

FICHA TECNICA DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EPKINLY™ 4 mg/0.8 ml Solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 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 dosis única de 4mg/0.8 ml de EPKINLY contiene 21.9mg de sorbitol y 0.32mg de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (concentrado estéril)

Solución entre incolora y ligeramente amarilla, pH 5.5 y osmolalidad de aproximadamente 211 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

EPKINLY 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.

4.2 Posología y forma de administración

EPKINLY 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

EPKINLY se debe administrar de acuerdo con la siguiente pauta posológica en ciclos de 28 días descrita en la Tabla 1.

Tabla 1 Pauta posológica

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
^a 0.16 mg es una dosis de preparación; 0.8 mg es una dosis intermedia y 48 mg es una dosis completa.			

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

En la Tabla 2 se muestra información detallada sobre la premedicación recomendada para el síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

Tabla 2 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	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
		- Difenhidramina (50 mg por vía oral o intravenosa) o equivalente - Paracetamol (650 a 1 000 mg por vía oral)	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	Prednisolona (100 mg por vía oral o intravenosa) o dexametasona (15 mg por vía oral o intravenosa) o equivalente	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 Grado 2 o superior
^a Después de un acontecimiento de SLC de Grado 4, el paciente interrumpirá permanentemente epcoritamab.			

Ciclo	Paciente que requiere premedicación	Premedicación	Administración
^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* (NPJ) y las infecciones por virus herpes, en especial durante el uso simultáneo de esteroides.

Epkinly 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 3. A los pacientes que experimenten SLC, se les debe supervisar con más frecuencia durante la siguiente administración de epcoritamab.

Tabla 3 Grados de SLC y guía de manejo

Grado ^a	Tratamiento recomendado	Modificación de la dosis de epcoritamab
Grado 1 • 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	Suspender epcoritamab hasta la resolución del acontecimiento de SLC

Grado ^a	Tratamiento recomendado	Modificación de la dosis de epcoritamab
	circulantes, fiebre refractaria a antipiréticos Se debe considerar el tratamiento anticitoquinas, tocilizumab^d Para SLC con ICANS concurrente, consultar la Tabla 4	
Grado 2 - Fiebre (temperatura ≥ 38 °C) e - Hipotensión que no requiera vasopresores y/o - 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: 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 4	Suspender epcoritamab hasta la resolución del acontecimiento de SLC
Grado 3 - Fiebre (temperatura ≥ 38 °C) e - Hipotensión que requiera un vasopresor con o sin vasopresina y/o - 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: 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 4	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 Fiebre (temperatura ≥ 38 °C) e	Proporcionar tratamiento de soporte, como antipiréticos e hidratación intravenosa Se debe administrar dexametasona ^c Se recomienda tratamiento anticitoquinas, tocilizumab ^d	Interrumpir permanentemente epcoritamab

Grado ^a	Tratamiento recomendado	Modificación de la dosis de epcoritamab
- Hipotensión que requiera ≥ 2 vasopresores (excluyendo vasopresina) y/o - Hipoxia que requiera ventilación con presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica)	Si el SLC es refractario a dexametasona y a tocilizumab: 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 4	
^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 4.

Tabla 4 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: - No se recomienda tratamiento anticitoquinas Para ICANS con SLC concurrente: - 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: - No se recomienda tratamiento anticitoquinas Para ICANS con SLC concurrente: - Tratamiento con dexametasona^d	Suspender epcoritamab hasta la resolución del acontecimiento

Grado ^a	Tratamiento recomendado	Modificación de la dosis de epcoritamab
	Elegir inmunosupresores alternativos a tocilizumab, si es posible	
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: - cualquier crisis convulsiva clínica, focal o generalizada que se resuelva rápidamente, o - 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 - 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: - No se recomienda tratamiento anticitoquinas Para ICANS con SLC concurrente: - Tratamiento con dexametasona - Si no hay respuesta, iniciar metilprednisolona 1 000 mg/día - Elegir inmunosupresores alternativos^e a tocilizumab, si es posible	Interrumpir permanentemente epcoritamab
Grado 4^b Puntuación ICE^{c, b} 0 o, nivel de consciencia disminuido^b, en cualquiera de los casos siguientes: - no es posible despertar al paciente o se necesitan estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertarlo, o - estupor o coma, o crisis convulsiva^b, ya sean: - convulsión prolongada que amenaza la vida (> 5 minutos), o - crisis eléctricas o clínicas repetitivas sin retorno al estado inicial entre una y otra, o hallazgos motores^b: - 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	Tratamiento con dexametasona^g - 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: - No se recomienda tratamiento anticitoquinas Para ICANS con SLC concurrente: - Tratamiento con dexametasona - 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
• adopción de posturas de descerebración o decorticación - o • parálisis del par craneal VI o • papiledema o • tríada de Cushing		

^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 5 Modificaciones de dosis recomendadas para otras reacciones adversas

Reacción Adversa	Gravedad ¹	Acción
Infecciones (ver sección 4.4)	Grados 1-4	• Suspender epcoritamab en pacientes con infección activa hasta que la infección se resuelva • Para Grado 4, considerar interrumpir permanentemente EPKINLY
Neutropenia o neutropenia febril (ver sección 4.8)	Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $0.5 \times 10^9/L$	• 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 $50 \times 10^9/L$	• Suspender epcoritamab hasta recuento plaquetario de $50 \times 10^9/L$ o superior
Otras reacciones adversas (ver sección 4.8)	Grado 3 o superior	• Suspender epcoritamab hasta resolución a Grado 1 o estado basal

¹Basado en terminología del National Cancer Institute Common Criterios para Reacciones Adversas (NCI CTCAE), Version 5.0.

Dosis omitida o retrasada

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).

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 EPKINLY en niños de menos de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

EPKINLY 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 fiebre, 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. Los pacientes 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. Al primer signo o síntoma de SLC, debe iniciarse un tratamiento de soporte con tocilizumab y/o corticoesteroides según proceda (ver sección 4.2, Tabla 3). Los pacientes deben ser instruidos sobre los signos y síntomas asociados con el SLC y debe indicárseles que se pongan en contacto con su médico y busquen atención médica inmediata si se producen signos o síntomas en cualquier momento. El manejo del SLC puede requerir la suspensión temporal o la interrupción de epcoritamab en función de la gravedad del SLC (ver sección 4.2).

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

Se ha producido ICANS, incluido un acontecimiento mortal, 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 a los pacientes para detectar signos y síntomas de ICANS tras la administración de epcoritamab. Los pacientes 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. Al primer signo o síntoma de ICANS, de iniciarse un tratamiento de soporte con corticoesteroides y medicamentos anticonvulsivantes no sedantes según proceda (ver sección 4.2). Instruya a los pacientes sobre los signos y síntomas del ICANS y que el inicio de los acontecimientos se puede retrasar. De indicarse a los pacientes que se pongan en contacto con su médico y busquen atención médica inmediata si se producen signos o síntomas en cualquier momento. Epcoritamab debe suspenderse o interrumpirse según lo recomendado (ver sección 4.2).

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.

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 tratados con EPKINLY son limitados y es posible que los pacientes con LBDCG negativo para CD20 obtengan un menor beneficio comparado con los pacientes con LBDCG positivo para CD20. Los posibles riesgos y beneficios asociados con el tratamiento de pacientes con LBDCG negativo para CD20 con epcoritamab no son concluyentes.

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”.

Cada vial de dosis única de 4mg/0.8 ml contiene 21.9 mg de sorbitol, equivalentes a 27.33 mg/ml.

Cada vial de dosis única de 4 mg/0.8 ml contiene 0.32 mg de polisorbato 80, 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 pequeña. Debido a la posibilidad de ICANS, 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 un estudio no aleatorizado de un solo grupo en 167 pacientes con LBCG 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.

La mediana de la duración de la exposición a epcoritamab fue 3,7 meses (intervalo: 0 a 25 meses).

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

Se produjeron reacciones adversas graves en el 52% de los pacientes. La reacción adversa grave más frecuente (≥ 10 %) fue el síndrome de liberación de citoquinas (31%). Siete pacientes (4,2%) experimentaron una reacción adversa mortal (neumonía en 3 pacientes (1,8%), infección vírica en 3 pacientes (1,8%) e ICANS en 1 paciente (0,6%)).

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

Se produjeron retrasos de dosis debidos a reacciones adversas en el 32 % de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron retrasos de dosis ($\geq 3\%$) fueron infecciones víricas (9,6%), SLC (7,2%), neutropenia (4,8%), fiebre (3,0%) y trombocitopenia (3,0%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de los estudios clínicos para epcoritamab (Tabla 6) 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 6 Reacciones adversas notificadas en pacientes con LCBG en recaída o refractario tratados con epcoritamab en el estudio GCT3013-01

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	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	Muy frecuente
Trombocitopenia ^h	Muy frecuente	Frecuente
Linfocitopenia ⁱ	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
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Hipopotasemia	Frecuente	Poco frecuente
Hipomagnesemia	Frecuente	
Síndrome de lisis tumoral ^k	Frecuente	Frecuente
Trastornos cardíacos		
Arritmias cardíacas ^l	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Derrame pleural	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Poco frecuente

Clasificación por órganos y sistemas/término preferente o reacción adversa	Todos los grados	Grado 3-4
Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras ^j	Frecuente	
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal ^m	Muy frecuente	Frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Frecuente
Diarrea	Muy frecuente	
Vómitos	Muy frecuente	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ⁿ	Frecuente	
Prurito	Frecuente	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético ^o	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Cansancio ^p	Muy frecuente	Frecuente
Reacciones en la zona de inyección ^q	Muy frecuente	
Fiebre ^r	Muy frecuente	Poco frecuente
Edema	Muy frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina-transaminasa incrementada	Frecuente	Poco frecuente
Aspartato-transaminasa incrementada	Frecuente	Frecuente
Creatinina sérica incrementada	Frecuente	
Niveles de sodio disminuidos ^t	Frecuente	
Fosfatasa alcalina incrementada	Frecuente	

Grados de las reacciones adversas según NCI CTCAE versión 5.0.

^aLa infección vírica incluye COVID-19 asintomático, COVID-19, infección por citomegalovirus, reactivación de infección por citomegalovirus, gastroenteritis vírica, herpes simplex, herpes zoster y herpes oral.

^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 y candidiasis oral.

^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

^jGrados de las reacciones adversas de SLC e ICANS según los criterios de la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).

^kGrados del síndrome de lisis tumoral 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 maculopapular y erupción pustular.

^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.

^pCansancio incluye astenia, cansancio y letargia.

^qReacciones 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, 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.

^rFiebre incluye temperatura corporal incrementada y fiebre.

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citoquinas

Se produjo SLC de cualquier grado en el 51% (85/167) de los pacientes tratados con epcoritamab. La incidencia de Grado 1 fue del 31%, de Grado 2 fue del 17% y de Grado 3 en el 3,0% de los pacientes. Se produjo SLC recurrente en el 17% de los pacientes. Se produjo SLC de cualquier grado en el 6,6% de los pacientes tras la dosis de preparación (Ciclo 1 Día 1); 13% después de la dosis intermedia (Ciclo 1, Día 8); 44% después de la primera dosis completa (Ciclo 1, Día 15), 4,6% después de la segunda dosis completa (Ciclo 1 Día 22) y 2,8% 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 11 días). La mediana de tiempo hasta el inicio después de la primera dosis completa fue de 20,2 horas (intervalo: 0,2 a 7 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 0,1 a 27 días).

De los 85 pacientes que experimentaron SLC, los signos y síntomas más frecuentes de SLC fueron fiebre 99%, hipotensión 31% e hipoxia 19%. Otros signos y síntomas de SLC en más de dos pacientes fueron escalofríos (11%), taquicardia (incluyendo taquicardia sinusal (9%)), disnea (3,5%) y cefalea (3,5%). Se observó un aumento de las enzimas hepáticas de manera transitoria (ALT o AST > 3 x LSN) de manera concurrente con SLC en el 2,4% de los pacientes con SLC. Ver las secciones 4.2 y 4.4 para la guía de manejo y supervisión.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras

Se produjo ICANS en el 6,0% de los pacientes tratados con epcoritamab; el 4,2% experimentaron Grado 1 y el 1,2% experimentaron Grado 2. Un paciente (0,6%) 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 16,5 días (intervalo: 8 a 141 días). El ICANS se resolvió en el 90% (9/10) de los pacientes con tratamiento de soporte. La mediana de tiempo hasta la resolución del ICANS fue de 5 días (intervalo: 1 a 9 días). En los 10 pacientes con ICANS, el inicio del ICANS fue anterior al SLC en el 20% de los pacientes, concurrente con SLC en el 40%, posterior al inicio del SLC en el 10% y en ausencia de SLC en el 30%.

Infecciones graves

Se produjeron infecciones graves de cualquier grado en el 25% de los pacientes 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%), bacteriemia (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.

Neutropenia

Se produjo neutropenia de cualquier grado en el 31% 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: 1 a 750 días), con una mediana de duración de 15 días (intervalo: 2 a 155 días). De los 51 pacientes que presentaron acontecimientos de neutropenia/recuento de neutrófilos disminuido, el 51% recibió G-CSF para tratar los acontecimientos.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se produjo SLT en el 1,8% de los pacientes. Hubo paciente que experimentó inicio el día 14 con resolución el día 17. Otros dos pacientes experimentaron inicio el día 8 y el día 33, y ambos casos seguían en curso en el momento de la muerte. La causa de las muertes fue la progresión de la enfermedad.

Brote tumoral

El brote tumoral ocurrió en el 3,0% de los pacientes, todos los cuales fueron grado 2. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 17 días (rango de 9 a 34 días) y la mediana de duración fue de 15,5 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 correo electrónico pvregionnorte@abbvie.com.

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 agentes antineoplásicos, 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 <10 células/μl en los sujetos con células B detectables al principio del tratamiento). Un 21% de los sujetos (n=33) presentaba 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.

Tras la administración subcutánea de epcoritamab, se produjeron elevaciones transitorias y moderadas de los niveles circulantes de determinadas citoquinas (IFN-γ, TNFα, 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.

Inmunogenicidad

Se detectaron frecuentemente anticuerpos antimedamento (ADA, de sus siglas en inglés). La incidencia de ADAs relacionados con el tratamiento con la pauta posológica aprobada de 48 mg en la población objetivo con LBDCG fue 2,9% (2,9% positivo, 2,9% indeterminada y 94,3% negativo, N=140 pacientes evaluables) y 2,6% (2,6% positivo, 2,6% indeterminada y 94,9% negativo, N=39 pacientes evaluables) en los estudios GCT3013-01 and GCT3013-04, respectivamente. 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

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 escalado 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 × 10⁹/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 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 7.

Tabla 7

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)
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.	

Características	(N=139)
^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 10,7 meses (intervalo: 0,3 a 17,9 meses). La mediana de duración de la exposición fue de 4,1 meses (intervalo: 0 a 18 meses).

Tabla 8 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 IR 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).

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.

Sobre la base de exposiciones estimadas de manera individual mediante el modelado farmacocinético de la población, siguiendo la dosis SC recomendada de epcoritamab de 48 mg, la media geométrica (% CV) $C_{\text{máx}}$ de epcoritamab es de 10,8 µg/ml (41,7%) y AUC_{0-7d} es de 68,9 día*µg/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%) µg/ml.

La media geométrica (% CV) $C_{\text{máx}}$ de epcoritamab es 7,52 µg/ml (41,1%) y AUC_{0-14d} es 82,6 día*µg/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%) µg/ml.

La media geométrica (% CV) $C_{\text{máx}}$ de epcoritamab es 4,76 µg/ml (51,6%) y AUC_{0-28d} es 74,3 día*µg/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%) µg/ml.

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 $\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 30$ ml/min a $\text{CL}_{\text{Cr}} < 90$ 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 ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ 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 144 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

Acetato de sodio trihidratado
Ácido acético glacial
Sorbitol (E420)
Polisorbato 80
Agua para inyecciones

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

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..

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 del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I incoloro, 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 concentrado para solución inyectable.

Cada caja de cartón contiene 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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. 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.

Preparación de epcoritamab

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

Instrucciones de preparación de las dosis de 0.16 mg y 0.8 mg de epcoritamab

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

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

1)	Preparar el vial de epcoritamab - 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 - 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 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), 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

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), 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.

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.

Fecha de revisión del texto: mayo de 2025