a $CL_{Cr} < 90$ ml/min) e insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN o bilirrubina total de 1 a 1,5 veces LSN y cualquier AST) después de tener en cuenta las diferencias en peso corporal. No se ha estudiado a ningún paciente con enfermedad renal en fase terminal ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina total $>$ 3 veces LSN y cualquier AST). Los datos con insuficiencia hepática moderado son muy limitados (bilirrubina total $>$ 1,5 a 3 veces LSN y cualquier AST, N = 1). En consecuencia, se desconoce la farmacocinética de epcoritamab en estas poblaciones.

Como otras proteínas terapéuticas, el peso corporal (39 a 172 kg) tiene un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de epcoritamab. Sobre la base del análisis de exposición-respuesta y los datos clínicos, considerando las exposiciones en pacientes con bajo peso corporal (p. ej., 46 kg) o alto peso corporal (p. ej., 105 kg) y entre categorías de peso corporal (< 65 kg, 65 – < 85 , ≥ 85), el efecto sobre la exposición no tiene relevancia clínica.

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de epcoritamab en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Farmacología y/o toxicología animal

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva o del desarrollo en animales con epcoritamab. Se han observado efectos consistentes en general con el mecanismo de acción farmacológico de epcoritamab en monos *Cynomolgus*. Estos resultados incluyeron signos clínicos adversos relacionados con la dosis (incluyendo vómitos, actividad disminuida y mortalidad a dosis altas) y liberación de citoquinas, alteraciones hematológicas reversibles, depleción reversible de linfocitos B en sangre periférica y disminución reversible de la celularidad linfocítica en tejidos linfoides secundarios.

Mutagenicidad

No se han realizado estudios de mutagenicidad con epcoritamab.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con epcoritamab.

Deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad animal con epcoritamab; no obstante, en un estudio de toxicidad general intravenosa de 5 semanas de duración en monos *Cynomolgus* machos y hembras, epcoritamab no causó cambios toxicológicos en los órganos reproductores con dosis de hasta 1 mg/kg/semana. Las exposiciones AUC (promediadas en el tiempo a lo largo de 7 días) con la dosis alta en monos *Cynomolgus* fueron similares a las de los pacientes (AUC_{0-7d}) que recibieron la dosis recomendada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Trihidrato de acetato de sodio
Ácido acético
Sorbitol (E420)
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos ni con diluyentes, excepto los que se enumeran en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años.

Epcoritamab diluido o preparado

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas entre 2 °C y 8 °C, incluidas hasta 12 horas a temperatura ambiente (20-25 °C).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deben superar las 24 horas a entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas y validadas.

Minimice la exposición a la luz natural. Permita que la solución de epcoritamab se equilibre con la temperatura ambiente antes de la administración. Deseche la solución de epcoritamab que no se haya usado después del tiempo de conservación admitido.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución/primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I con tapón de goma de bromobutilo revestido con fluoropolímero en el sitio de contacto y sello de aluminio con cápsula de cierre a presión de plástico azul claro, que contiene 4 mg por 0,8 ml de solución inyectable.

Cada caja contiene 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de epcoritamab

Esta sección se debe leer atentamente en su totalidad antes de preparar epcoritamab. Es necesario **diluir algunas dosis** (la dosis de preparación (0,16 mg) y la dosis intermedia (0,8 mg)) de epcoritamab antes de su administración. Epcoritamab se puede diluir utilizando dos métodos distintos que son el método del vial o el método de la jeringa.

Se deben seguir todas las instrucciones que se proporcionan a continuación, ya que una preparación inadecuada puede dar como resultado una dosis incorrecta.

Epcoritamab debe ser preparado y administrado por un profesional sanitario como una inyección subcutánea.

Cada vial de epcoritamab es para un solo uso únicamente.

Cada vial contiene un sobrellenado que permite la extracción de la cantidad indicada.

La administración de epcoritamab tiene lugar a lo largo de ciclos de 28 días, de acuerdo con la pauta de administración de la sección 4.2.

Epcoritamab se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas y cambios de color antes de su administración. La solución inyectable debe ser una solución incolora a ligeramente amarilla. No utilizar si la solución presenta cambios de color, está turbia o contiene partículas extrañas.

Epcoritamab se debe preparar utilizando una técnica aséptica. No es necesario filtrar la solución diluida.

Preparación de la dilución de epcoritamab con el método del vial estéril vacío

Instrucciones de preparación de la dosis de preparación de 0,16 mg - se requieren 2 diluciones - método del vial estéril vacío

Utilice una jeringa, un vial y una aguja del tamaño adecuado para cada paso de transferencia.

1)	Preparar el vial de epcoritamab <ol style="list-style-type: none">Saque un vial de 4 mg/0,8 ml de epcoritamab con la cápsula de cierre azul claro de la nevera.Deje que el vial alcance la temperatura ambiente durante no más de 1 hora.Agite suavemente el vial de epcoritamab. NO agite en un vórtice ni agite vigorosamente el vial.
2)	Realizar la primera dilución <ol style="list-style-type: none">Etiquete un vial vacío del tamaño adecuado como “dilución A”.Transfiera 0,8 ml de epcoritamab al vial de dilución A.Transfiera 4,2 ml de solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) al vial de dilución A. La solución diluida inicial contiene 0,8 mg/ml de epcoritamab.Agite suavemente el vial de dilución A durante 30-45 segundos.
3)	Realizar la segunda dilución <ol style="list-style-type: none">Etiquete un vial vacío del tamaño adecuado como “dilución B”.Transfiera 2 ml de solución del vial de dilución A al vial de dilución B. El vial de dilución A ya no es necesario y se debe desechar.

c)	Transfiera 8 ml de solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) al vial de dilución B para obtener una concentración final de 0,16 mg/ml.
d)	Agite suavemente el vial de dilución B durante 30-45 segundos.
4)	Extraer la dosis Extraiga 1 ml de epcoritamab diluido del vial de dilución B con una jeringa. El vial de dilución B ya no es necesario y se debe desechar.
5)	Etiquetar la jeringa Etiquete la jeringa con el nombre del producto, la concentración de dosis (0,16 mg), la fecha y la hora del día. Para la conservación de epcoritamab diluido, ver sección 6.3.
6)	Deseche el vial y la parte de epcoritamab que no se haya utilizado de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones de preparación de la dosis intermedia de 0,8 mg - se requiere 1 dilución - método del vial estéril vacío

Utilice una jeringa, un vial y una aguja del tamaño adecuado para cada paso de transferencia.

1)	Preparar el vial de epcoritamab a) Saque un vial de 4 mg/0,8 ml de epcoritamab con la cápsula de cierre azul claro de la nevera. b) Deje que el vial alcance la temperatura ambiente durante no más de 1 hora. c) Agite suavemente el vial de epcoritamab. NO agite en vórtice ni agite vigorosamente el vial.
2)	Realizar la dilución a) Etiquete un vial vacío del tamaño adecuado como “dilución A” . b) Transfiera 0,8 ml de epcoritamab al vial de dilución A . c) Transfiera 4,2 ml de solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) al vial de dilución A para obtener una concentración final de 0,8 mg/ml. d) Agite suavemente el vial de dilución A durante 30-45 segundos.
3)	Extraer la dosis Extraiga 1 ml de epcoritamab diluido del vial de dilución A con una jeringa. El vial de dilución A ya no es necesario y se debe desechar.
4)	Etiquetar la jeringa Etiquete la jeringa con el nombre del producto, la concentración de dosis (0,8 mg), la fecha y la hora del día. Para la conservación de epcoritamab diluido, ver sección 6.3.
5)	Deseche el vial y la parte de epcoritamab que no se haya utilizado de acuerdo con la normativa local.

Preparación de la dilución de epcoritamab con el método de la jeringa estéril

Instrucciones de preparación de la dosis de preparación de 0,16 mg - se requieren 2 diluciones - método de la jeringa estéril

Utilice una jeringa y una aguja del tamaño adecuado para cada paso de transferencia.

1.	Preparar el vial de epcoritamab a. Saque un vial de 4 mg/0,8 ml de epcoritamab con la cápsula de cierre azul claro de la nevera. b. Deje que el vial alcance la temperatura ambiente durante no más de 1 hora. c. Agite suavemente el vial de epcoritamab. NO agite en vórtice ni agite vigorosamente el vial.
2.	Realizar la primera dilución

<ol style="list-style-type: none"> a. Etiquete una jeringa del tamaño adecuado como “dilución A”. b. Extraiga 4,2 ml de solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) a la jeringa de dilución A. Incluya aproximadamente 0,2 ml de aire en la jeringa. c. Con una jeringa nueva etiquetada como “jeringa 1”, extraiga 0,8 ml de epcoritamab. d. Conecte las dos jeringas e inyecte los 0,8 ml de epcoritamab en la jeringa de dilución A. La solución diluida inicialmente contiene 0,8 mg/ml de epcoritamab. e. Mezcle suavemente invirtiendo las jeringas conectadas 180 grados 5 veces. f. Desconecte las jeringas y deseche la jeringa 1.
<ol style="list-style-type: none"> 3. Realizar la segunda dilución <ol style="list-style-type: none"> a. Etiquete una jeringa del tamaño adecuado como “dilución B”. b. Extraiga 8 ml de solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) a la jeringa de dilución B. Incluya aproximadamente 0,2 ml de aire en la jeringa. c. Etiquete otra jeringa del tamaño adecuado como “jeringa 2”. d. Conecte la jeringa 2 a la jeringa de dilución A y transfiera 2 ml de la solución a la jeringa 2. La jeringa de dilución A ya no es necesaria y se debe desechar. e. Conecte la jeringa 2 a la jeringa de dilución B e inyecte los 2 ml de la solución en la jeringa de dilución B para obtener una concentración final de 0,16 mg/ml. f. Mezcle suavemente invirtiendo las jeringas conectadas 180 grados 5 veces. g. Desconecte las jeringas y deseche la jeringa 2.
<ol style="list-style-type: none"> 4. Extraer la dosis <p>Conecte y transfiera 1 ml de epcoritamab diluido de la jeringa de dilución B a una nueva jeringa. La jeringa de dilución B ya no es necesaria y se debe desechar.</p>
<ol style="list-style-type: none"> 5. Etiquetar la jeringa <p>Etiquete la jeringa con el nombre del producto, la concentración de dosis (0,16 mg), la fecha y la hora del día.</p>
<ol style="list-style-type: none"> 6. Deseche el vial y la parte de epcoritamab que no se haya utilizado de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones de preparación de la dosis intermedia de 0,8 mg - se requiere 1 dilución - método de la jeringa estéril

Utilice una jeringa y una aguja del tamaño adecuado para cada paso de transferencia.

<ol style="list-style-type: none"> 1. Preparar el vial de epcoritamab <ol style="list-style-type: none"> a. Saque un vial de 4 mg/0,8 ml de epcoritamab con la cápsula de cierre azul claro de la nevera. b. Deje que el vial alcance la temperatura ambiente durante no más de 1 hora. c. Agite suavemente el vial de epcoritamab. <p>NO agite en vórtice ni agite vigorosamente el vial.</p>
<ol style="list-style-type: none"> 2. Realizar la dilución <ol style="list-style-type: none"> a. Etiquete una jeringa del tamaño adecuado como “dilución A”. b. Extraiga 4,2 ml de solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) a la jeringa de dilución A. Incluya aproximadamente 0,2 ml de aire en la jeringa. c. Con una jeringa nueva etiquetada como “jeringa 1”, extraiga 0,8 ml de epcoritamab. d. Conecte las dos jeringas e inyecte los 0,8 ml de epcoritamab en la jeringa de dilución A para obtener una concentración final de 0,8 mg/ml. e. Mezcle suavemente invirtiendo las jeringas conectadas 180 grados 5 veces.

f. Desconecte las jeringas y deseche la jeringa 1 .
3. Extraer la dosis Conecte una nueva jeringa a la jeringa de dilución A y transfiera 1 ml de epcoritamab diluido a la nueva jeringa. La dilución A ya no es necesaria y se debe desechar.
4. Etiquetar la jeringa Etiquete la jeringa con el nombre del producto, la concentración de dosis (0,8 mg), la fecha y la hora del día.
5. Deseche el vial y la parte de epcoritamab que no se haya utilizado de acuerdo con la normativa local.

Preparación de la dosis de 3 mg de epcoritamab

Instrucciones de preparación de la segunda dosis intermedia de 3 mg - No se requiere dilución

Se requiere la dosis de 3 mg de epcoritamab únicamente para pacientes con LF (ver sección 4.2).

1) Preparar el vial de epcoritamab a) Saque un vial de 4 mg/0,8 ml de epcoritamab con la cápsula de cierre azul claro de la nevera. b) Deje que el vial alcance la temperatura ambiente durante no más de 1 hora. c) Agite suavemente el vial de epcoritamab. NO agite en vórtice ni agite vigorosamente el vial.
2) Extraer la dosis Extraiga 0,6 ml de epcoritamab con una jeringa.
3) Etiquetar la jeringa Etiquete la jeringa con el nombre del producto, la concentración de dosis (3 mg), la fecha y la hora del día. Para la conservación de epcoritamab preparado, ver sección 6.3.
4) Deseche el vial y la parte de epcoritamab que no se haya utilizado de acuerdo con la normativa local.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1759/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22/Septiembre/2023

Fecha de la última renovación: 17/Julio/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tepkinly 48 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 0,8 ml contiene 48 mg de epcoritamab a una concentración de 60 mg/ml.

Cada vial contiene un sobrellenado que permite la extracción de la cantidad indicada.

Epcoritamab es un anticuerpo biespecífico de inmunoglobulina humanizada G1 (IgG1) contra los antígenos CD3 y CD20, producido en células de ovario de hámster chino (CHO, de sus siglas en inglés) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial de Tepkinly contiene 21,9 mg de sorbitol y 0,42 mg de polisorbato 80.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

Solución entre incolora y ligeramente amarilla, pH 5,5 y osmolalidad de aproximadamente 211 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tepkinly como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Tepkinly como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

4.2 Posología y forma de administración

Tepkinly solo debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado en el uso de tratamientos contra el cáncer. Se debe disponer de al menos 1 dosis de tocilizumab para su uso en caso de SLC antes de la administración de epcoritamab en el Ciclo 1. Se debe tener acceso a una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas siguientes al uso de la dosis anterior de tocilizumab.

Posología

Premedicación recomendada y pauta posológica

Tepkinly se debe administrar de acuerdo con la siguiente pauta posológica escalonada en ciclos de 28 días descrita en la Tabla 1 para pacientes con linfoma B difuso de células grandes y en la Tabla 2 para pacientes con linfoma folicular.

Tabla 1 Pauta posológica escalonada en 2 fases de Tepkinly para pacientes con linfoma B difuso de células grandes

Pauta posológica	Ciclo de tratamiento	Días	Dosis de epcoritamab (mg) ^a
Semanal	Ciclo 1	1	0,16 mg (dosis escalonada 1)
		8	0,8 mg (dosis escalonada 2)
		15	48 mg (primera dosis completa)
		22	48 mg
Semanal	Ciclos 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Cada dos semanas	Ciclos 4-9	1, 15	48 mg
Cada cuatro semanas	Ciclos 10 +	1	48 mg

^a0,16 mg es una dosis de preparación; 0,8 mg es una dosis intermedia y 48 mg es una dosis completa.

Tabla 2 Pauta posológica escalonada en 3 fases de Tepkinly para pacientes con linfoma folicular

Pauta posológica	Ciclo de tratamiento	Días	Dosis de epcoritamab (mg) ^a
Semanal	Ciclo 1	1	0,16 mg (dosis escalonada 1)
		8	0,8 mg (dosis escalonada 2)
		15	3 mg (dosis escalonada 3)
		22	48 mg (primera dosis completa)
Semanal	Ciclos 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Cada dos semanas	Ciclos 4-9	1, 15	48 mg
Cada cuatro semanas	Ciclos 10 +	1	48 mg

^a0,16 mg es una dosis de preparación; 0,8 mg es una dosis intermedia; 3 mg es una segunda dosis intermedia y 48 mg es una dosis completa.

Tepkinly se debe administrar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En la Tabla 3 se muestra información detallada sobre la premedicación recomendada para el síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

Tabla 3 Premedicación de epcoritamab

Ciclo	Paciente que requiere premedicación	Premedicación	Administración
Ciclo 1	Todos los pacientes	Dexametasona ^b (15 mg por vía oral o intravenosa) o Prednisolona (100 mg por vía oral o intravenosa) o equivalente	<ul style="list-style-type: none">• 30-120 minutos antes de cada administración semanal de epcoritamab• Y durante tres días consecutivos tras cada administración semanal de epcoritamab en el Ciclo 1

Ciclo	Paciente que requiere premedicación	Premedicación	Administración
		<ul style="list-style-type: none"> Difenhidramina (50 mg por vía oral o intravenosa) o equivalente Paracetamol (650 a 1 000 mg por vía oral) 	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minutos antes de cada administración semanal de epcoritamab
Ciclo 2 y posteriores	Pacientes que hayan experimentado SLC de grado 2 o 3 ^{er} SLC con la dosis anterior	Dexametasona ^b (15 mg por vía oral o intravenosa) o Prednisolona (100 mg por vía oral o intravenosa) o equivalente	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minutos antes de la siguiente administración de epcoritamab después de un acontecimiento de SLC de grado 2 o 3^{er} acontecimiento. Y durante los tres días consecutivos tras la siguiente administración de epcoritamab hasta que se administre epcoritamab sin que se produzca ningún acontecimiento de SLC de cualquier grado
^a Después de un acontecimiento de SLC de Grado 4, el paciente interrumpirá permanentemente epcoritamab. ^b Dexametasona es el corticoesteroide de elección para la profilaxis del SLC según el estudio de optimización GCT3013-01.			

Es muy recomendable la profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPI) y las infecciones por virus herpes, en especial durante el uso simultáneo de esteroides.

Tepkinly se debe administrar a pacientes adecuadamente hidratados.

Es muy recomendable que todos los pacientes sigan las siguientes pautas de ingesta de líquidos durante el Ciclo 1, a menos que esté médicamente contraindicado:

- 2-3 L de ingesta de líquidos durante las 24 horas previas a cada administración de epcoritamab
- Suspender la medicación antihipertensiva durante las 24 horas previas a cada administración de epcoritamab.
- Administrar 500 ml de líquidos isotónicos intravenosos (IV) el día de la administración de epcoritamab antes de la administración de la dosis; Y
- Ingerir 2-3 L de líquidos durante las 24 horas siguientes a cada administración de epcoritamab.

Se recomienda administrar hidratación y tratamiento profiláctico con un agente reductor del ácido úrico a los pacientes con riesgo incrementado de síndrome de lisis tumoral clínico (SLTC).

Los pacientes deben ser supervisados para detectar signos y síntomas de SLC y/o del síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS, de sus siglas en inglés) y ser tratados de acuerdo con las guías de práctica clínica actuales tras la administración de epcoritamab. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados al SLC y al ICANS y que acudan inmediatamente al médico en caso de presentar signos o síntomas en cualquier momento (ver sección 4.4).

Los pacientes con LBDCG deben ser hospitalizados durante 24 horas tras la administración de la dosis de 48 mg del Día 15 del Ciclo 1 para supervisar signos y síntomas de SLC y/o ICANS.

Modificaciones de dosis y tratamiento de reacciones adversas

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

Los pacientes tratados con epcoritamab pueden desarrollar SLC. Evalúe y trate otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión. Si hay sospecha de SLC, trate de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 4. A los pacientes que experimenten SLC, se los debe supervisar con más frecuencia durante la siguiente administración de epcoritamab.

Tabla 4 Grados de SLC y guía de manejo

Grado^a	Tratamiento recomendado	Modificación de la dosis de epcoritamab
Grado 1 <ul style="list-style-type: none"> Fiebre (temperatura ≥ 38 °C) 	Proporcionar tratamiento de soporte, como antipiréticos e hidratación intravenosa Se puede iniciar dexametasona ^b En casos de edad avanzada, elevada carga tumoral, células tumorales circulantes, fiebre refractaria a antipiréticos <ul style="list-style-type: none"> Se debe considerar el tratamiento anticitoquinas, tocilizumab^d Para SLC con ICANS concurrente, consultar la Tabla 5	Suspender epcoritamab hasta la resolución del acontecimiento de SLC
Grado 2 <ul style="list-style-type: none"> Fiebre (temperatura ≥ 38 °C) e <ul style="list-style-type: none"> Hipotensión que no requiera vasopresores y/o <ul style="list-style-type: none"> Hipoxia que requiere oxígeno a bajo flujo^e mediante gafas nasales o mascarilla de oxígeno 	Proporcionar tratamiento de soporte, como antipiréticos e hidratación intravenosa Se debe considerar dexametasona ^b Se recomienda el tratamiento anticitoquinas, tocilizumab ^d Si el SLC es refractario a dexametasona y a tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> se deben administrar inmunosupresores alternativos^g y metilprednisolona 1 000 mg/día por vía intravenosa hasta mejoría clínica Para SLC con ICANS concurrente, consultar la Tabla 5	Suspender epcoritamab hasta la resolución del acontecimiento de SLC

Grado^a	Tratamiento recomendado	Modificación de la dosis de epcoritamab
Grado 3 <ul style="list-style-type: none"> Fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e <ul style="list-style-type: none"> Hipotensión que requiera un vasopresor con o sin vasopresina y/o <ul style="list-style-type: none"> Hipoxia que requiera oxígeno a alto flujo^f mediante cánula/gafas nasales, mascarilla facial, mascarilla con reservorio o mascarilla venturi 	Proporcionar tratamiento de soporte, como antipiréticos e hidratación intravenosa Se debe administrar dexametasona ^c Se recomienda tratamiento anticitoquinas, tocilizumab ^d Si el SLC es refractario a dexametasona y a tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> se deben administrar inmunosupresores alternativos^g y metilprednisolona 1 000 mg/día por vía intravenosa hasta mejoría clínica Para SLC con ICANS concurrente, consultar la Tabla 5	Suspender epcoritamab hasta la resolución del acontecimiento de SLC En caso de SLC de Grado 3 que dure más de 72 horas, epcoritamab debe interrumpirse Si más de 2 acontecimientos separados de SLC de Grado 3, incluso si cada acontecimiento se ha resuelto a Grado 2 en 72 horas, epcoritamab debe interrumpirse
Grado 4 <ul style="list-style-type: none"> Fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e <ul style="list-style-type: none"> Hipotensión que requiera ≥ 2 vasopresores (excluyendo vasopresina) y/o <ul style="list-style-type: none"> Hipoxia que requiera ventilación con presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica) 	Proporcionar tratamiento de soporte, como antipiréticos e hidratación intravenosa Se debe administrar dexametasona ^c Se recomienda tratamiento anticitoquinas, tocilizumab ^d Si el SLC es refractario a dexametasona y a tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> se deben administrar inmunosupresores alternativos^g y metilprednisolona 1 000 mg/día por vía intravenosa hasta la mejoría clínica Para SLC con ICANS concurrente, consultar la Tabla 5	Interrumpir permanentemente epcoritamab

^aGrados de SLC según los criterios consensuados de la ASTCT.
^bSe debe administrar dexametasona a 10-20 mg al día (o equivalente).
^cSe debe administrar dexametasona a 10-20 mg por vía intravenosa cada 6 horas.
^dTocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa a lo largo de 1 hora (sin superar 800 mg por dosis). Repetir tocilizumab tras al menos 8 horas si es necesario. Máximo de 2 dosis en un periodo de 24 horas.
^eEl oxígeno a bajo flujo se define como oxígeno administrado a < 6 L/minuto.
^fEl oxígeno a alto flujo se define como oxígeno administrado a ≥ 6 L/minuto.
^gRiegler L et al. (2019).

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

Los pacientes deben ser supervisados para signos y síntomas de ICANS. Otras causas de síntomas neurológicos deben ser descartadas. Si hay sospecha de ICANS, trate de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 5.

Tabla 5 Grados de ICANS y guía de manejo

Grado^a	Tratamiento recomendado	Modificación de la dosis de epcoritamab
Grado 1^b Puntuación ICE ^c 7-9 ^b o, nivel de consciencia disminuido ^b : despierta de manera espontánea	Tratamiento con dexametasona ^d Considerar medicamentos anticonvulsivantes no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta resolución del ICANS Sin SLC concurrente: <ul style="list-style-type: none"> No se recomienda tratamiento anticitoquinas Para ICANS con SLC concurrente: <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento con dexametasona^d Elegir inmunosupresores alternativos^e a tocilizumab, si es posible 	Suspender epcoritamab hasta la resolución del acontecimiento
Grado 2^b Puntuación ICE ^c 3-6 o, nivel de consciencia disminuido ^b : despierta en respuesta a la voz	Tratamiento con dexametasona ^f Considerar medicamentos anticonvulsivantes no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta la resolución del ICANS Sin SLC concurrente: <ul style="list-style-type: none"> No se recomienda tratamiento anticitoquinas Para ICANS con SLC concurrente: <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento con dexametasona^d Elegir inmunosupresores alternativos a tocilizumab, si es posible 	Suspender epcoritamab hasta la resolución del acontecimiento
Grado 3^b Puntuación ICE ^c 0-2 o, nivel de consciencia disminuido ^b : despierta solo en respuesta a un estímulo táctil, o crisis convulsiva ^b , ya sea: <ul style="list-style-type: none"> cualquier crisis convulsiva clínica, focal o generalizada que se resuelva rápidamente, o <ul style="list-style-type: none"> crisis no convulsivas en electroencefalograma (EEG) que se resuelvan con intervención, o presión intracraneal elevada: edema ^b focal/local en neurodiagnóstico por imagen ^c	Tratamiento con dexametasona ^g <ul style="list-style-type: none"> Si no hay respuesta, iniciar metilprednisolona 1 000 mg/día Considerar medicamentos anticonvulsivantes no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta la resolución del ICANS Sin SLC concurrente: <ul style="list-style-type: none"> No se recomienda tratamiento anticitoquinas Para ICANS con SLC concurrente: <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento con dexametasona <ul style="list-style-type: none"> Si no hay respuesta, iniciar metilprednisolona 1 000 mg/día Elegir inmunosupresores alternativos^e a tocilizumab, si es posible 	Interrumpir permanentemente epcoritamab

Grado ^a	Tratamiento recomendado	Modificación de la dosis de epcoritamab
<p>Grado 4^b Puntuación ICE^{c, b} 0</p> <p>o, nivel de consciencia disminuido^b, en cualquiera de los casos siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> no es posible despertar al paciente o se necesitan estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertarlo, o estupor o coma, o <p>crisis convulsiva^b, ya sean:</p> <ul style="list-style-type: none"> convulsión prolongada que amenaza la vida (> 5 minutos), o crisis eléctricas o clínicas repetitivas sin retorno al estado inicial entre una y otra, o <p>hallazgos motores^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> debilidad motriz focal profunda como hemiparesia o paraparesia, o presión intracraneal elevada/edema cerebral^b, con signos/síntomas como: edema cerebral difuso en neurodiagnóstico por imagen, o adopción de posturas de descerebración o decorticación <p>o</p> <ul style="list-style-type: none"> parálisis del par craneal VI o papiledema o triada de Cushing 	<p>Tratamiento con dexametasona^g</p> <ul style="list-style-type: none"> Si no hay respuesta, iniciar metilprednisolona 1 000 mg/día <p>Considerar medicamentos anticonvulsivantes no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta la resolución del ICANS</p> <p>Sin SLC concurrente:</p> <ul style="list-style-type: none"> No se recomienda tratamiento anticitoquinas <p>Para ICANS con SLC concurrente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento con dexametasona <ul style="list-style-type: none"> Si no hay respuesta, iniciar metilprednisolona 1 000 mg/día Elegir inmunosupresores alternativos^e a tocilizumab, si es posible 	<p>Interrumpir permanentemente epcoritamab</p>

^aGrados de ICANS según la gradación consensuada de ICANS de la ASTCT.

^bEl grado de ICANS viene determinado por el acontecimiento más grave (puntuación ICE, nivel de consciencia, crisis, hallazgos motores, PIC elevada/edema cerebral) no atribuible a ninguna otra causa.

^cSi es posible despertar al paciente y es capaz de realizar la evaluación de encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (ICE), evaluar: orientación (orientado para año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos); nombres (nombrar 3 objetos, p. ej., apuntar a reloj, bolígrafo, botón = 3 puntos); seguir instrucciones (p. ej., “muéstreme 2 dedos” o “cierre los ojos y saque la lengua” = 1 punto); escritura (capacidad para escribir una frase estándar = 1 punto); y atención (contar hacia atrás desde 100 de diez en diez = 1 punto). Si no es posible despertar al paciente y no es capaz de realizar la evaluación ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos.

^dSe debe administrar dexametasona a 10 mg intravenosa cada 12 horas.

^eRiegler L et al. (2019).

^fSe debe administrar dexametasona a 10-20 mg intravenosa cada 12 horas.

^gSe debe administrar dexametasona a 10-20 mg intravenosa cada 6 horas.

Tabla 6 Modificaciones de dosis recomendadas para otras reacciones adversas

Reacción Adversa	Gravedad ¹	Acción
Infecciones (ver sección 4.4)	Grados 1-4	<ul style="list-style-type: none"> Suspender epcoritamab en pacientes con infección activa hasta que la infección se resuelva Para Grado 4, considerar interrumpir permanentemente epcoritamab
Neutropenia o neutropenia febril (ver sección 4.8)	Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> Suspender epcoritamab hasta recuento absoluto de neutrófilos de $0,5 \times 10^9/L$ o superior
Trombocitopenia (ver sección 4.8)	Recuento plaquetario inferior a $50 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> Suspender epcoritamab hasta recuento plaquetario de $50 \times 10^9/L$ o superior
Otras reacciones adversas (ver sección 4.8)	Grado 3 o superior	<ul style="list-style-type: none"> Suspender epcoritamab hasta resolución a Grado 1 o estado basal
¹ Basado en terminología del National Cancer Institute Common Criterios para Reacciones Adversas (NCI CTCAE), Version 5.0.		

Dosis omitida o retrasada

Linfoma B difuso de células grandes

Se requiere una repetición del ciclo de preparación (idéntico al Ciclo 1 con profilaxis de SLC estándar):

- Si transcurren más de 8 días entre la dosis de preparación (0,16 mg) y la dosis intermedia (0,8 mg), o
- Si transcurren más de 14 días entre la dosis intermedia (0,8 mg) y la primera dosis completa (48 mg) o
- Si transcurren más de 6 semanas entre dosis completas (48 mg)

Después de la repetición del ciclo de preparación, el paciente debe reanudar el tratamiento en el Día 1 del siguiente ciclo de tratamiento planificado (posterior al ciclo durante el que se retrasó la dosis).

Linfoma folicular

Se requiere una repetición del ciclo de preparación (idéntico al Ciclo 1 con profilaxis de SLC estándar):

- Si transcurren más de 8 días entre la dosis de preparación (0,16 mg) y la dosis intermedia (0,8 mg) o
- Si transcurren más de 8 días entre la dosis intermedia (0,8 mg) y la segunda dosis intermedia (3 mg) o
- Si transcurren más de 14 días entre la segunda dosis intermedia (3 mg) y la primera dosis completa (48 mg) o
- Si transcurren más de 6 semanas entre cualquiera de dos dosis completas (48 mg)

Después de la repetición del ciclo de preparación, el paciente debe reanudar el tratamiento en el Día 1 del siguiente ciclo de tratamiento planificado (posterior al ciclo durante el que se retrasó la dosis).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No se ha estudiado epcoritamab en pacientes con insuficiencia renal de grave a enfermedad renal en fase

terminal. No existe una dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal de grave a enfermedad renal en fase terminal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha estudiado epcoritamab en pacientes con insuficiencia hepática grave (definido como bilirrubina total >3 veces LSN y cualquier AST) y los datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada (definido como bilirrubina total > 1,5 a 3 veces LSN y cualquier AST) son limitados. No existe una dosis recomendada para pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 5.2).

Personas de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años de edad (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Tepkinly en niños de menos de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Tepkinly se administra por vía subcutánea. Se debe administrar mediante inyección subcutánea únicamente, preferiblemente en la parte inferior del abdomen o en el muslo. Se recomienda especialmente cambiar el punto de inyección del lado izquierdo al derecho o viceversa durante la pauta de administración semanal (esto es, Ciclos 1-3).

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

Se produjo SLC, que puede ser una amenaza para la vida o mortal, en pacientes que recibieron epcoritamab. Los signos y síntomas más frecuentes de SLC incluyen pirexia, hipotensión e hipoxia. Otros signos y síntomas del SLC en más de dos pacientes incluyen escalofríos, taquicardia, cefalea y disnea.

La mayoría de los acontecimientos de SLC ocurrieron en el Ciclo 1 y se asociaron a la primera dosis completa de epcoritamab. Administre corticoesteroides profilácticos para mitigar el riesgo de SLC (ver sección 4.2).

Los pacientes deben ser supervisados para detectar signos y síntomas de SLC tras la administración de epcoritamab.

Ante los primeros signos o síntomas de SLC, se debe instaurar un tratamiento de soporte con tocilizumab y/o corticoesteroides, según proceda (ver sección 4.2, Tabla 4). Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados al SLC e indicarles que se pongan en contacto con su

profesional sanitario y acudan inmediatamente al médico en caso de presentar signos o síntomas en cualquier momento. El manejo del SLC puede requerir el retraso temporal o la interrupción de epcoritamab en función de la gravedad del SLC (ver sección 4.2).

Los pacientes con LBDCG deben ser hospitalizados durante 24 horas tras la administración de la dosis de 48 mg del Día 15 del Ciclo 1 para supervisar signos y síntomas de SLC.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)

Se han notificado casos de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), incluidos casos mortales, en pacientes tratados con epcoritamab. La HLH es un síndrome potencialmente mortal que se caracteriza por fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, hepatomegalia y/o esplenomegalia y citopenias. Se debe considerar la HLH cuando la presentación de un SLC sea atípico o prolongado. Se debe supervisar a los pacientes para detectar los signos y síntomas clínicos de la HLH. En caso de sospecha de HLH, se debe interrumpir el tratamiento con epcoritamab para realizar un diagnóstico e iniciar el tratamiento de la HLH.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

Se ha producido ICANS, incluidos acontecimientos mortales, en pacientes que han recibido epcoritamab. El ICANS puede manifestarse como afasia, nivel alterado de la consciencia, deterioro de habilidades cognitivas, debilidad motora, crisis y edema cerebral.

La mayoría de los casos de ICANS ocurrieron en el Ciclo 1 del tratamiento con epcoritamab. Sin embargo, algunos se produjeron con inicio retrasado.

Los pacientes deben ser supervisados para detectar signos y síntomas de ICANS tras la administración de epcoritamab.

Ante los primeros signos o síntomas de ICANS, se debe instaurar un tratamiento con corticoesteroides y medicamentos anticonvulsivantes no sedantes, según proceda (ver sección 4.2, Tabla 5). Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas del ICANS y sobre la posibilidad de que el inicio de estos acontecimientos se retrase. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional sanitario y acudan inmediatamente al médico en caso de presentar signos o síntomas en cualquier momento. Epcoritamab se debe retrasar o interrumpir según las recomendaciones (ver sección 4.2).

Los pacientes con LBDCG deben ser hospitalizados durante 24 horas tras la administración de la dosis de 48 mg del Día 15 del Ciclo 1 para supervisar signos y síntomas de ICANS.

Infecciones graves

El tratamiento con epcoritamab puede provocar un riesgo incrementado de infecciones. En estudios clínicos, se observaron infecciones graves o mortales en pacientes tratados con epcoritamab (ver sección 4.8).

Debe evitarse la administración de epcoritamab en pacientes con infecciones sistémicas activas clínicamente significativas.

Según sea apropiado, deben administrarse antimicrobianos profilácticos antes y durante el tratamiento con epcoritamab (ver sección 4.2). Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección, antes y después de la administración de epcoritamab, y tratar de la manera adecuada. En caso de neutropenia febril, se debe evaluar si los pacientes presentan infección y tratarlos con antibióticos, líquidos y otros tratamientos de soporte, de acuerdo con las directrices locales.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluidos acontecimientos mortales, en pacientes tratados con epcoritamab que también habían recibido tratamiento previo con otros medicamentos inmunosupresores. Si durante el tratamiento con epcoritamab aparecen síntomas

neurrológicos sugestivos de LMP, se debe suspender el tratamiento con epcoritamab e iniciar las medidas diagnósticas adecuadas.

Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)

Se ha notificado SLT en pacientes que reciben epcoritamab (ver sección 4.8). Se recomienda que los pacientes con un mayor riesgo de SLT reciban hidratación y tratamiento profiláctico con un medicamento reductor del ácido úrico. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos o síntomas de SLT, especialmente a los pacientes con una carga tumoral elevada o tumores que proliferan rápidamente, y a los pacientes con función renal reducida. Se debe controlar la bioquímica sanguínea de los pacientes y las anomalías deben tratarse con prontitud.

Brote tumoral

Se han notificado casos de brote tumoral en pacientes tratados con epcoritamab (ver sección 4.8). Las manifestaciones podrían incluir dolor localizado e hinchazón. Consistente con el mecanismo de acción de epcoritamab, el brote tumoral es probablemente debido al influjo de las células T en las zonas del tumor tras la administración de epcoritamab.

No hay factores de riesgo específicos para el brote tumoral que hayan sido identificados; sin embargo, existe un mayor riesgo de compromiso y morbilidad debido al efecto de masa secundario al brote tumoral en pacientes con tumores voluminosos ubicados muy cerca de las vías respiratorias y/o de un órgano vital. Los pacientes tratados con epcoritamab deben ser vigilados y evaluados por brote tumoral en zonas anatómicas críticas.

Enfermedad negativa para CD20

Los datos disponibles sobre pacientes con LBDCG negativo para CD20 y pacientes con LF negativo para CD20 tratados con epcoritamab son limitados y es posible que los pacientes con LBDCG negativo para CD20 y los pacientes con LF negativo para CD20 obtengan un menor beneficio comparado con los pacientes con LDCBG positivo para CD20 con epcoritamab y los pacientes con LF positivo para CD20, respectivamente. Los posibles riesgos y beneficios asociados con el tratamiento de pacientes con LBDCG y FL negativo para CD20 con epcoritamab deben ser considerados.

Tarjeta para pacientes

El médico debe informar al paciente sobre el riesgo de SLC e ICANS y cualquier signo y síntoma de SLC e ICANS. Los pacientes deben ser instruidos para buscar atención médica inmediata si experimentan signos y síntomas de SLC y/o ICANS. Los pacientes deben ser provistos con una tarjeta para pacientes y deben ser instruidos para llevarla consigo en todo momento. Esta tarjeta describe síntomas de SLC e ICANS que, si son experimentados, debe indicar al paciente que busque atención médica inmediata.

Inmunización

No se deben administrar vacunas vivas y/o atenuadas simultáneamente con epcoritamab. No se han realizado estudios en pacientes que recibieron recientemente vacunas vivas.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene 21,9 mg de sorbitol por vial, equivalentes a 27,33 mg/ml.

Este medicamento contiene 0,42 mg de polisorbato 80 en cada vial, equivalente a 0,4 mg/ml. El polisorbato 80 puede causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La elevación transitoria de ciertas citoquinas proinflamatorias debida a epcoritamab puede suprimir la actividad de la enzima CYP450. Al iniciar el tratamiento con epcoritamab en pacientes tratados con sustratos de CYP450 con una ventana terapéutica estrecha, se debe considerar una supervisión terapéutica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con epcoritamab y hasta al menos 4 meses tras la última dosis. Antes de iniciar el tratamiento con epcoritamab, se debe comprobar si las mujeres en edad fértil están embarazadas.

Embarazo

De acuerdo con su mecanismo de acción, epcoritamab puede provocar daño fetal, incluyendo linfocitopenia de células B y alteraciones en la respuesta inmunitaria normal si se administra a mujeres embarazadas. No hay datos sobre el uso de epcoritamab en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción en animales con epcoritamab. Los anticuerpos IgG1, como epcoritamab, pueden atravesar la placenta resultando en exposición fetal. Avise a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

No se recomienda utilizar epcoritamab durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si epcoritamab se excreta en la leche humana ni sus efectos sobre la producción de leche. Dado que se sabe que las IgGs están presentes en la leche, puede producirse exposición neonatal a epcoritamab a través de transferencia por lactancia. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con epcoritamab y hasta al menos 4 meses tras la última dosis.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con epcoritamab (ver sección 5.3). Se desconoce el efecto de epcoritamab sobre la fertilidad de hombres y mujeres.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de epcoritamab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Debido a la posibilidad de ICANS, los pacientes que reciben epcoritamab están en riesgo de sufrir alteraciones en el nivel de consciencia (ver sección 4.4). Se debe aconsejar a los pacientes que actúen con precaución (o evitar, si presentan síntomas) al conducir, montar en bicicleta o usar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de epcoritamab fue evaluada en el estudio GCT3013-01 no aleatorizado de un solo grupo en 382 pacientes con linfoma B de células grandes (N = 167), linfoma folicular (N = 129) y linfoma folicular (pauta posológica escalonada en 3 fases, N = 86) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico y se incluyeron todos los pacientes reclutados con la dosis de 48 mg y que recibieron al menos una dosis de epcoritamab. Las siguientes reacciones adversas se

han reportado con epcoritamab durante los estudios clínicos y la experiencia posterior a la comercialización.

La mediana de la duración de la exposición a epcoritamab fue 4,9 meses (intervalo: <1 a 30 meses).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron SLC, reacciones en la zona de inyección, cansancio, infección vírica, neutropenia, dolor musculoesquelético, pirexia y diarrea.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 50% de los pacientes. La reacción adversa grave más frecuente (≥ 10 %) fue el síndrome de liberación de citoquinas (34 %). Catorce pacientes (3,7 %) experimentaron una reacción adversa mortal (neumonía en 9 pacientes (2,4 %), infección vírica en 4 pacientes (1,0 %) e ICANS en 1 paciente (0,3 %)).

Se produjeron reacciones adversas que llevaron a la interrupción del tratamiento en el 6,8 % de los pacientes. La interrupción del tratamiento con epcoritamab debido a neumonía ocurrió en 14 pacientes (3,7%), infección vírica en 8 pacientes (2,1%), cansancio en 2 pacientes (0,5 %) y se produjo SLC, ICANS, o diarrea en 1 paciente (0,3 %) cada una.

Se produjeron retrasos de dosis debidos a reacciones adversas en el 42 % de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron retrasos de dosis (≥ 3 %) fueron infecciones víricas (176%), SLC (11 %), neutropenia (5,2%), neumonía (4,7 %), infección del tracto respiratorio superior (4,2%) y pirexia (3,7%) .

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de los estudios clínicos para epcoritamab (Tabla 7) están enumeradas por la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); y muy raras ($< 1/10\,000$).

Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 7 Reacciones adversas notificadas en pacientes con LCBG o LF en recaída o refractario tratados con epcoritamab

Clasificación por órganos y sistemas/término preferente o reacción adversa	Todos los grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones		
Infección vírica ^a	Muy frecuente	Frecuente
Neumonía ^b	Muy frecuente	Frecuente
Infección del tracto respiratorio superior ^c	Muy frecuente	Frecuente
Infección fúngica ^d	Frecuente	
Sepsis ^e	Frecuente	Frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Brote tumoral	Frecuente	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia ^f	Muy frecuente	Muy frecuente
Anemia ^g	Muy frecuente	Frecuente
Trombocitopenia ^h	Muy frecuente	Frecuente
Linfocitopenia ⁱ	Muy frecuente	Frecuente
Neutropenia febril	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico		

Clasificación por órganos y sistemas/término preferente o reacción adversa	Todos los grados	Grado 3-4
Síndrome de liberación de citoquinas ^j	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	Muy frecuente	Poco frecuente
Hipopotasemia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Hipomagnesemia	Frecuente	Poco frecuente
Síndrome de lisis tumoral ^k	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Poco frecuente
Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras ^j	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos cardíacos		
Arritmias cardíacas ^l	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Derrame pleural	Frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	Muy frecuente	Frecuente
Dolor abdominal ^m	Muy frecuente	Poco frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Frecuente
Vómitos	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ⁿ	Muy frecuente	
Prurito	Frecuente	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético ^o	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Reacciones en la zona de inyección ^p	Muy frecuente	
Cansancio ^q	Muy frecuente	Frecuente
Pirexia ^r	Muy frecuente	Frecuente
Edema	Muy frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina-transaminasa incrementada	Frecuente	Frecuente
Aspartato-transaminasa incrementada	Frecuente	Frecuente
Creatinina sérica incrementada	Frecuente	
Niveles de sodio disminuidos ^t	Frecuente	Poco frecuente
Fosfatasa alcalina incrementada	Frecuente	

Grados de las reacciones adversas según NCI CTCAE versión 5.0.

^aLa infección vírica incluye, COVID-19, coriorretinitis por citomegalovirus, colitis por citomegalovirus, infección por citomegalovirus, reactivación de infección por citomegalovirus, gastroenteritis vírica, herpes simple, reactivación del herpes simple, infección por el virus del herpes, herpes zóster, herpes oral, síndrome posCOVID-19 agudo e infección por varicela zóster.

^bNeumonía incluye neumonía por COVID-19 y neumonía.

^cInfección del tracto respiratorio superior incluye laringitis, faringitis, infección por el virus respiratorio sincitial, rinitis, infección por rinovirus e infección del tracto respiratorio superior.

^dInfección fúngica incluye infección por cándida, candidiasis esofágica, candidiasis oral y candidiasis orofaríngea.

^eSepsis incluye bacteremia, sepsis y shock séptico.

^fNeutropenia incluye neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido.

^gAnemia incluye anemia y ferritina sérica disminuida.

^hTrombocitopenia incluye recuento plaquetario disminuido y trombocitopenia.

ⁱLinfocitopenia incluye recuento linfocítico disminuido y linfocitopenia

^jAcontecimientos clasificados según los criterios de consenso de la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).

^kEl síndrome clínico de lisis tumoral se clasificó según Cairo-Bishop.

^lArritmias cardíacas incluye bradicardia, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular y taquicardia.

^mDolor abdominal incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

ⁿErupción incluye erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular y erupción vesicular.

^oDolor musculoesquelético incluye dolor de espalda, dolor de huesos, dolor en el costado, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en el cuello, dolor en el pecho no cardíaco, dolor, dolor en las extremidades y dolor espinal.

^pReacciones en la zona de inyección incluye hematoma en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, hipertrofia en la zona de inyección, inflamación en la zona de inyección, masa en la zona de inyección, nódulo en la zona de inyección, edema en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, erupción en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección, hinchazón de la zona de inyección y urticaria en la zona de inyección.

^qCansancio incluye astenia, cansancio y letargia. ^rPirexia incluye temperatura corporal incrementada y pirexia.

^sEdema incluye edema facial, edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica, hinchazón e hinchazón facial.

^tNiveles de sodio disminuidos incluyen niveles de sodio disminuidos e hiponatremia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citoquinas

Pauta posológica escalonada en 2 fases en (linfoma B de células grandes y linfoma folicular)

En el estudio GCT3013-01, se produjo SLC de cualquier grado en el 58 % (171/296) de los pacientes con linfoma B de células grandes y linfoma folicular tratados con epcoritamab a la pauta posológica escalonada en 2 fases. La incidencia de Grado 1 fue del 35 %, de Grado 2 fue del 21 % y de Grado 3 en el 2,4 % de los pacientes. Se produjo SLC recurrente en el 21 % de los pacientes. Se produjo SLC de cualquier grado en el 9,8 % de los pacientes tras la dosis de preparación (Ciclo 1, Día 1); 13% después de la dosis intermedia (Ciclo 1, Día 8); 51 % después de la primera dosis completa (Ciclo 1, Día 15), 6,5 % después de la segunda dosis completa (Ciclo 1, Día 22) y 3,7% después de la tercera dosis completa (Ciclo 2, Día 1) o más tarde. La mediana de tiempo hasta el inicio del SLC desde la dosis completa de epcoritamab más reciente administrada fue de 2 días (intervalo: 1 a 12 días). La mediana de tiempo hasta el inicio después de la primera dosis completa fue de 19,3 horas (intervalo: <0,1 a 7 días). El SLC se resolvió en el 99 % de los pacientes y la mediana de duración de los acontecimientos de SLC fue de 2 días (intervalo de 1 a 54 días).

De los 171 pacientes que experimentaron SLC, los signos y síntomas más frecuentes de SLC fueron pirexia (99%), hipotensión (32%) e hipoxia (16 %). Otros signos y síntomas de SLC en ≥ 3 % de los pacientes fueron escalofríos (11 %), taquicardia (incluyendo taquicardia sinusal (11 %)), cefalea (8,2 %), náusea (4,1 %) y vómitos (4,1 %). Se observó un aumento de las enzimas hepáticas de manera transitoria (ALT o AST $> 3 \times$ LSN) de manera concurrente con SLC en el 4,7 % de los pacientes con SLC. Ver las secciones 4.2 y 4.4 para la guía de manejo y supervisión.

Pauta posológica escalonada en 3 fases en linfoma folicular

En el estudio GCT3013-01, se produjo SLC de cualquier grado en el 49 % (42/86) de los pacientes tratados con epcoritamab a la pauta posológica escalonada recomendada en 3 fases para el linfoma folicular. La incidencia de Grado 1 fue del 40 % y de Grado 2 fue del 9 %. No se notificaron acontecimientos de SLC de Grado ≥ 3 . Se produjo SLC recurrente en el 23 % de los pacientes. La

mayoría de los acontecimientos de SLC se produjeron durante el Ciclo 1, en el que el 48 % de los pacientes presentó un acontecimiento. En el Ciclo 1, se produjo SLC en el 12 % de los pacientes tras la dosis de preparación (Ciclo 1, Día 1); en el 5,9 % de los pacientes después de la dosis intermedia (Ciclo 1, Día 8); en el 15 % de los pacientes después de la segunda dosis intermedia (Ciclo 1, Día 15) y en el 37 % de los pacientes después de la primera dosis completa (Ciclo 1, Día 22). La mediana de tiempo hasta el inicio del SLC desde la dosis de epcoritamab más reciente administrada fue de 59 horas (intervalo: 1 a 8 días). La mediana de tiempo hasta el inicio después de la primera dosis completa fue de 61 horas (intervalo: 1 a 8 días). El SLC se resolvió en el 100 % de los pacientes y la mediana de duración de los acontecimientos de SLC fue de 2 días (intervalo de 1 a 14 días).

Se produjeron reacciones adversas graves debidas al SLC en el 28 % de los pacientes que recibieron epcoritamab.

Se produjeron retrasos en la administración debido al SLC en el 19 % de los pacientes que recibieron epcoritamab.

De los 42 pacientes que experimentaron SLC a la dosis recomendada, los signos y síntomas más frecuentes (>10 %) de SLC fueron pirexia (100 %) e hipotensión (14 %). Además del uso de corticoesteroides, se utilizó tocilizumab para tratar el acontecimiento de SLC en el 12 % de los pacientes.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras

En el estudio GCT3013-01, se produjo ICANS en el 4,7 % (18/382) de los pacientes tratados con epcoritamab; el 3,1 % experimentaron Grado 1 y el 1,3 % experimentaron Grado 2. Un paciente (0,3 %) experimentó un acontecimiento de ICANS de Grado 5 (mortal). La mediana de tiempo hasta el inicio del ICANS desde el inicio del tratamiento con epcoritamab (Ciclo, 1 Día 1) fue 18 días (intervalo: 8 a 141 días). El ICANS se resolvió en el 94 % (17/18) de los pacientes con tratamiento de soporte. La mediana de tiempo hasta la resolución del ICANS fue de 2 días (intervalo: 1 a 9 días). En los 18 pacientes con ICANS, el inicio del ICANS fue anterior al SLC en el 11 % de los pacientes, concurrente con SLC en el 44 %, posterior al inicio del SLC en el 17 % y en ausencia de SLC en el 28%.

Infecciones graves

Linfoma B de células grandes

En el estudio GCT3013-01, se produjeron infecciones graves de cualquier grado en el 25 % (41/167) de los pacientes con linfoma B de células grandes tratados con epcoritamab. Las infecciones graves más frecuentes incluyeron COVID-19 (6,6%), neumonía por COVID-19 (4,2%), neumonía (3,6%), sepsis (2,4%), infección del tracto respiratorio superior (1,8%), bacteremia (1,2%) y shock séptico (1,2%). La mediana de tiempo hasta el inicio de la primera infección grave tras el comienzo del tratamiento con epcoritamab (día 1 del ciclo 1) fue de 56 días (intervalo: 4 a 631 días), con una mediana de duración de 15 días (intervalo: 4 a 125 días). Se produjeron acontecimientos de infecciones de Grado 5 en 7 (4,2 %) pacientes.

Linfoma folicular

En el estudio GCT3013-01, se produjeron infecciones graves de cualquier grado en el 32 % (68/215) de los pacientes con linfoma folicular tratados con epcoritamab. Las infecciones graves más frecuentes incluyeron COVID-19 (8.8 %), neumonía por COVID-19 (5,6 %), neumonía (3,7 %), infección del tracto urinario (1,9 %) y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (1,4 %). La mediana de tiempo hasta el inicio de la primera infección grave desde el comienzo del tratamiento con epcoritamab (Ciclo 1, Día 1) fue de 81 días (intervalo: 1 a 636 días), con una mediana de duración de 18 días (intervalo: 4 a 249 días). Se produjeron acontecimientos de infección de Grado 5 en 8 (3,7 %) pacientes, 6 (2,8 %) de los cuales se atribuyeron a COVID-19 o a neumonía por COVID-19.

Neutropenia

En el estudio GCT3013-01, se produjo neutropenia de cualquier grado en el 28 % (105/382) de los pacientes, incluidos un 23% de acontecimientos de Grado 3-4. La mediana de tiempo hasta el inicio del primer acontecimiento de neutropenia/recuento de neutrófilos disminuido fue de 65 días (intervalo: 2 a 750 días), con una mediana de duración de 15 días (intervalo: 2 a 415 días). De los 105 pacientes que presentaron acontecimientos de neutropenia/recuento de neutrófilos disminuido, el 61 % recibió factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para tratar los acontecimientos.

Síndrome de Lisis Tumoral

En el estudio GCT3013-01, se produjo SLT en el 1,0% (4/382) de los pacientes. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 18 días (intervalo: 8 a 33 días) y la mediana de duración fue de 3 días (intervalo: 2 a 4 días).

Brote tumoral

En el estudio GCT3013-01, el brote tumoral ocurrió en el 1,6% (6/382) de los pacientes, todos los cuales fueron grado 2. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 19,5 días (rango de 9 a 34 días) y la mediana de duración fue de 9 días (rango de 1 A 50 días).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, supervise al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y administre el tratamiento de soporte adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, Otros anticuerpos monoclonales y anticuerpos conjugados con fármacos, Código ATC: L01FX27

Mecanismo de acción

Epcoritamab es un anticuerpo biespecífico IgG1 humanizado que se une a un epítipo extracelular específico de CD20 en células B y a CD3 en células T. La actividad de epcoritamab depende de la unión simultánea de las células cancerosas que expresan CD20 y de las células T endógenas que expresan CD3 con epcoritamab, que induce la activación específica de las células T y la eliminación mediada por células T de las células que expresan CD20.

La región Fc de epcoritamab está silenciada para prevenir mecanismos inmunoefectores independientes de la diana, como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), la citotoxicidad celular dependiente del complemento (CDC), y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (FCDA).

Efectos farmacodinámicos

Epcoritamab indujo la depleción rápida y mantenida de las células B circulantes (definida como recuentos de células B $CD19 \leq 10$ células/ μ l) en los sujetos con células B detectables al principio del tratamiento. Un 21% de los sujetos (n=33) con LBDCG y un 50 % de los sujetos (n = 56) con LF presentaban células B circulantes detectables al comienzo del tratamiento. Se observó una reducción

transitoria de las células T circulantes inmediatamente después de cada dosis del ciclo 1, seguida por la expansión de células T en los ciclos posteriores.

En el estudio GCT3013-01, tras la administración subcutánea de epcoritamab a la pauta posológica escalonada recomendada en 2 fases en los pacientes con LBCG, se produjeron elevaciones transitorias y moderadas de los niveles circulantes de determinadas citoquinas (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 e IL-10), mayoritariamente tras la primera dosis completa (48 mg), con picos en el nivel entre 1 y 4 días después de la dosis. Los niveles de citoquinas volvieron a su estado basal antes de la siguiente dosis completa, sin embargo, tras el Ciclo 1 se pudieron observar también citoquinas elevadas.

En el estudio GCT3013-01, tras la administración subcutánea de epcoritamab a la pauta posológica escalonada recomendada en 3 fases en los pacientes con LF, la mediana de los niveles de IL-6 asociada al riesgo de SLC se mantuvo sistemáticamente baja después de cada dosis del Ciclo 1 y posteriores, especialmente después de la primera dosis completa, en comparación con los pacientes que recibieron la dosis escalonada en 2 fases.

Inmunogenicidad

Se detectaron frecuentemente anticuerpos antimedamento (ADA, de sus siglas en inglés). La incidencia de ADA relacionados con el tratamiento a la pauta posológica escalonada en 2 fases (0,16/0,8/48 mg) en la población combinada de LBDCG y LF fue del 3,4 % (3,4 % positivo, 93,9 % negativo y 2,7 % indeterminado, N = 261 pacientes evaluables) y del 3,3 % (3,3 % positivo, 95 % negativo y 1,7 % indeterminado, N = 60 pacientes evaluables) en los estudios GCT3013-01 y GCT3013-04, respectivamente.

La incidencia de ADA relacionados con el tratamiento a la pauta posológica escalonada en 3 fases (0,16/0,8/3/48 mg) en la cohorte de optimización de LF fue del 7 % (7 % positivo, 91,5 % negativo y 1,4 % indeterminado, N = 71 pacientes evaluables) en el estudio GCT3013-01. Un sujeto se clasifica como indeterminado si el paciente es positivo confirmado a ADA en la situación basal, pero no presenta ningún registro positivo confirmado durante el tratamiento o si los registros de títulos positivos confirmados a ADA durante el tratamiento son iguales o inferiores a los de la situación basal.

No se observó evidencia del impacto de ADA en farmacocinética, eficacia y seguridad, pero los datos son todavía limitados. No se evaluaron los anticuerpos neutralizantes.

Eficacia clínica y seguridad

Linfoma B difuso de células grandes

El estudio GCT3013-01 fue un estudio abierto, de varias cohortes, multicéntrico, de un solo grupo en el que se evaluó epcoritamab como monoterapia en pacientes con linfoma B de células grandes (LBCG) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, incluido el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG). El estudio incluye una parte de escalada de dosis y una parte de expansión. La parte de expansión del estudio incluyó una cohorte con linfoma no Hodgkin agresivo (LNHa), una cohorte con LNH indolente (LNHi) y una cohorte con linfoma de células del manto (LCM). La cohorte pivotal LNHa estaba formada por pacientes con LCBG (N=157), incluidos pacientes con LBDCG (N=139, de los cuales 12 pacientes tenían reordenamientos de MYC, BCL2 y/o BCL6, por ejemplo: DH/TH), con linfoma de células B de alto grado (LCBAG) (N=9), con linfoma folicular de grado 3B (LF) (N=5) y pacientes con linfoma primario mediastínico de células B (LPMCB) (N=4). En la cohorte LBDCG, el 29% de los pacientes (40/139) son LBDCG transformados desde un linfoma indolente. Los pacientes incluidos en el estudio debían tener una neoplasia de células B maduras CD20+ según la clasificación de la OMS 2016 o clasificación de la OMS 2008 documentada en informe histopatológico representativo, haber fracasado previamente a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH autólogo) o no ser elegibles para TPH autólogo, tener recuentos de linfocitos $< 5 \times 10^9/L$ y haber recibido al menos 1 tratamiento previo con anticuerpos monoclonales anti-CD20.

El estudio excluyó pacientes con linfoma con afectación del sistema nervioso central (SNC), tratamiento previo con TPH alogénico o trasplante de órgano sólido, enfermedades infecciosas crónicas en curso, cualquier paciente con la inmunidad de células T deteriorada, un aclaramiento de

creatinina inferior a 45 ml/min, alanina aminotransferasa >3 veces el límite superior de la normalidad, fracción de eyección cardiaca inferior al 45% y enfermedad cardiovascular de significancia clínica. La eficacia se evaluó en 139 pacientes con LBDCG que habían recibido al menos una dosis de epcoritamab SC en ciclos de 4 semanas, es decir, 28 días. La monoterapia con epcoritamab se administró a la pauta posológica escalonada recomendada en 2 fases de la manera siguiente:

- Ciclo 1: epcoritamab 0,16 mg el Día 1, 0,8 mg el Día 8, 48 mg el Día 15 y el Día 22
- Ciclos 2-3: epcoritamab 48 mg los Días 1, 8, 15 y 22
- Ciclos 4-9: epcoritamab 48 mg los Días 1 y 15
- Ciclos 10 y subsiguientes: epcoritamab 48 mg el Día 1

Los pacientes continuaron recibiendo epcoritamab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las características demográficas y basales se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8 Características demográficas y basales de los pacientes con LBDCG en el estudio GCT3013-01

Características	(N=139)
Edad	
Mediana, años (mín., máx.)	66 (22, 83)
< 65 años, n (%)	66 (47)
65 a < 75 años, n (%)	44 (32)
≥ 75 años, n (%)	29 (21)
Hombres, n (%)	85 (61)
Raza, n (%)	
Blanca	84 (60)
Asiática	27 (19)
Otras	5 (4)
No notificada	23 (17)
Estado funcional del ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Estadio de la enfermedad ^c en el diagnóstico inicial, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Número de líneas previas de tratamiento contra el linfoma	
Mediana (mín., máx.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥4, n (%)	51 (37)
Antecedentes de enfermedad LBDCG; n (%)	
LBDCG de nueva aparición	97 (70)
LBDCG transformado a partir de linfoma indolente	40 (29)
Análisis FISH por laboratorio centralizado ^d , N=88	
Linfoma doble hit/triple hit, n (%)	12 (14)
TPH autólogo previo	26 (19)
Tratamiento previo; n (%)	
CAR-T previo	53 (38)
Enfermedad refractaria primaria ^a	82 (59)
Refractaria a ≥2 líneas previas consecutivas de tratamiento contra el linfoma ^b	104 (75)
Refractaria a una última línea de tratamiento antineoplásico sistémico ^b	114 (82)

Características	(N=139)
Refractaria a un tratamiento anti-CD20 anterior	117 (84)
Refractaria a CAR-T	39 (28)
^a Se considera que un paciente es refractario primario si el paciente es refractario al tratamiento contra el linfoma de primera línea. ^b Se considera que un paciente es refractario si el paciente experimenta progresión de la enfermedad durante el tratamiento o progresión de la enfermedad en un plazo <6 meses tras completar el tratamiento. Se considera que un paciente está en recaída si el paciente ha tenido una recaída de la enfermedad en un plazo ≥6 meses tras completar el tratamiento. ^c Según la clasificación Ann Arbor. ^d Se realizó un análisis FISH <i>post hoc</i> en el laboratorio centralizado sobre cortes de tejido tumoral inicial disponibles para el diagnóstico procedentes de 88 pacientes con LBDCG.	

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) determinada por los criterios de Lugano (2014) y evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 15,7 meses (intervalo: 0,3 a 23,5 meses). La mediana de duración de la exposición fue de 4,1 meses (intervalo: 0 a 23 meses).

Tabla 9 Resultados de eficacia del estudio GCT3013-01 en pacientes con LBDCG^a

Variable Evaluación del CRI	Epcoritamab (N = 139)
TRG ^b , n (%)	86 (62)
(IC 95 %)	(53,3; 70)
RC ^b , n (%)	54 (39)
(IC 95 %)	(30,7; 47,5)
RP, n (%)	32 (23)
(IC 95 %)	(16,3; 30,9)
DdR ^b	
Mediana (IC 95 %), meses	15,5 (9,7; NR)
DdRC ^b	
Mediana (IC 95 %), meses	NR (12,0; NR)
ThR, mediana (intervalo), meses	1,4 (1; 8,4)
IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; DdR = duración de respuesta; DdRC = duración de respuesta completa; CRI = comité de revisión independiente; TRG = tasa de respuesta global; RP = respuesta parcial; ThR = tiempo hasta respuesta ^a Determinado por los criterios de Lugano (2014), según la evaluación del Comité de Revisión Independiente (CRI). ^b Incluidos los pacientes con PE inicial según Lugano o RI según LYRIC que más tarde alcanzaron RP/RC.	

La mediana de tiempo hasta RC fue de 2,6 meses (intervalo: 1,2 a 10,2 meses).

Linfoma folicular

El estudio GCT3013-01 fue un estudio abierto, de varias cohortes, multicéntrico, de un solo grupo en el que se evaluó epcoritamab como monoterapia en pacientes con linfoma folicular (LF) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico. El estudio incluye una parte de escalada de dosis, una parte de expansión y una parte de optimización de la dosis escalonada en 3 fases. La parte de expansión del estudio incluyó una cohorte con linfoma no Hodgkin agresivo (LNHa), una cohorte con LNH indolente (LNHi) y una cohorte con linfoma de células del manto (LCM). La cohorte pivotal LNHi incluyó a pacientes con LF. Los pacientes incluidos en el estudio debían tener una neoplasia de células B maduras CD20+ según la clasificación de la OMS 2016 o clasificación de la OMS 2008 documentada en informe histopatológico representativo con LF 1-3A histológico confirmado en el diagnóstico inicial sin evidencia clínica o patológica de transformación.

Todos los pacientes presentaban enfermedad en recaída o refractaria a la última línea de tratamiento previo y habían sido tratados previamente con al menos 2 líneas de tratamiento antineoplásico sistémico, incluido al menos 1 tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20 y un agente alquilante o lenalidomida. El estudio excluyó a los pacientes con afectación del sistema nervioso central (SNC) por el linfoma, tratamiento previo con TPH alogénico o trasplante de órgano sólido, enfermedades infecciosas activas en curso, cualquier paciente con la inmunidad de células T deteriorada, un aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min, alanina aminotransferasa >3 veces el límite superior de la normalidad y fracción de eyección cardiaca inferior al 45 %. La eficacia se evaluó en 128 pacientes que habían recibido epcoritamab por vía subcutánea (SC) en ciclos de 4 semanas, es decir, 28 días. La monoterapia con epcoritamab se administró a la pauta posológica escalonada recomendada en 2 fases de la manera siguiente:

- Ciclo 1: epcoritamab 0,16 mg el Día 1, 0,8 mg el Día 8, 48 mg el Día 15 y el Día 22
- Ciclos 2-3: epcoritamab 48 mg los Días 1, 8, 15 y 22
- Ciclos 4-9: epcoritamab 48 mg los Días 1 y 15
- Ciclos 10 y subsiguientes: epcoritamab 48 mg el Día 1

Los pacientes continuaron recibiendo epcoritamab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La mediana del número de ciclos iniciados fue de 8 y el 60 % recibió 6 ciclos.

Las características demográficas y basales se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10 Características demográficas y basales de los pacientes con LF en el estudio GCT3013-01

Características	(N = 128)
Edad	
Mediana, años (mín., máx.)	65 (39; 84)
<65 años, n (%)	61 (48)
65 a <75 años, n (%)	50 (39)
≥75 años, n (%)	17 (13)
Hombres, n (%)	79 (62)
Raza, n (%)	
Blanca	77 (60)
Asiática	7 (6)
Otras	2 (1,6)
No notificada	42 (33)
Estado funcional del ECOG; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Número de líneas previas de tratamiento, n (%)	
Mediana (mín., máx.)	3 (2; 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥4	40 (31)
Clasificación de Ann Arbor; (%)	
Estadio III/IV	109 (85)
Índice FLIPI basal, n (%)	
2	31 (24)
3-5	78 (61)
Enfermedad voluminosa, n (%)	33 (26)
Tratamiento previo; n (%)	
Trasplante autólogo de células madre	24 (19)

Características	(N = 128)
Terapia con células T receptoras de antígeno quimérico (CAR)	6 (5)
Tratamiento con rituximab más lenalidomida	27 (21)
Inhibidor de PI3K	29 (23)
Progresión de la enfermedad en los 24 meses siguientes al primer tratamiento sistémico	67 (52)
Refractaria a:	
≥2 líneas previas consecutivas de tratamiento contra el linfoma	70 (55)
La última línea de tratamiento antineoplásico sistémico	88 (69)
Un tratamiento anti-CD20 anterior	101 (79)
Tanto el anticuerpo monoclonal anti-CD20 como el tratamiento con alquilantes	90 (70)

La eficacia se estableció en función de la tasa de respuesta global (TRG) determinada por los criterios de Lugano (2014) y evaluada por el Comité de Revisión Independiente (CRI). La mediana de seguimiento de la duración de la respuesta fue de 16,2 meses. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11 Resultados de eficacia del estudio GCT3013-01 en pacientes con LF

Variable^a Evaluación del CRI	Epcoritamab (N = 128)
TRG ^b , n (%)	106 (83)
(IC 95 %)	(75,1; 88,9)
RC ^b , n (%)	81 (63)
(IC 95 %)	(54,3; 71,6)
RP ^b , n (%)	25 (20)
(IC 95 %)	(13,1; 27,5)
DdR ^b	
Mediana (IC 95 %), meses	21,4 (13,7; NR)
DdRC ^b	
Mediana (IC 95 %), meses	NR (21,4; NR)
Estimación a los 12 meses, % (IC 95 %)	78,6 (67,3; 86,4)
ThR, mediana (intervalo), meses	1,4 (1; 3)
IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; DdR = duración de respuesta; DdRC = duración de respuesta completa; CRI = comité de revisión independiente; TRG = tasa de respuesta global; ThR = tiempo hasta respuesta ^a Determinada por los criterios de Lugano (2014), según la evaluación del Comité de Revisión Independiente (CRI). ^b Incluidos los pacientes con PE inicial según Lugano o RI según LYRIC que más tarde alcanzaron RP/RC.	

La mediana de tiempo hasta RC fue de 1,5 meses (intervalo: 1,2 a 11,1 meses).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con epcoritamab en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de neoplasias de células B maduras, según la decisión sobre el Plan de Investigación Pediátrico (PIP), para la indicación autorizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de

Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la población tras la administración subcutánea de epcoritamab se ha descrito mediante un modelo bicompartimental con absorción subcutánea de primer orden y eliminación del fármaco mediada por la diana. Se observó y caracterizó una variabilidad farmacocinética de moderada a alta para epcoritamab, que se refleja en una variabilidad interindividual (VII) con un rango entre el 25,7% y el 137,5% del coeficiente de variación (CV) para los parámetros farmacocinéticos de epcoritamab.

En pacientes con LBCG del estudio GCT3013-01, sobre la base de exposiciones estimadas de manera individual mediante el modelado farmacocinético de la población, siguiendo la dosis SC de la pauta posológica escalonada recomendada en 2 fases de epcoritamab de 48 mg, la media geométrica (% CV) $C_{\text{máx}}$ de epcoritamab es de 10,8 $\mu\text{g/ml}$ (41,7%) y $\text{AUC}_{0-7\text{d}}$ es de 68,9 $\text{día} \cdot \mu\text{g/ml}$ (45,1%) al final del periodo de dosificación semanal. El valor de $C_{\text{mín}}$ en la Semana 12 es 8,4 (53,3%) $\mu\text{g/ml}$. La media geométrica (% CV) $C_{\text{máx}}$ de epcoritamab es 7,52 $\mu\text{g/ml}$ (41,1%) y $\text{AUC}_{0-14\text{d}}$ es 82,6 $\text{día} \cdot \mu\text{g/ml}$ (49,3%) al final de la pauta cada dos semanas. El valor de $C_{\text{mín}}$ para la pauta cada dos semanas es 4,1 (73,9%) $\mu\text{g/ml}$. La media geométrica (% CV) $C_{\text{máx}}$ de epcoritamab es 4,76 $\mu\text{g/ml}$ (51,6%) y $\text{AUC}_{0-28\text{d}}$ es 74,3 $\text{día} \cdot \mu\text{g/ml}$ (69,5%) en estado estacionario durante la pauta cada cuatro semanas. El valor de $C_{\text{mín}}$ para la pauta cada 4 semanas es 1,2 (130%) $\mu\text{g/ml}$.

Los parámetros de exposición de epcoritamab en pacientes con LF fueron consistentes con los parámetros de exposición observados en los pacientes con LBCG. Las exposiciones a epcoritamab son similares entre los sujetos con LF que recibieron la pauta posológica escalonada en 3 fases y la pauta posológica escalonada en 2 fases, excepto por las concentraciones mínimas transitoriamente más bajas, como era de esperar, en el Día 15 del Ciclo 1 después de la segunda dosis intermedia (3 mg) a la pauta posológica escalonada en 3 fases en comparación con la primera dosis completa de 48 mg a la pauta posológica escalonada en 2 fases.

Absorción

Los picos de concentración se produjeron alrededor de los 3-4 días ($T_{\text{máx}}$) en pacientes con LBCG recibiendo la dosis completa de 48 mg.

Distribución

La media geométrica (% CV) del volumen central de distribución es 8,27 l (27,5%) y el volumen aparente de distribución en estado estacionario es 25,6 l (81,8%) según el modelado PK de la población.

Biotransformación

La ruta metabólica de epcoritamab no se ha estudiado directamente. Como otros agentes terapéuticos proteicos, se prevé que epcoritamab se degrade en péptidos pequeños y aminoácidos a través de rutas catabólicas.

Eliminación

Se prevé que epcoritamab experimente aclaramiento mediado por la diana saturable. La media geométrica (% CV) del aclaramiento (l/día) es 0,441 (27,8 %). La semivida de epcoritamab depende de la concentración. La media geométrica de la semivida derivada de modelo PK de la dosis completa de epcoritamab (48 mg) con un rango entre 22 y 25 días en función de la frecuencia de administración.

Poblaciones especiales

No se han observado efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de epcoritamab (AUC del Ciclo 1 dentro de aproximadamente el 36%) en función de la edad (20 a 89 años), sexo, raza o grupo étnico (blancos, asiáticos y otros), insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina CLcr \geq 30 ml/min a CLcr $<$ 90 ml/min) e insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN o bilirrubina total de 1 a 1,5 veces LSN y cualquier AST) después de tener en cuenta las diferencias en peso corporal. No se ha estudiado a ningún paciente con enfermedad renal en fase terminal (CLcr $<$ 30 ml/min) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina total $>$ 3 veces LSN y cualquier AST). Los datos con insuficiencia hepática moderado son muy limitados (bilirrubina total $>$ 1,5 a 3 veces LSN y cualquier AST, N = 1). En consecuencia, se desconoce la farmacocinética de epcoritamab en estas poblaciones.

Como otras proteínas terapéuticas, el peso corporal (39 a 172 kg) tiene un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de epcoritamab. Sobre la base del análisis de exposición-respuesta y los datos clínicos, considerando las exposiciones en pacientes con bajo peso corporal (p. ej., 46 kg) o alto peso corporal (p. ej., 105 kg) y entre categorías de peso corporal ($<$ 65 kg, 65- $<$ 85, \geq 85), el efecto sobre la exposición no tiene relevancia clínica.

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de epcoritamab en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Farmacología y/o toxicología animal

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva o del desarrollo en animales con epcoritamab. Se han observado efectos consistentes en general con el mecanismo de acción farmacológico de epcoritamab en monos Cynomolgus. Estos resultados incluyeron signos clínicos adversos relacionados con la dosis (incluyendo vómitos, actividad disminuida y mortalidad a dosis altas) y liberación de citoquinas, alteraciones hematológicas reversibles, depleción reversible de linfocitos B en sangre periférica y disminución reversible de la celularidad linfocítica en tejidos linfoides secundarios.

Mutagenicidad

No se han realizado estudios de mutagenicidad con epcoritamab.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con epcoritamab.

Deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad animal con epcoritamab; no obstante, en un estudio de toxicidad general intravenosa de 5 semanas de duración en monos Cynomolgus machos y hembras, epcoritamab no causó cambios toxicológicos en los órganos reproductores con dosis de hasta 1 mg/kg/semana. Las exposiciones AUC (promediadas en el tiempo a lo largo de 7 días) con la dosis alta en monos Cynomolgus fueron similares a las de los pacientes (AUC_{0-7d}) que recibieron la dosis recomendada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Trihidrato de acetato de sodio

Ácido acético
Sorbitol (E420)
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos ni con diluyentes, excepto los que se enumeran en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años.

Epcoritamab preparado

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas entre 2 °C y 8 °C, incluidas hasta 12 horas a temperatura ambiente (20-25 °C).

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deben superar 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la preparación haya tenido lugar en condiciones asépticas y validadas.

Minimice la exposición a la luz natural. Permita que la solución de epcoritamab se equilibre con la temperatura ambiente antes de la administración. Deseche la solución de epcoritamab que no se haya usado después del tiempo de conservación admitido.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I con tapón de goma de bromobutilo revestido con fluoropolímero en el sitio de contacto y sello de aluminio con cápsula de cierre a presión de plástico naranja, que contiene 48 mg por 0,8 ml de solución inyectable.

Cada caja contiene 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Epcoritamab debe ser preparado y administrado por un profesional sanitario en forma de inyección subcutánea.

Cada vial de epcoritamab es para un solo uso únicamente.

Cada vial contiene un sobrellenado que permite la extracción de la cantidad indicada.

La administración de epcoritamab tiene lugar a lo largo de ciclos de 28 días, de acuerdo con la pauta de administración de la sección 4.2.

Epcoritamab se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas y cambios de color antes de su administración. El concentrado debe ser una solución incolora a ligeramente amarilla. No utilizar si la solución presenta cambios de color, está turbia o contiene partículas extrañas.

Instrucciones de preparación de la dosis completa de 48 mg - No se requiere dilución

El vial de Tepkinly 48 mg se suministra como una solución lista para usarse que no requiere dilución antes de la administración.

Epcoritamab se debe preparar utilizando una técnica aséptica. No es necesario filtrar la solución.

1)	Preparar el vial de epcoritamab a) Saque un vial de 48 mg de epcoritamab con la cápsula de cierre naranja de la nevera. b) Deje que el vial alcance la temperatura ambiente durante no más de 1 hora. c) Agite suavemente el vial de epcoritamab. NO agite en vórtice ni agite vigorosamente el vial.
2)	Extraer la dosis Extraiga 0,8 ml de epcoritamab con una jeringa.
3)	Etiquetar la jeringa Etiquete la jeringa con el nombre del producto, la concentración de dosis (48 mg), la fecha y la hora del día. Para la conservación de epcoritamab preparado, ver sección 6.3.
4)	Deseche el vial y la parte de epcoritamab que no se haya utilizado de acuerdo con la normativa local.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1759/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22/Septiembre/2023
Fecha de la última renovación: 17/Julio/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

Rentschler Biopharma Inc.
27 Maple Street
Milford, MA 01757
EE. UU.

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107c(7) de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Las medidas adicionales de minimización de riesgos para minimizar los riesgos importantes identificados del SLC e ICANS consisten en una Tarjeta de Información para el paciente dirigida a los pacientes tratados con epcoritamab.

Antes del lanzamiento de epcoritamab en cada Estado Miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar con la autoridad nacional competente el contenido y el formato de la tarjeta del paciente, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) se asegurará de que en cada Estado Miembro donde se comercialice epcoritamab, los PS que se prevé que prescriban epcoritamab y los pacientes tratados con epcoritamab tengan acceso o se les proporcione la Tarjeta de Información para el Paciente que informará y explicará a los pacientes sobre los riesgos del SLC e ICANS.

La Tarjeta de Información para el paciente contendrá los siguientes mensajes clave:

- Proporcionar información sobre los signos/síntomas del SLC e ICANS.
- Alertar a los pacientes para que se pongan en contacto inmediato con su PS/servicio de urgencias si observan cualquiera de los signos o síntomas del SLC e ICANS
- Un mensaje de advertencia para PS que traten al paciente en cualquier momento, incluyendo condiciones de urgencia, que informe que el paciente está usando epcoritamab.
- Datos de contacto del prescriptor de epcoritamab

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de confirmar la seguridad y la eficacia de epcoritamab en el tratamiento de LBDCG R/R tras dos o más líneas de tratamiento sistémico, se debe enviar el informe primario (incluyendo análisis final de SG) y final para el estudio GCT3013-05. <ul style="list-style-type: none">- Análisis primario (incluyendo análisis final de SG) – fecha límite: Q2/2026- Informe final - fecha límite: Q1/2029	Q2/2026 Q1/2029
Con el fin de confirmar la seguridad y eficacia de epcoritamab en el tratamiento del LBDCG en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento	Q3/2027

Descripción	Fecha límite
sistémico, el TAC debe presentar el informe final del estudio GCT3013-01 para la cohorte pivotal de LNHa.	
<p>Con el fin de confirmar la seguridad y eficacia de epcoritamab en el tratamiento del LF R/R después de dos o más líneas de terapia sistémica, la cohorte pivotal de expansión de iNHL del Estudio GCT3013-01 y la cohorte de optimización de LF del estudio GCT3013-01 deben ser presentadas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Informe final para la cohorte pivotal de expansión de iNHL - fecha límite: Q2/2028 - Informe final para la cohorte de optimización LF - fecha límite: Q3 2029. 	<p>Q2/2028 Q3/2029</p>
<p>Para confirmar el beneficio de epcoritamab en el LF R/R, el TAC está llevando a cabo un estudio de fase 3 (estudio M20-638) para evaluar la seguridad y eficacia de epcoritamab combinado con R² en comparación con R² solo en sujetos con LF R/R después de al menos un esquema previo de quimioinmunoterapia con anti-CD20. El informe final será presentado. Informe final – fecha límite: Q4 2030.</p>	<p>Q4/2030</p>

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tepkinly 4 mg/0,8 ml solución inyectable
epcoritamab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Un vial contiene 4 mg de epcoritamab en 0,8 ml, a una concentración de 5 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: trihidrato de acetato de sodio, ácido acético, sorbitol (E420), polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
4 mg/0,8 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Para un solo uso.

Diluir antes del uso subcutáneo para las dosis de 0,16 mg y 0,8 mg. No se requiere dilución para la dosis de 3 mg.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Abrir aquí

Para más información sobre Tepkinly diríjase a www.tepkinly.eu o escanee este código.

Código QR a incluir

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar refrigerado.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1759/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tepkinly 4 mg/0,8 ml inyectable
epcoritamab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,8 ml

6. OTROS

AbbVie (como logo)

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tepkinly 48 mg solución inyectable
epcoritamab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Un vial contiene 48 mg de epcoritamab en 0,8 ml, a una concentración de 60 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: trihidrato de acetato de sodio, ácido acético, sorbitol (E420), polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Abrir aquí

Para más información sobre Tepkinly diríjase a www.tepkinly.eu o escanee este código.

Código QR a incluir

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar refrigerado.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1759/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tepkinly 48 mg inyectable
epcoritamab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,8 ml

6. OTROS

AbbVie (como logo)

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Tepkinly 4 mg/0,8 ml solución inyectable epcoritamab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
 - Su médico le entregará una tarjeta de información para el paciente. Léala detenidamente y siga las instrucciones que contiene. Lleve siempre consigo esta tarjeta de información para el paciente.
 - Muestre siempre la tarjeta de información para el paciente al médico o enfermero o si acude al hospital.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tepkinly y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tepkinly
3. Cómo usar Tepkinly
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tepkinly
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tepkinly y para qué se utiliza

Qué es Tepkinly

Tepkinly es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo epcoritamab. Tepkinly se usa solo (monoterapia) para tratar a pacientes adultos que tienen un tipo de cáncer de la sangre denominado linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) o linfoma folicular (LF) cuando la enfermedad ha vuelto o no ha respondido al tratamiento previo después de al menos dos tratamientos previos.

Cómo funciona Tepkinly

Epcoritamab está diseñado específicamente para ayudar a su propio sistema inmunitario a atacar a las células cancerosas (linfoma). Epcoritamab actúa adhiriéndose a las células inmunitarias y las células cancerosas de su cuerpo, juntándolas, para que su sistema inmunitario pueda destruir las células cancerosas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tepkinly

No use Tepkinly

Si es alérgico al epcoritamab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

En caso de duda, consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Tepkinly.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Tepkinly si

- tiene o ha tenido problemas con su sistema nervioso, tales como crisis convulsivas
- tiene una infección
- se tiene que poner una vacuna o sabe que necesitará alguna en el futuro cercano.

Si alguna de las anteriores se aplica a usted (o no está seguro), consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Tepkinly.

Informe a su médico de inmediato si presenta síntomas de alguno de los siguientes efectos adversos enumerados debajo durante o después del tratamiento con Tepkinly. Es posible que necesite tratamiento médico adicional.

- **Síndrome de liberación de citoquinas:** una enfermedad potencialmente mortal que causa fiebre, vómitos, dificultad para respirar/falta de aliento, escalofríos, latido cardíaco rápido, dolor de cabeza y mareo o ligero aturdimiento, asociada a los medicamentos que estimulan las células T.
 - Antes de cada inyección subcutánea, es posible que le administren medicamentos que ayudan a reducir los posibles efectos del síndrome de liberación de citoquinas.
- **Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH):** una afección poco frecuente en la que el sistema inmunitario produce una cantidad excesiva de células que, de otro modo, serían normales para combatir las infecciones, llamadas histiocitos y linfocitos. Puede provocar un agrandamiento del hígado y/o el bazo, problemas cardíacos y anomalías renales. Los síntomas pueden incluir fiebre, erupción cutánea, inflamación de los ganglios linfáticos, problemas respiratorios y aparición fácil de hematomas. Informe a su médico de inmediato si presenta estos síntomas al mismo tiempo.
- **ICANS (síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras):** los síntomas pueden incluir problemas con el uso del lenguaje (incluido el habla, la comprensión, la escritura y la lectura), somnolencia, confusión/desorientación, debilidad muscular, crisis convulsivas, hinchazón de una parte del cerebro y pérdida de memoria.
- **Infecciones:** es posible que experimente signos de infección, como fiebre de 38 °C o más, escalofríos, tos o dolor al orinar que pueden variar en función del lugar del cuerpo donde se encuentre la infección.
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):** Los síntomas de esta afección cerebral grave y potencialmente fatal pueden incluir visión borrosa, pérdida de visión o visión doble, dificultad para hablar, debilidad o torpeza en un brazo o una pierna, cambio en la forma de caminar o problemas con el equilibrio, cambios de personalidad, alteraciones en el pensamiento, la memoria y la orientación, lo que lleva a confusión. Estos síntomas pueden comenzar varios meses después de que haya finalizado el tratamiento y generalmente se desarrollan de manera lenta y progresiva a lo largo de semanas o meses. Es importante que sus familiares o cuidadores también estén al tanto de estos síntomas, ya que podrían notar signos que usted no percibe.
- **Síndrome de lisis tumoral:** algunas personas pueden presentar niveles inusuales de algunas sales en la sangre, debido a la rápida descomposición de las células cancerosas durante el tratamiento. Esto se denomina síndrome de lisis tumoral (SLT).
 - Su médico o enfermero le harán análisis de sangre para comprobar si presenta esta situación. Antes de cada inyección subcutánea, debe estar bien hidratado y es posible que le administren otros medicamentos que pueden ayudar a reducir los niveles elevados de ácido úrico y a reducir los posibles efectos del síndrome de lisis tumoral.
- **Brote tumoral:** como su cáncer es destruido, podría reaccionar y parece que empeora – esto se llama “reacción de brote tumoral”.

Niños y adolescentes

Tepkinly no se recomienda en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, puesto que no hay información sobre su uso en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Tepkinly

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o usando, ha tomado o usado recientemente o pudiera tener que tomar o usar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta y medicamentos a base de plantas medicinales.

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No utilice Tepkinly durante el embarazo porque puede afectar al feto. Su médico puede pedirle que se haga una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Anticoncepción

Si es usted una mujer que puede quedarse embarazada, debe usar métodos anticonceptivos efectivos para evitar quedarse embarazada mientras toma Tepkinly y durante al menos 4 meses tras la última dosis de Tepkinly. Si se queda embarazada durante este tiempo, debe hablar de inmediato con su médico.

Hable con su médico o enfermero sobre los métodos anticonceptivos adecuados.

Lactancia

No debe dar lactancia materna durante el tratamiento con Tepkinly y durante al menos 4 meses tras la última dosis. No se sabe si Tepkinly pasa a la leche materna y si podría afectar a su bebé.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de Tepkinly sobre la fertilidad de hombres y mujeres.

Conducción y uso de máquinas

Debido a los posibles síntomas de ICANS, debe actuar con precaución al conducir, montar en bicicleta o usar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa. Si tiene actualmente tales síntomas, evite estas actividades y contacte con su médico, enfermero o farmacéutico. Ver sección 4 para obtener más información sobre efectos adversos.

Tepkinly contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Tepkinly contiene sorbitol

Este medicamento contiene 21,9 mg de sorbitol en cada vial, equivalentes a 27,33 mg/ml.

Tepkinly contiene polisorbato

Este medicamento contiene 0,42 mg de polisorbato 80 en cada vial, equivalente a 0,4 mg/ml. El polisorbato 80 puede causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar Tepkinly

Un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer se ocupará de su tratamiento. Siga el calendario de tratamiento que le explique su médico.

Tepkinly le será administrado por un médico o enfermero como una inyección subcutánea.

Tepkinly se le administrará en ciclos de 28 días, de acuerdo con un calendario de dosis que le proporcionará su médico.

Tepkinly se le administrará de acuerdo con el calendario siguiente

Ciclo	Calendario de dosis
Ciclos 1 a 3	Semanalmente
Ciclos 4 a 9	Cada dos semanas
Ciclos 10 y posteriores	Cada cuatro semanas

Es posible que le administren otros medicamentos antes de administrarle Tepkinly. Esto es para ayudar a prevenir reacciones como el síndrome de liberación de citoquinas y la fiebre en el Ciclo 1 (y potencialmente en ciclos futuros).

Estos medicamentos pueden incluir

- Corticoesteroides: como dexametasona, prednisolona o equivalente
- Un antihistamínico: como difenhidramina
- Paracetamol

Durante el primer mes (Ciclo 1) cuando se le administre Tepkinly:

- Es importante que esté bien hidratado. Por ello, su médico le puede pedir que beba mucha agua el día antes y el día después de la administración de Tepkinly. El día de la administración de Tepkinly, su médico le puede administrar líquidos a través de una aguja insertada en una vena (vía intravenosa).
- Si toma algún medicamento para la tensión arterial alta, su médico le puede pedir que deje de tomarlo durante un periodo corto mientras está en tratamiento con Tepkinly.

Si tiene linfoma B difuso de células grandes (LBDCG)

La primera dosis completa (48 mg) de Tepkinly se le administrará el día 15 del Ciclo 1. Su médico supervisará cómo está funcionando su tratamiento y le solicitará estar en un hospital durante 24 horas después de la primera dosis completa (48 mg) porque es cuando es más probable que se produzcan reacciones como SLC, ICANS y fiebre.

Si tiene linfoma folicular (LF)

La primera dosis completa (48 mg) de Tepkinly se le administrará el día 22 del Ciclo 1.

Se le administrará Tepkinly mientras su médico piense que usted se está beneficiando del tratamiento.

Es posible que su médico retrase o detenga completamente el tratamiento con Tepkinly si experimenta ciertos efectos adversos.

Si olvidó usar Tepkinly

Si olvida o se salta una cita médica, pida otra inmediatamente. Para que el tratamiento sea plenamente eficaz, es muy importante no saltarse ninguna dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Tepkinly

No interrumpa el tratamiento con Tepkinly a no ser que lo haya hablado con su médico. Esto se debe a que interrumpir el tratamiento puede hacer que su estado empeore.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe de inmediato a su médico si observa cualquiera de los síntomas de los siguientes efectos adversos graves. Es posible que experimente solo uno o algunos de estos síntomas.

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC) (Muy frecuente: puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Los síntomas pueden incluir

- fiebre
- vómitos
- mareo o ligero aturdimiento
- escalofríos
- latido rápido del corazón
- dificultad para respirar/falta de aliento
- dolor de cabeza

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS) (Frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- los efectos sobre el sistema nervioso, cuyos síntomas pueden producirse días o incluso semanas después de recibir la inyección, pueden ser sutiles al principio. Algunos de esos síntomas pueden ser signos de una reacción inmunitaria grave denominada “síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras” (ICANS). Los síntomas pueden incluir
 - dificultad para hablar o escribir
 - somnolencia
 - confusión/desorientación
 - debilidad muscular
 - convulsiones
 - pérdida de memoria

Síndrome de lisis tumoral (SLT) (Frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Los síntomas pueden incluir

- fiebre
- escalofríos
- vómitos
- confusión/desorientación
- dificultad para respirar
- convulsiones
- ritmo cardíaco irregular
- orina oscura o turbia
- cansancio inusual
- dolor muscular o articular

Otros efectos adversos

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos o empeoran:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Infección vírica
- neumonía (infección pulmonar)

- infecciones del tracto respiratorio superior (infección de las vías respiratorias)
- apetito disminuido
- dolor en huesos, articulaciones, ligamentos y músculos
- dolor en la zona del abdomen
- dolor de cabeza
- náuseas
- diarrea
- erupción cutánea
- cansancio
- reacciones en la zona de inyección
- fiebre
- inflamación

Mostrados en los análisis de sangre:

- niveles bajos de un tipo de glóbulos blancos que lucha contra las infecciones (neutropenia)
- niveles bajos de glóbulos rojos, lo que puede causar cansancio, palidez y falta de aliento (anemia)
- niveles bajos de plaquetas, lo que puede dar lugar a sangrado y moratones (trombocitopenia)
- descenso de un tipo de glóbulo blanco llamado linfocito, que puede afectar a la capacidad del organismo para combatir las infecciones (linfopenia)

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- fiebre debido a una infección cuando se tienen niveles bajos de glóbulos blancos (neutropenia febril)
- inflamación dolorosa de los ganglios linfáticos, dolor de pecho, tos o dificultad para respirar, dolor en la zona del tumor (brote del tumor)
- infecciones fúngicas (causadas por un tipo de hongo llamado cándida)
- infecciones en la piel
- reacción que el cuerpo tiene a una infección (sepsis)
- una rápida descomposición de células tumorales en la sangre resultando en cambios químicos en la sangre y daño a los órganos, incluyendo los riñones, el corazón y el hígado (síndrome de lisis tumoral)
- latido cardíaco irregular
- fluido extra alrededor de los pulmones que puede hacer difícil respirar (derrame pleural)
- vómitos
- picor (prurito)

Mostrados en los análisis de sangre:

- nivel bajo de fosfatos, potasio, magnesio o sodio
- nivel incrementado de creatinina en sangre, un producto de deshecho del tejido muscular
- un incremento de los niveles sanguíneos de proteínas del hígado, que puede mostrar problemas con el hígado

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tepkinly

El médico, enfermero o farmacéutico conservará Tepkinly en el hospital o el centro médico. Para conservar Tepkinly correctamente

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en el embalaje después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C).
- No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- Tepkinly 4 mg/0,8 ml es una solución que puede diluirse antes de usarla.
 - **Diluir antes del uso subcutáneo para las dosis de 0,16 mg y 0,8 mg.**
 - **No se requiere dilución para la dosis de 3 mg.**
- Si no se usa inmediatamente, la solución preparada puede conservarse a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 24 horas desde el momento de la preparación.
- Dentro de estas 24 horas, la solución preparada se puede conservar durante un máximo de 12 horas a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) desde el inicio de la preparación hasta la administración.
- Permita que la solución alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Su médico, enfermero o farmacéutico desechará el medicamento que no se haya usado de acuerdo con la normativa local. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tepkinly

- El principio activo es epcoritamab. Cada vial de 0,8 ml contiene 4 mg de epcoritamab a una concentración de 5 mg/ml.
- Los demás excipientes son trihidrato de acetato de sodio, ácido acético, sorbitol (E420), polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Tepkinly contiene sodio”, “Tepkinly contiene sorbitol” y “Tepkinly contiene polisorbato 80”).

Aspecto de Tepkinly y contenido del envase

Tepkinly es una solución inyectable. Es una solución entre incolora y ligeramente amarilla que se suministra en un vial de vidrio.

Cada embalaje contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

Responsable de fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

El prospecto y la tarjeta de información para pacientes más recientes y aprobados de este medicamento están disponibles escaneando el código QR incluido en este prospecto y en el cartón exterior con un smartphone. La misma información también está disponible en la siguiente URL: www.tepkinly.eu

Código QR a incluir

Para escuchar o solicitar una copia de este prospecto en <Braille>, <letra grande> o <audio>, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Esta sección se debe leer atentamente en su totalidad antes de preparar epcoritamab. Es necesario **diluir algunas dosis** (la dosis de preparación (0,16 mg) y la dosis intermedia (0,8 mg)) de epcoritamab antes de su administración. Se deben seguir todas las instrucciones que se proporcionan a continuación, ya que una preparación inadecuada puede dar como resultado una dosis incorrecta. Epcoritamab se puede diluir utilizando dos métodos distintos: el método del vial o el método de la jeringa.

Epcoritamab se prepara y se administra como una inyección subcutánea.
Cada vial de epcoritamab es para un solo uso únicamente.

Cada vial contiene un sobrellenado que permite la extracción de la cantidad indicada.

Epcoritamab debe ser diluido y administrado por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.
No es necesario filtrar la solución diluida.

Epcoritamab se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas y cambios de color antes de su administración. La solución inyectable debe ser una solución incolora a ligeramente amarilla. No utilizar si la solución presenta cambios de color, está turbia o contiene partículas extrañas.

Preparación de la dilución de epcoritamab con el método del vial estéril vacío

Instrucciones de preparación de la dosis de preparación de 0,16 mg - se requieren 2 diluciones - método del vial estéril vacío

Utilice una jeringa y una aguja nueva, del tamaño adecuado, para cada paso de transferencia.

- 1) Preparar el vial de Tepkinly
 - a) Saque un vial de 4 mg/0,8 ml de Tepkinly con la cápsula de cierre **azul claro** de la nevera.
 - b) Deje que el vial alcance la temperatura ambiente durante no más de 1 hora.
 - c) Agite suavemente el vial de Tepkinly.

NO agite en un vórtice ni agite vigorosamente el vial.

- 2) Realizar la primera dilución
 - a) Etiquete un vial vacío del tamaño adecuado como “**dilución A**”.
 - b) Transfiera **0,8 ml de Tepkinly** al vial de **dilución A**.
 - c) Transfiera **4,2 ml de solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)** al vial de **dilución A**. La solución diluida inicial contiene 0,8 mg/ml de epcoritamab.
 - d) Agite suavemente el vial de **dilución A** durante 30-45 segundos.
- 3) Realizar la segunda dilución
 - a) Etiquete un vial vacío del tamaño adecuado como “**dilución B**”.
 - b) Transfiera **2 ml de solución** del vial de **dilución A** al vial de **dilución B**. El vial de **dilución A** ya no es necesario y se debe desechar.
 - c) Transfiera **8 ml de solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)** al vial de **dilución B** para obtener una concentración final de 0,16 mg/ml.
 - d) Agite suavemente el vial de **dilución B** durante 30 – 45 segundos.
- 4) Extraer la dosis

Extraiga **1 ml de epcoritamab diluido** del vial de **dilución B** con una jeringa. El vial de **dilución B** ya no es necesario y se debe desechar.
- 5) Etiquetar la jeringa

Etiquete la jeringa con el nombre del producto, la concentración de dosis (0,16 mg) la fecha y la hora del día.
- 6) Deseche el vial y la parte de Tepkinly que no se haya utilizado de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones de preparación de la dosis intermedia de 0,8 mg – se requiere 1 dilución – método del vial estéril vacío

Utilice una jeringa, un vial y una aguja, del tamaño adecuado, para cada paso de transferencia.

- 1) Preparar el vial de Tepkinly
 - a) Saque un vial de 4 mg/0,8 ml de Tepkinly con la cápsula de cierre **azul claro** de la nevera.
 - b) Deje que el vial alcance la temperatura ambiente durante no más de 1 hora.
 - c) Agite suavemente el vial de Tepkinly.
- NO** agite en vórtice ni agite vigorosamente el vial.
- 2) Realizar la dilución
 - a) Etiquete un vial vacío del tamaño adecuado como “**dilución A**”.
 - b) Transfiera **0,8 ml de Tepkinly** al vial de **dilución A**.
 - c) Transfiera **4,2 ml de solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)** al vial de **dilución A** para obtener una concentración final de 0,8 mg/ml.
 - d) Agite suavemente el vial de **dilución A** durante 30-45 segundos.
 - 3) Extraer la dosis

Extraiga **1 ml de epcoritamab diluido** del vial de **dilución A** con una jeringa. El vial de **dilución A** ya no es necesario y se debe desechar.

- 4) Etiquetar la jeringa
Etiquete la jeringa con el nombre del producto, la concentración de dosis (0,8 mg), la fecha y la hora del día.
- 5) Deseche el vial y la parte de Tepkinly que no se haya utilizado de acuerdo con la normativa local.

Preparación de la dilución de epcoritamab con el método de la jeringa estéril

Instrucciones de preparación de la dosis de preparación de 0,16 mg – se requieren 2 diluciones – método de la jeringa estéril

Utilice una jeringa y una aguja del tamaño adecuado para cada paso de transferencia

- 1) Preparar el vial de Tepkinly
 - a) Saque un vial de 4 mg/0,8 ml de Tepkinly con la cápsula de cierre **azul claro** de la nevera.
 - b) Deje que el vial alcance la temperatura ambiente durante no más de 1 hora.
 - c) Agite suavemente el vial de Tepkinly.**NO** agite en vórtice ni agite vigorosamente el vial.
- 2) Realizar la primera dilución
 - a) Etiquete una jeringa del tamaño adecuado como “**dilución A**”.
 - b) Extraiga **4,2 ml de solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)** a la jeringa de **dilución A**. Incluya aproximadamente 0,2 ml de aire en la jeringa.
 - c) Con una jeringa nueva etiquetada como “**jeringa 1**”, extraiga 0,8 ml de epcoritamab.
 - d) Conecte las dos jeringas e inyecte los 0,8 ml de epcoritamab en la jeringa de **dilución A**. La solución diluida inicialmente contiene 0,8 mg/ml de epcoritamab.
 - e) Mezcle suavemente invirtiendo las jeringas conectadas 180 grados 5 veces.
 - f) Desconecte las jeringas y deseche la jeringa 1.
- 3) Realizar la segunda dilución
 - a) Etiquete una jeringa del tamaño adecuado como “**dilución B**”.
 - b) Extraiga **8 ml de solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)** a la jeringa de **dilución B**. Incluya aproximadamente 0,2 ml de aire en la jeringa.
 - c) Etiquete otra jeringa del tamaño adecuado como “**jeringa 2**”.
 - d) Conecte la **jeringa 2** a la jeringa de **dilución A** y transfiera **2 ml de la solución** a la **jeringa 2**. La jeringa de **dilución A** ya no es necesaria y se debe desechar.
 - e) Conecte la **jeringa 2** a la jeringa de **dilución B** e inyecte los **2 ml de la solución** en la jeringa de **dilución B** para obtener una concentración final de 0,16 mg/ml.
 - f) Mezcle suavemente invirtiendo las jeringas conectadas 180 grados 5 veces.
 - g) Desconecte las jeringas y deseche la **jeringa 2**.
- 4) Extraer la dosis
Conecte y transfiera **1 ml de epcoritamab diluido** de la jeringa de **dilución B** a una nueva jeringa. La jeringa de **dilución B** ya no es necesaria y se debe desechar.
- 5) Etiquetar la jeringa
Etiquete la jeringa con el nombre del producto, la concentración de dosis (0,16 mg), la fecha y la hora del día.
- 6) Deseche el vial y la parte de Tepkinly que no se haya utilizado de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones de preparación de la dosis intermedia de 0,8 mg – se requiere 1 dilución – método de la jeringa estéril

Utilice una jeringa y una aguja del tamaño adecuado para cada paso de transferencia.

1) Preparar el vial de Tepkinly

- a) Saque un vial de 4 mg/0,8 ml de Tepkinly con la cápsula de cierre **azul claro** de la nevera.
- b) Deje que el vial alcance la temperatura ambiente durante no más de 1 hora.
- c) Agite suavemente el vial de Tepkinly.

NO agite en vórtice ni agite vigorosamente el vial.

2) Realizar la dilución

- a) Etiquete una jeringa del tamaño adecuado como **“dilución A”**.
- b) Extraiga **4,2 ml de solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)** a la jeringa de **dilución A**. Incluya aproximadamente 0,2 ml de aire en la jeringa.
- c) Con una jeringa nueva etiquetada como **“jeringa 1”**, extraiga **0,8 ml de epcoritamab**.
- d) Conecte las dos jeringas e inyecte los **0,8 ml de epcoritamab** en la jeringa de **dilución A** para obtener una concentración final de 0,8 mg/ml.
- e) Mezcle suavemente invirtiendo las jeringas conectadas 180 grados 5 veces.
- f) Desconecte las jeringas y deseche la **jeringa 1**.

3) Extraer la dosis

Conecte una nueva jeringa a la jeringa de **dilución A** y transfiera **1 ml de epcoritamab diluido** a la nueva jeringa. La jeringa de **dilución A** ya no es necesaria y se debe desechar.

4) Etiquetar la jeringa

Etiquete la jeringa con el nombre del producto, la concentración de dosis (0,8 mg), la fecha y la hora del día.

5) Deseche el vial y la parte de Tepkinly que no se haya utilizado de acuerdo con la normativa local.

Preparación de la dosis de 3 mg de epcoritamab

Instrucciones de preparación de la segunda dosis intermedia de 3 mg (no se requiere dilución)

La dosis de 3 mg de epcoritamab únicamente se requiere para los pacientes con LF.

1) Preparar el vial de Tepkinly

- a) Saque un vial de 4 mg/0,8 ml de Tepkinly con la cápsula de cierre **azul claro** de la nevera.
- b) Deje que el vial alcance la temperatura ambiente durante no más de 1 hora.
- c) Agite suavemente el vial de Tepkinly.

NO agite en vórtice ni agite vigorosamente el vial.

2) Extraer la dosis

Extraiga **0,6 ml** de epcoritamab con una jeringa.

3) Etiquetar la jeringa

Etiquete la jeringa con la concentración de dosis (3 mg), la fecha y la hora del día.

4) Deseche el vial y la parte de Tepkinly que no se haya utilizado de acuerdo con la normativa local.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Prospecto: información para el paciente

Tepkinly 48 mg solución inyectable epcoritamab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
 - Su médico le entregará una tarjeta de información para el paciente. Léala detenidamente y siga las instrucciones que contiene. Lleve siempre consigo esta tarjeta de información para el paciente.
 - Muestre siempre la tarjeta de información para el paciente al médico o enfermero o si acude al hospital.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tepkinly y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tepkinly
3. Cómo usar Tepkinly
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tepkinly
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tepkinly y para qué se utiliza

Qué es Tepkinly

Tepkinly es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo epcoritamab. Tepkinly se usa solo (monoterapia) para tratar a pacientes adultos que tienen un tipo de cáncer de la sangre denominado linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) o linfoma folicular (LF) cuando la enfermedad ha vuelto o no ha respondido al tratamiento previo después de al menos dos tratamientos previos.

Cómo funciona Tepkinly

Epcoritamab está diseñado específicamente para ayudar a su propio sistema inmunitario a atacar a las células cancerosas (linfoma). Epcoritamab actúa adhiriéndose a las células inmunitarias y las células cancerosas de su cuerpo, juntándolas, para que su sistema inmunitario pueda destruir las células cancerosas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tepkinly

No use Tepkinly

Si es alérgico al epcoritamab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

En caso de duda, consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Tepkinly.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Tepkinly si

- tiene o ha tenido problemas con su sistema nervioso, tales como crisis convulsivas
- tiene una infección
- se tiene que poner una vacuna o sabe que necesitará alguna en el futuro cercano.

Si alguna de las anteriores se aplica a usted (o no está seguro), consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Tepkinly.

Informe a su médico si presenta síntomas de alguno de los siguientes efectos adversos enumerados abajo, durante o después del tratamiento con Tepkinly. Es posible que necesite tratamiento médico adicional.

- **Síndrome de liberación de citoquinas:** una enfermedad potencialmente mortal que causa fiebre, vómitos, dificultad para respirar/ falta de aliento, escalofríos, latido cardíaco rápido, dolor de cabeza y mareo o ligero aturdimiento, asociada a medicamentos que estimulan las células T.
 - Antes de cada inyección subcutánea es posible que le administren medicamentos que ayudan a reducir los posibles efectos del síndrome de liberación de citoquinas.
- **Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH):** una afección poco frecuente en la que el sistema inmunitario produce una cantidad excesiva de células que, de otro modo, serían normales para combatir las infecciones, llamadas histiocitos y linfocitos. Puede provocar un agrandamiento del hígado y/o el bazo, problemas cardíacos y anomalías renales. Los síntomas pueden incluir fiebre, erupción cutánea, inflamación de los ganglios linfáticos, problemas respiratorios y aparición fácil de hematomas. Informe a su médico de inmediato si presenta estos síntomas al mismo tiempo.
- **ICANS (síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras):** los síntomas pueden incluir problemas con el uso del lenguaje (incluido el habla, la comprensión, la escritura y la lectura), somnolencia, confusión/desorientación, debilidad muscular, crisis convulsivas, hinchazón de una parte del cerebro y pérdida de memoria.
- **Infecciones:** es posible que experimente signos de infección, como fiebre de 38 °C o más, escalofríos, tos o dolor al orinar que pueden variar en función del lugar del cuerpo donde se encuentre la infección.
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):** Los síntomas de esta afección cerebral grave y potencialmente fatal pueden incluir visión borrosa, pérdida de visión o visión doble, dificultad para hablar, debilidad o torpeza en un brazo o una pierna, cambio en la forma de caminar o problemas con el equilibrio, cambios de personalidad, alteraciones en el pensamiento, la memoria y la orientación, lo que lleva a confusión. Estos síntomas pueden comenzar varios meses después de que haya finalizado el tratamiento y generalmente se desarrollan de manera lenta y progresiva a lo largo de semanas o meses. Es importante que sus familiares o cuidadores también estén al tanto de estos síntomas, ya que podrían notar signos que usted no percibe.
- **Síndrome de lisis tumoral:** algunas personas pueden presentar niveles inusuales de algunas sales en la sangre, debido a la rápida descomposición de las células cancerosas durante el tratamiento. Esto se denomina síndrome de lisis tumoral (SLT).
 - Su médico o enfermero le harán análisis de sangre para comprobar si presenta esta situación. Antes de cada inyección subcutánea, debe estar bien hidratado y es posible que le administren otros medicamentos que pueden ayudar a reducir los niveles elevados de ácido úrico y a reducir los posibles efectos del síndrome de lisis tumoral.
- **Brote tumoral:** como su cáncer es destruido, podría reaccionar y parecer que empeora - esto se llama “reacción de brote tumoral”.

Niños y adolescentes

Tepkinly no se recomienda en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, puesto que no hay información sobre su uso en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Tepkinly

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o usando, ha tomado o usado recientemente o pudiera tener que tomar o usar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta y medicamentos a base de plantas medicinales.

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No utilice Tepkinly durante el embarazo porque puede afectar al. Su médico puede pedirle que se haga una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Anticoncepción

Si es usted una mujer que puede quedarse embarazada, debe usar métodos anticonceptivos efectivos para evitar quedarse embarazada mientras toma Tepkinly y durante al menos 4 meses tras la última dosis de Tepkinly. Si se queda embarazada durante este tiempo, debe hablar de inmediato con su médico.

Hable con su médico o enfermero sobre los métodos anticonceptivos adecuados.

Lactancia

No debe dar lactancia materna durante el tratamiento con Tepkinly y durante al menos 4 meses tras la última dosis. No se sabe si Tepkinly pasa a la leche materna y si podría afectar a su bebé.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de Tepkinly sobre la fertilidad de hombres y mujeres.

Conducción y uso de máquinas

Debido a los posibles síntomas de ICANS, debe actuar con precaución al conducir, montar en bicicleta o usar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa. Si tiene actualmente tales síntomas, evite estas actividades y contacte con su médico, enfermero o farmacéutico. Ver sección 4 para obtener más información sobre efectos adversos.

Tepkinly contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Tepkinly contiene sorbitol

Este medicamento contiene 21,9 mg de sorbitol en cada vial, equivalentes a 27,33 mg/ml.

Tepkinly contiene polisorbato

Este medicamento contiene 0,42 mg de polisorbato 80 en cada vial, equivalente a 0,4 mg/ml. El polisorbato 80 pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar Tepkinly

Un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer se ocupará de su tratamiento. Siga el calendario de tratamiento que le explique su médico.

Tepkinly le será administrado por un médico o enfermero como una inyección subcutánea. Tepkinly se le administrará en ciclos de 28 días, de acuerdo con un calendario de dosis que le proporcionará su médico.

Tepkinly se le administrará de acuerdo con el calendario siguiente

Ciclo	Calendario de dosis
Ciclos 1 a 3	Semanalmente
Ciclos 4 a 9	Cada dos semanas
Ciclos 10 y posteriores	Cada cuatro semanas

Es posible que le administren otros medicamentos antes de administrarle Tepkinly. Esto es para ayudar a prevenir reacciones como el síndrome de liberación de citoquinas y la fiebre en el Ciclo 1 (y potencialmente en ciclos futuros).

Estos medicamentos pueden incluir

- Corticoesteroides: como dexametasona, prednisolona o equivalente
- Un antihistamínico: como difenhidramina
- Paracetamol

Durante el primer mes (Ciclo 1) cuando se le administre Tepkinly:

- Es importante que esté bien hidratado. Por ello, su médico le puede pedir que beba mucha agua el día antes y el día después de la administración de Tepkinly. El día de la administración de Tepkinly, su médico le puede administrar líquidos a través de una aguja insertada en una vena (vía intravenosa).
- Si toma algún medicamento para la tensión arterial alta, su médico le puede pedir que deje de tomarlo durante un periodo corto mientras está en tratamiento con Tepkinly.

Si tiene linfoma B difuso de células grandes (LBDCG)

La primera dosis completa (48 mg) de Tepkinly se le administrará el día 15 del Ciclo 1. Su médico supervisará cómo está funcionando su tratamiento y le solicitará estar en un hospital durante horas después de la primera dosis completa (48 mg) porque es cuando es más probable que se produzcan reacciones como SLC, ICANS y fiebre.

Si tiene linfoma folicular (LF)

La primera dosis completa (48 mg) de Tepkinly se le administrará el día 22 del Ciclo 1.

Se le administrará Tepkinly mientras su médico piense que usted se está beneficiando del tratamiento.

Es posible que su médico retrase o detenga completamente el tratamiento con Tepkinly si experimenta ciertos efectos adversos.

Si olvidó usar Tepkinly

Si olvida o se salta una cita médica, pida otra inmediatamente. Para que el tratamiento sea plenamente eficaz, es muy importante no saltarse ninguna dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Tepkinly

No interrumpa el tratamiento con Tepkinly a no ser que lo haya hablado con su médico. Esto se debe a que interrumpir el tratamiento puede hacer que su estado empeore.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe de inmediato a su médico si observa cualquiera de los síntomas de los siguientes efectos adversos graves. Es posible que experimente solo uno o alguno de estos síntomas.

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC) (Muy frecuente: puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Los síntomas pueden incluir

- fiebre
- vómitos
- mareo o ligero aturdimiento
- escalofríos
- latido rápido del corazón
- dificultad o problemas para respirar/falta de aliento
- dolor de cabeza

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS) (Frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- los efectos sobre el sistema nervioso, cuyos síntomas pueden producirse días o incluso semanas después de recibir la inyección, pueden ser sutiles al principio. Algunos de esos síntomas pueden ser signos de una reacción inmunitaria grave denominada “síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras” (ICANS). Los síntomas pueden incluir
 - dificultad para hablar o escribir
 - somnolencia
 - confusión/desorientación
 - debilidad muscular
 - convulsiones
 - pérdida de memoria

Síndrome de lisis tumoral (SLT) (Frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Los síntomas pueden incluir

- fiebre
- escalofríos
- vómitos
- confusión/desorientación
- dificultad para respirar
- convulsiones
- ritmo cardíaco irregular
- orina oscura o turbia
- cansancio inusual
- dolor muscular o articular

Otros efectos adversos

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos o empeoran.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Infección vírica
- neumonía (infección pulmonar)

- infecciones del tracto respiratorio superior (infección de las vías respiratorias)
- apetito disminuido
- dolor en huesos, articulaciones, ligamentos y músculos
- dolor en la zona del abdomen
- dolor de cabeza
- náuseas
- diarrea
- erupción cutánea
- cansancio
- reacciones en la zona de inyección
- fiebre
- inflamación

Mostrados en los análisis de sangre:

- niveles bajos de un tipo de glóbulos blancos que lucha contra las infecciones (neutropenia)
- niveles bajos de glóbulos rojos, lo que puede causar cansancio, palidez y falta de aliento (anemia)
- niveles bajos de plaquetas, lo que puede dar lugar a sangrado y moratones (trombocitopenia)
- descenso de un tipo de glóbulo blanco llamado linfocito, que puede afectar a la capacidad del organismo para combatir las infecciones (linfopenia)

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- fiebre debido a una infección cuando se tienen niveles bajos de glóbulos blancos (neutropenia febril)
- inflamación dolorosa de los ganglios linfáticos, dolor de pecho, tos o dificultad para respirar, dolor en la zona del tumor (brote del tumor)
- infecciones fúngicas (causadas por un tipo de hongo llamado cándida)
- infecciones en la piel
- reacción que el cuerpo tiene a una infección (sepsis)
- una rápida descomposición de células tumorales en la sangre resultando en cambios químicos en la sangre y daño a los órganos, incluyendo los riñones, el corazón y el hígado (síndrome de lisis tumoral)
- latido cardíaco irregular
- fluido extra alrededor de los pulmones que puede hacer difícil respirar (derrame pleural)
- vómitos
- picor (prurito)

Mostrados en los análisis de sangre:

- nivel bajo de fosfatos, potasio, magnesio o sodio
- nivel incrementado de creatinina en sangre, un producto de deshecho del tejido muscular
- un incremento de los niveles sanguíneos de proteínas del hígado, que puede mostrar problemas con el hígado

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tepkinly

El médico, enfermero o farmacéutico conservará Tepkinly en el hospital o el centro médico. Para conservar Tepkinly correctamente

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en el embalaje después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C).
- No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- Si no se usa inmediatamente, la solución preparada puede conservarse a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 24 horas desde el momento de la preparación.
- Dentro de estas 24 horas, la solución preparada se puede conservar durante un máximo de 12 horas a temperatura ambiente (20 °C-25 °C) desde el inicio de la preparación hasta la administración.
- Permita que la solución alcance la temperatura ambiente antes de usarla.

Su médico, enfermero o farmacéutico desechará el medicamento que no se haya usado de acuerdo con la normativa local. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tepkinly

- El principio activo es epcoritamab. Cada vial de 0,8 ml contiene 48 mg de epcoritamab a una concentración de 60 mg/ml.
- Los demás excipientes son trihidrato de acetato de sodio, ácido acético, sorbitol (E420), polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Tepkinly contiene sodio”, “Tepkinly contiene sorbitol” y “Tepkinly contiene polisorbato 80”).

Aspecto de Tepkinly y contenido del envase

Tepkinly es una solución inyectable. Es una solución entre incolora y ligeramente amarilla que se suministra en un vial de vidrio.

Cada embalaje contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

Responsable de fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

El prospecto y la tarjeta de información para pacientes más recientes y aprobados de este medicamento están disponibles escaneando el código QR incluido en este prospecto y en el cartón exterior con un smartphone. La misma información también está disponible en la siguiente URL: www.tepkinly.eu

Código QR a incluir

Para escuchar o solicitar una copia de este prospecto en <Braille>, <letra grande> o <audio>, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Epcoritamab se prepara y se administra en forma de inyección subcutánea.
Cada vial de epcoritamab es para un solo uso únicamente.

Cada vial contiene un sobrellenado que permite la extracción de la cantidad indicada.

Epcoritamab se debe preparar y administrar por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica - **no se requiere dilución**.

El vial de Tepkinly 48 mg se suministra como una solución lista para usarse que no requiere dilución antes de la administración. No es necesario filtrar la solución.

Epcoritamab se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas y cambios de color antes de su administración. El concentrado debe ser una solución incolora a ligeramente amarilla. No utilizar si la solución presenta cambios de color, está turbia o contiene partículas extrañas.

- | |
|---|
| 1) Preparar el vial de Tepkinly |
| a) Saque un vial de 48 mg de Tepkinly con la cápsula de cierre naranja de la nevera. |
| b) Deje que el vial alcance la temperatura ambiente durante no más de 1 hora. |
| c) Agite suavemente el vial de Tepkinly. |
| NO agite en un vórtice ni agite vigorosamente el vial. |

2)	Extraer la dosis Extraiga 0,8 ml de Tepkinly con una jeringa.
3)	Etiquetar la jeringa Etiquete la jeringa con el nombre del producto, la concentración de dosis (48 mg), la fecha y la hora del día.
4)	Deseche el vial y la parte de Tepkinly que no se haya utilizado de acuerdo con la normativa local.

Conservación de Tepkinly preparado

- Use inmediatamente la solución de Tepkinly o consérvela en una nevera y protéjala de la luz a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 24 horas desde el momento de la preparación.
- Dentro de estas 24 horas, la solución de Tepkinly se puede conservar durante un máximo de 12 horas a temperatura ambiente desde el inicio de la preparación hasta la administración.
- Minimice la exposición a la luz natural.
- Permita que la solución de Tepkinly alcance la temperatura ambiente antes de administrarla.
- Deseche la solución de Tepkinly que no se haya usado después del tiempo de conservación admitido.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.