



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-2002-000663-23-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2002-000663-23-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma ABBVIE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto EPKINLY/ EPCORITAMAB, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por la disposición ANMAT Nro. 7075/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que la nueva especialidad medicinal cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción del producto para la indicación solicitada.

Que, asimismo el área interviniente, sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA, 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgos autorizado por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad

de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, los proyectos de los rótulos, prospectos y la información para el paciente se consideran aceptables, y el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que los datos identificatorios característicos del producto a ser transcriptos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma ABBVIE S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial EPKINLY y nombre genérico EPCORITAMAB, la que de acuerdo a lo solicitado será comercializada en la República Argentina por ABBVIE S.A. de acuerdo con los datos identificatorios característicos del producto incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2°.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Autorízanse los textos de los proyectos rótulos; etiquetas y prospectos que constan como documentos IF-2024-63983776-APN-DECBR#ANMAT, IF-2024-63984332-APN-DECBR#ANMAT e IF-2024-63984563-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 6º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 7º.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8º.- Hágase saber que el titular que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTÍCULO 9º.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 10º.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 11º. - Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

ARTÍCULO 12º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 13º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-2002-000663-23-7

rl

PROYECTO DE RÓTULOS DE VIAL (ESTUCHE)

EPKINLY

EPCORITAMAB 5 mg/ml

Concentrado para solución para inyección

1 vial de 1 mL.

Uso subcutáneo

Venta Bajo Receta Archivada.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada vial de dosis única contiene 5 mg de Epcoritamab. Excipientes: acetato de sodio trihidratado, ácido acético, D-sorbitol, polisorbato 80 y agua para inyectables c.s.p.

Almacenar entre 2 °C a 8 °C en refrigeración.

Mantenga en las cajas originales para protegerlo de la luz. No lo congele. No lo agite.

Para información del producto: Ver prospecto.

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CÓDIGO DE BARRAS: XXXXXXXXXX

Lote:

Exp:

Fab:

Elaborado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. K.G Eisenbahnstrasse 2-4 88085 Langenargen Alemania.

Acondicionado por: AbbVie S.r.l. 148 Pontina Km 52 SNC04011 Campoverde di Aprilia (LT) Italia.

Importado y Distribuido por: AbbVie S.A., Ing. E. Butty 240 - Piso 13 – (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud – Certificado N.º

PROYECTO DE RÓTULO DE VIAL (ETIQUETA)

EPKINLY

EPCORITAMAB 5 mg/ml

Concentrado para solución inyectable.

1 ml

Uso subcutáneo.

Almacenar entre 2°C y 8°C. Proteger de la luz. No congelar.

Lote:

Fab:

Exp:

PROYECTO DE RÓTULOS DE VIAL (ESTUCHE)

EPKINLY

EPCORITAMAB 60 mg/ml

Solución inyectable.

1 vial de 1 mL.

Uso subcutáneo

Venta Bajo Receta Archivada.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada vial de dosis única contiene 60 mg de Epcoritamab. Excipientes: acetato de sodio trihidrato, ácido acético, D-sorbitol, polisorbato 80 y agua para inyectables c.s.p.

Almacenar entre 2 °C a 8 °C en refrigeración.

Mantenga en las cajas originales para protegerlo de la luz. No lo congele. No lo agite.

Para información del producto: Ver prospecto.

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CÓDIGO DE BARRAS: XXXXXXXXXX

Lote:

Exp:

Fab:

Elaborado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. K.G Eisenbahnstrasse 2-4 88085 Langenargen Alemania.

Acondicionado por: AbbVie S.r.l. 148 Pontina Km 52 SNC04011 Campoverde di Aprilia (LT) Italia.

Importado y Distribuido por: AbbVie S.A., Ing. E. Butty 240 - Piso 13 – (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud – Certificado N.º.....

PROYECTO DE RÓTULO DE VIAL (ETIQUETA)

EPKINLY

EPCORITAMAB 60 mg/ml

Solución inyectable.

1 ml

Uso subcutáneo.

Almacenar entre 2°C y 8°C. Proteger de la luz. No congelar.

Lote:

Fab:

Exp:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ROTULOS EPKINLY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.18 11:47:24 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.18 11:47:24 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO PARA EL MÉDICO

EPKINLY EPCORITAMAB

5 mg/ml - Concentrado para solución para inyección

60 mg/ml - Solución inyectable

Contiene 1 vial de 1 ml.

Uso Subcutáneo - Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Vial de 5mg/ml

Cada vial de dosis única de 1 ml contiene: 5 mg de Epcoritamab, 3.53 mg de acetato de sodio trihidratado, 0.24 mg de ácido acético, 27.3 mg de D-sorbitol, 0.40 mg de polisorbato 80 y agua para inyectable c.s.p 1.00 ml.

Vial de 60 mg/ml

Cada vial de dosis única de 1 ml contiene: 60 mg de Epcoritamab, 3.53 mg de acetato de sodio trihidratado, 0.24 mg de ácido acético, 27.3 mg de D-sorbitol, 0.40 mg de polisorbato 80 y agua para inyectable c.s.p 1.00 ml.

Código ATC: L01FX

INDICACIÓN

Epkinly/Epcoritamab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Epcoritamab es un anticuerpo biespecífico IgG1 humanizado que se une a un epítoto extracelular específico de CD20 en las células B y a CD3 en las células T. El CD20 se expresa en la mayoría de los linfomas y leucemias de células B humanas y en células B en sangre periférica, pero no en células madre hematopoyéticas ni en células plasmáticas. La actividad de Epcoritamab depende de la interacción simultánea de Epcoritamab con las células cancerígenas que expresan CD20 y las células T endógenas que expresan CD3, lo cual induce la activación específica de las células T y la destrucción mediada por células T de las células que expresan CD20, ya que Epcoritamab no tiene mecanismos inmunoefectores directos.

La región FC de Epcoritamab esta silenciada por 3 mutaciones puntuales, garantizando la activación de las células T y evitando la unión al receptor FC de otras células por lo que no habrá citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), citotoxicidad celular dependiente del complemento (CDC) ni fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP)

Farmacodinámica

Epcoritamab indujo la disminución de las células B circulantes (definida como recuentos de células B CD19 <10 células/ μ l en sujetos que tenían células B detectables al inicio del tratamiento) después de la primera dosis completa (48 mg), que se mantuvo mientras los pacientes permanecieron en tratamiento. El tratamiento posterior con Epcoritamab indujo la expansión y la activación de las células T circulantes desde el período inicial.

Después de la administración subcutánea de Epcoritamab, hubo elevaciones transitorias y modestas de los niveles circulantes de citoquinas seleccionadas (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2, e IL-10), principalmente después de la administración de la primera dosis completa (48 mg) con niveles máximos entre 1 y 4 días. Los niveles regresaron al valor inicial antes de la dosis completa posterior.

Farmacocinética

La farmacocinética poblacional después de la administración subcutánea de Epkinly/Epcoritamab se describió por un modelo bicompartimental con absorción subcutánea de primer orden y eliminación del medicamento mediada por el objetivo. Se observó y caracterizó la variabilidad farmacocinética de moderada a alta para Epkinly/Epcoritamab por una variabilidad interindividual (IIV, en sus siglas en inglés) que osciló entre el 25,7 % y el 137,5 % del coeficiente de variación (CV) para los parámetros de farmacocinética (PK, en sus siglas en inglés) de Epkinly/Epcoritamab.

Después de la dosis SC recomendada de 48 mg de Epkinly/Epcoritamab, la C_{max} de la media geométrica (% de CV) de Epkinly/Epcoritamab es de 10,8 µg/ml (41,7 %) y el AUC0-7d es de 68,9 días*mcg/ml (45,1 %) al final del cronograma de administración semanal.

La media geométrica (% de CV) de la C_{max} de Epkinly/Epcoritamab es de 7,52 mcg/ml (41,1 %) y el AUC0-14d es de 82,6 días*mcg/ml (49,3 %) al final del cronograma cada dos semanas (q2w).

La media geométrica (% de CV) de la C_{max} de Epkinly/Epcoritamab es de 4,76 µg/ml (51,6 %) y el AUC0-28d es de 74,3 días*mcg/ml (69,5 %) en estado de equilibrio durante el cronograma de cada 4 semanas (q4w).

Absorción

Las concentraciones máximas ocurrieron alrededor de 3 a 4 días (T_{max}) en pacientes con LBCL que recibieron la dosis completa de 48 mg.

Distribución

La media geométrica (% de CV) del volumen de distribución central es de 8,27 l (27,5 %) en función del modelo de PK poblacional.

Biotransformación

La vía metabólica de Epkinly/Epcoritamab no se ha estudiado de manera directa. Al igual que otros productos terapéuticos proteicos, se espera que Epkinly/Epcoritamab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas.

Eliminación

Se espera que Epkinly/Epcoritamab se someta a una depuración mediada por el objetivo saturable. La media geométrica (% de CV) de la depuración (l/día) es de 0,441 (27,8 %). La vida media de Epkinly/Epcoritamab depende de la concentración. La media geométrica de la vida media derivada del modelo de PK poblacional de Epkinly/Epcoritamab en dosis completa (48 mg) osciló entre 22 y 25 días en función de la frecuencia de la administración de la dosis.

Farmacocinética en poblaciones especiales

No se observaron efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética de Epkinly/Epcoritamab en función de la edad (20 a 89 años), el sexo, la raza/el origen étnico (blanco, asiático y otro), la insuficiencia renal de leve a moderada (ClCr ≥ 30 ml/min a ClCr < 90 ml/min), la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN, o bilirrubina total de 1 a 1,5 veces el LSN y cualquier valor de AST) después de considerar las diferencias en el peso corporal. No se ha estudiado a ningún paciente con enfermedad renal grave en estado terminal (ClCr < 30 ml/min) ni insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 veces el LSN y cualquier valor de AST). Existen datos muy limitados sobre la insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $> 1,5$ a 3 veces el LSN y cualquier valor de AST). Por lo tanto, se desconoce la farmacocinética de Epkinly/Epcoritamab en estas poblaciones.

Al igual que otras proteínas terapéuticas, el peso corporal (39 kg a 144 kg) tiene un efecto de importancia estadística sobre la farmacocinética de Epkinly/Epcoritamab; sin embargo, este efecto no es clínicamente relevante en todas las categorías de peso corporal (< 65 kg, 65 - < 85 , ≥ 85).

Uso pediátrico

No se ha establecido la farmacocinética de Epkinly/Epcoritamab en pacientes pediátricos.

Inmunogenicidad

En el estudio clínico EPCORE, 4 de los 158 pacientes (2,5 %) tratados con la dosis completa de 48 mg de [Epkinly/Epcoritamab] y que fueron evaluables para detectar la presencia de anticuerpos contra el fármaco (ADA) dieron positivo para anticuerpos anti-epcoritamab durante el tratamiento (dos el día 22 del ciclo 2, uno el día 22 del ciclo 1 y uno el día 1 del ciclo 2) con valores de 1:320 o menos. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado con el desarrollo de anticuerpos de unión anti-epcoritamab en función de un análisis de farmacocinética poblacional. No existen datos suficientes para evaluar el efecto de ADA sobre la seguridad o eficacia de Epkinly/Epcoritamab.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada y premedicación

Epkinly/Epcoritamab se administra solamente por inyección subcutánea (SC). Epkinly/Epcoritamab debe ser administrado por un profesional sanitario autorizado.

Se administra Epkinly/Epcoritamab de acuerdo con el siguiente cronograma en ciclos de 28 días.

Tabla 1: Cronograma de administración de las dosis

Calendario de dosis	Ciclo de tratamiento	Días	Dosis de epcoritamab (mg) ^a
Semanalmente	Ciclo 1	1	0.16 mg (Dosis incremental 1)
		8	0.8 mg (Dosis incremental 2)
		15	48 mg (Primera dosis completa)
		22	48 mg
Semanalmente	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 inicial, 0,8 mg es una dosis intermedia y 48 mg es una dosis completa.

Administre Epkinly/Epcoritamab hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Premedicación y profilaxis

Epkinly/Epcoritamab se debe administrar a pacientes adecuadamente hidratados.

Los detalles sobre la premedicación recomendada para el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Premedicación para Epkinly/Epcoritamab Ciclo	Paciente que requiere premedicación	Premedicación	Administración
Ciclo 1	Todos los pacientes	Prednisolona (100 mg por vía oral o intravenosa [IV]) o equivalente	<ul style="list-style-type: none"> Entre 30 y 120 minutos antes de cada administración semanal de Epkinly/Epcoritamab Y durante tres días consecutivos después de cada administración semanal de Epkinly/Epcoritamab en el ciclo 1
		<ul style="list-style-type: none"> Difenhidramina (50 mg por vía oral o IV) o equivalente Acetaminofén (entre 650 y 1000 mg por vía oral) 	<ul style="list-style-type: none"> Entre 30 y 120 minutos antes de la administración de Epkinly/Epcoritamab
Ciclo 2 en adelante	Pacientes que presentaron CRS de grado 2 o 3 ^a con administración de dosis previa	<ul style="list-style-type: none"> Prednisolona (100 mg por vía oral o intravenosa [IV]) o equivalente Difenhidramina (50 mg por vía oral o IV) o equivalente Acetaminofén (entre 650 y 1000 mg por vía oral) 	<ul style="list-style-type: none"> Entre 30 y 120 minutos antes de la siguiente administración de Epkinly/Epcoritamab después de un evento de CRS de grado 2 o 3^a Y durante tres días consecutivos después de la siguiente administración de Epkinly/Epcoritamab, hasta que Epkinly/Epcoritamab se administre sin eventos de CRS posteriores de grado 2 o superior

^a Se suspenderá de manera permanente la administración de Epkinly/Epcoritamab si un paciente tiene un evento de CRS de grado 4.

Se recomienda enfáticamente la prevención contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) y las infecciones por virus del herpes, especialmente durante la administración concomitante de corticoesteroides.

Monitoree a los pacientes para detectar posibles eventos de CRS y síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS) después de la administración de Epkinly/Epcoritamab durante el ciclo 1 y en ciclos posteriores, según sea necesario, a criterio del médico. Después de la administración de la primera dosis completa, los pacientes deben permanecer cerca de un centro de atención médica que pueda evaluar y manejar posibles eventos de CRS o ICANS durante

al menos 24 horas. Advierta a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados con el CRS y el ICANS, y sobre la necesidad de solicitar atención médica inmediata si se presentan signos o síntomas en cualquier momento (consulte **Advertencias y precauciones**)

Omisión o retraso de la dosis

Se requiere un nuevo ciclo inicial (idéntico al ciclo 1 con profilaxis estándar para CRS):

- si hay más de 8 días entre la dosis inicial (0,16 mg) y la dosis intermedia (0,8 mg); o
- si hay más de 14 días entre la dosis intermedia (0,8 mg) y la primera dosis completa (48 mg); o
- si hay más de 6 semanas entre las dosis completas (48 mg).

Después del nuevo ciclo inicial, el paciente debe retomar el tratamiento con el día 1 del siguiente ciclo de tratamiento planificado (posterior al ciclo durante el cual se retrasó la dosis).

Modificaciones de la dosis y manejo terapéutico de las reacciones adversas

Síndrome de liberación de citoquinas (CRS)

Los pacientes tratados con Epkinly/Epcoritamab pueden presentar CRS.

Evaluar y tratar otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión. Si se sospecha de CRS, maneje el evento de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 3. Los pacientes que presentan CRS se deben monitorear con mayor frecuencia durante las siguientes administraciones programadas de Epkinly/Epcoritamab.

Tabla 3: Orientación sobre la clasificación y el manejo del CRS

Grado ¹	Terapia recomendada	Modificación de la dosis de Epkinly/Epcoritamab
<p>Grado 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (temperatura ≥ 38 °C) sin hipotensión ni hipoxia 	<p>Tratamiento anticitoquinas: Considere el tratamiento anticitoquinas en ciertos casos, p. ej., edad avanzada, alta carga tumoral, células tumorales circulantes, fiebre refractaria al tratamiento con antipiréticos. 8 mg/kg de tocilizumab por vía IV en un período de 1 hora (no exceder los 800 mg por dosis). Repita el tratamiento con tocilizumab después de al menos 8 horas, según sea necesario. Máximo de 2 dosis en un período de 24 horas.</p> <p>Corticoesteroides Dexametasona 10-20 mg IV día (o equivalente)</p> <p>En caso de ICANS simultáneo, elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra). Consulte la Tabla 4.</p> <p>En caso de ICANS simultáneo, se recomienda enfáticamente iniciar tratamiento con corticoesteroides.</p>	<p>Interrumpa la administración de Epkinly/Epcoritamab hasta la resolución del evento de CRS.</p>

Grado ¹	Terapia recomendada	Modificación de la dosis de Epkinly/Epcoritamab
<p>Grado 2^a</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (temperatura ≥ 38 °C) <p>Y</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión que no requiere vasopresores <p>Y/O</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxia que requiere cánula nasal de bajo flujo (≤ 6 l/minuto) u oxígeno indirecto (<i>blow-by</i>) 	<p>Tratamiento anticitoquinas: 8 mg/kg de tocilizumab por vía IV durante 1 hora (no exceder los 800 mg por dosis). Repita el tratamiento con tocilizumab después de al menos 8 horas, según sea necesario. Máximo de 2 dosis en un período de 24 horas.</p> <p>Corticoesteroides Dexametasona 10-20 mg IV día (o equivalente)</p> <p>Si el CRS es refractario al tratamiento anticitoquinas inicial, comience un tratamiento con corticoesteroides o aumente la dosis de este, y considere un tratamiento anticitoquinas alternativo.</p> <p>En caso de ICANS simultáneo, elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra). Consulte la Tabla 4.</p> <p>:</p> <p>Se recomienda enfáticamente iniciar tratamiento con corticoesteroides.</p>	<p>Interrumpa la administración de Epkinly/Epcoritamab hasta la resolución del evento de CRS.</p>
<p>Grado 3^a</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (temperatura ≥ 38 °C) <p>Y</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión que requiere 1 vasopresor con o sin vasopresina <p>Y/O</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxia que requiere cánula nasal de alto flujo (>6 l/minuto), mascarilla respiratoria, mascarilla 	<p>Tratamiento anticitoquinas 8 mg/kg de tocilizumab por vía IV durante 1 hora (no exceder los 800 mg por dosis). Repita el tratamiento con tocilizumab después de al menos 8 horas, según sea necesario. Máximo de 2 dosis en un período de 24 horas.</p> <p>Corticoesteroides: Dexametasona (p. ej., de 10 a 20 mg IV cada 6 horas). Si no hay respuesta, inicie tratamiento con 1000 mg/día de metilprednisolona.</p>	<p>Interrumpa la administración de Epkinly/Epcoritamab hasta la resolución del evento de CRS.</p>

Grado ¹	Terapia recomendada	Modificación de la dosis de Epkinly/Epcoritamab
de no reinhalación o mascarilla tipo Venturi	<p>Si el CRS es refractario al tratamiento anticitoquinas inicial, comience un tratamiento con corticoesteroides o aumente la dosis de este, y considere un tratamiento anticitoquinas alternativo.</p> <p>En caso de ICANS simultáneo, elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra). Consulte la Tabla 4.</p>	
<p>Grado 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (temperatura ≥ 38 °C) <p>Y</p> <p>Hipotensión que requiere ≥ 2 vasopresores (excluida la vasopresina)</p> <p>Y/O</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxia que requiere respiración artificial con presión positiva (p. ej., presión positiva continua [CPAP, en sus siglas en inglés], bipresión positiva [BiPAP, en sus siglas en inglés], intubación y ventilación mecánica) 	<p>Tratamiento anticitoquinas</p> <p>8 mg/kg de tocilizumab por vía IV durante 1 hora (no exceder los 800 mg por dosis). Repita el tratamiento con tocilizumab después de al menos 8 horas, según sea necesario. Máximo de 2 dosis en un período de 24 horas.</p> <p>Corticoesteroides</p> <p>Dexametasona (p. ej., de 10 a 20 mg IV cada 6 horas). Si no hay respuesta, inicie tratamiento con 1000 mg/día de metilprednisolona.</p> <p>Si el CRS es refractario al tratamiento anticitoquinas inicial, comience un tratamiento con corticoesteroides o aumente la dosis de este, y considere un tratamiento anticitoquinas alternativo.</p> <p>En caso de ICANS simultáneo, elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra). Consulte la Tabla 4.</p>	Interrupción permanente de Epkinly/Epcoritamab
<p>¹ CRS calificado de acuerdo con los criterios de consenso de la Sociedad Estadounidense de Trasplantes y Terapia Celular (ASTCT) (Lee et al., 2019).</p> <p>^a Si se produce CRS de grado 2 o 3 con la segunda dosis completa o posterior, administre la profilaxis para CRS con cada dosis posterior hasta que se administre la dosis de Epkinly/Epcoritamab sin un evento de CRS posterior (de cualquier grado).</p>		

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS, en sus siglas en inglés)

Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de ICANS. Descarte otras causas de síntomas neurológicos. Si se sospecha ICANS, se lo debe manejar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 4.

Tabla 4: Orientación sobre clasificación y manejo del ICANS

Grado ¹	Terapia recomendada	Modificación de la dosis de Epkinly/Epcoritamab
<p>Grado 1</p> <p>Puntuación^c ICE 7-9^b o, nivel de conciencia deprimido^b: despierta espontáneamente</p>	<p>10 mg de dexametasona IV cada 12 horas</p> <p>Considere la administración de medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta la resolución del ICANS</p> <p><u>Tratamiento anticitoquinas</u> <i>Sin CRS simultáneo</i>: No se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas.</p> <p><i>CRS simultáneo</i>: Se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas. Elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra) si es posible.</p> <ul style="list-style-type: none">• Considere la administración de anakinra con una dosis diaria de 100 mg SC o 200 mg SC (100 mg cada 12 horas) según la gravedad de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes. Se debe administrar anakinra hasta la resolución de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes que podrían beneficiarse del tratamiento con anakinra.• Considere la administración de siltuximab, 11 mg/kg IV durante 1 hora, solo una vez.	<p>Interrumpa la administración de Epkinly/Epcoritamab hasta la resolución del evento.</p>
<p>Grado 2</p> <p>Puntuación^c ICE 3-6 o, nivel de conciencia deprimido^b: despierta con voz</p>	<p>De 10 a 20 mg de dexametasona IV cada 12 horas</p> <p>Considere la administración de medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta la resolución del ICANS.</p> <p><u>Tratamiento anticitoquinas</u>: <i>Sin CRS simultáneo</i>: No se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas.</p> <p><i>CRS simultáneo</i>: Se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas. Elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra) si es posible.</p> <ul style="list-style-type: none">• Considere la administración de anakinra con una dosis diaria de 100 mg SC o 200 mg SC (100 mg cada 12 horas) según la gravedad de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes. Se debe administrar anakinra hasta la resolución de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes que podrían beneficiarse del tratamiento con anakinra.	<p>Interrumpa la administración de Epkinly/Epcoritamab hasta la resolución del evento.</p>

Grado ¹	Terapia recomendada	Modificación de la dosis de Epkinly/Epcoritamab
	<ul style="list-style-type: none"> • Considere la administración de siltuximab, 11 mg/kg IV durante 1 hora, solo una vez. 	
<p>Grado 3 Puntuación^c ICE 0-2 o, nivel de conciencia deprimido^b: despierta solo, al estímulo táctil o</p> <p>convulsiones^b, ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cualquier convulsión clínica, focal o generalizada que se resuelve rápidamente, o • convulsiones no convulsivas en el electroencefalograma (EEG) que se resuelven con intervención, o • presión intracraneal elevada: edema^b focal/local en neuroimagen^c 	<p>De 10 a 20 mg de dexametasona IV cada 6 horas. Si no hay respuesta, inicie tratamiento con 1000 mg/día de metilprednisolona.</p> <p>Considere la administración de medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta la resolución del ICANS.</p> <p><u>Tratamiento anticitoquinas</u> <i>Sin CRS simultáneo</i>: No se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas.</p> <p><i>CRS simultáneo</i>: Se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas: Elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra) si es posible.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considere la administración de anakinra con una dosis diaria de 100 mg SC o 200 mg SC (100 mg cada 12 horas) según la gravedad de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes. Se debe administrar anakinra hasta la resolución de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes que podrían beneficiarse del tratamiento con anakinra. • Considere la administración de siltuximab, 11 mg/kg IV durante 1 hora, solo una vez. 	<p>Primer episodio: retrase la administración de Epkinly/Epcoritamab hasta la resolución del evento.</p> <p>Segundo episodio: interrumpa la administración de Epkinly/Epcoritamab de manera permanente.</p>
<p>Grado 4 Puntuación^{c, b} ICE 0 o, nivel de conciencia deprimido^b ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • el paciente no puede despertarse o requiere estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertarse, o • estupor o coma. 	<p>De 10 a 20 mg de dexametasona IV cada 6 horas. Si no hay respuesta, inicie tratamiento con 1000 mg/día de metilprednisolona.</p> <p>Considere la administración de medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) hasta la resolución del ICANS.</p> <p><u>Tratamiento anticitoquinas:</u> <i>Sin CRS simultáneo</i>: No se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas.</p> <p><i>CRS simultáneo</i>: Se recomienda administrar tratamiento anticitoquinas. Elija una alternativa al tocilizumab (p. ej., siltuximab, anakinra) si es posible.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considere la administración de anakinra con una dosis diaria de 100 mg SC o 200 mg SC (100 mg cada 12 horas) según la gravedad de la neurotoxicidad y 	<p>Interrumpa la administración de Epkinly/Epcoritamab de manera permanente.</p>

Grado ¹	Terapia recomendada	Modificación de la dosis de Epkinly/Epcoritamab
<ul style="list-style-type: none"> • O convulsiones^b, ya sea: • convulsiones prolongadas potencialmente mortales (> 5 minutos), o • convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin retorno al valor inicial o <p>hallazgos motores^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • debilidad motora focal profunda como hemiparesia o paraparesia, • o <p>presión intracraneal elevada/ edema^b cerebral, con signos/síntomas como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebral difuso en neuroimagen, • o • postura de descerebración o decorticación, o • parálisis del VI par craneal, o • papiledema, • o <p>tríada de Cushing</p>	<p>otras toxicidades concurrentes. Se debe administrar anakinra hasta la resolución de la neurotoxicidad y otras toxicidades concurrentes que podrían beneficiarse del tratamiento con anakinra.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considere la administración de siltuximab, 11 mg/kg IV durante 1 hora, solo una vez. 	

^a ICANS calificado de acuerdo con la clasificación de consenso de la ASTCT del ICANS (Lee et al., 2019)

^bEl grado ICANS está determinado por el evento más severo (puntuación ICE, nivel de conciencia, convulsiones, hallazgos motores, elevación de la PIC/edema cerebral) no atribuible a ninguna otra causa.

^cSi el paciente está despierto y es capaz de efectuar actividades que permitan una evaluación de la encefalopatía asociada a células efectoras inmunitarias (ICE), evalúe: Orientación (orientado al año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos): Nombrar (nombrar 3 objetos por ejemplo, señalar el reloj, el bolígrafo, el botón = 3 puntos); Seguir órdenes (por ejemplo, “muéstrame 2 dedos” o “cierra los ojos y saca la lengua” = 1 punto): Escritura (capacidad para escribir

Grado ¹	Terapia recomendada	Modificación de la dosis de Epkinly/Epcoritamab
una oración estándar = 1 punto); y Atención (contar hacia atrás desde 100 hasta diez = 1 punto). Si el paciente no se despierta y no puede realizar la Evaluación ICE (Grado 4 ICANS) = 0 puntos.		

Preparación y administración

Epcoritamab debe ser preparado y administrado por un profesional sanitario como inyección subcutánea (SC). Cada vial de epcoritamab está destinado a ser usado en una dosis única.

La administración de Epkinly/Epcoritamab se realiza en ciclos de 28 días conforme al cronograma de administración que se indica en la Sección 3.1.

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y/o el recipiente lo permitan.

Preparación de la dosis

Utilice una técnica aséptica para preparar Epkinly/Epcoritamab. No es necesaria la filtración de la solución diluida.

Instrucciones para la preparación de dosis de 0,16 mg y 0,8 mg de Epkinly/Epcoritamab

Instrucciones para preparar la dosis inicial de 0,16 mg (2 diluciones son necesarias)

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

1) Prepare el vial de Epkinly/Epcoritamab <ol style="list-style-type: none"> Retire del refrigerador el vial de 4 mg/0,8 ml de Epkinly/Epcoritamab Deje que el vial alcance la temperatura ambiente por no más de 1 hora. Agite suavemente el vial de Epkinly/Epcoritamab. NO invierta, mezcle ni agite vigorosamente el vial.
2) Realice la primera dilución <ol style="list-style-type: none"> Etiquete un vial vacío de tamaño adecuado como "Dilución A". Transfiera 0,8 ml de Epkinly/Epcoritamab al vial Dilución A. Transfiera 4,2 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 %, solución estéril, al vial Dilución A. Agite suavemente el vial de Dilución A durante 30 a 45 segundos.
3) Realice la segunda dilución <ol style="list-style-type: none"> Etiquete un vial vacío de tamaño adecuado como "Dilución B". Transfiera 2 ml de solución del vial Dilución A al vial de Dilución B. El vial de Dilución A ya no es necesario. Transfiera 8 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 %, solución estéril al vial Dilución B para obtener una concentración final de 0,16 mg/mL Agite suavemente el vial de Dilución B durante 30 a 45 segundos.
4) Extraiga la dosis <ol style="list-style-type: none"> Extraiga 1 ml de la solución del vial de Dilución B en una jeringa.
5) Etiquete la jeringa Etiquete la jeringa con la concentración de la dosis (0,16 mg) y la hora del día.

Deseche el vial y cualquier porción no utilizada de Epkinly/Epcoritamab de acuerdo con los requisitos locales.

Instrucciones para preparar la dosis intermedia de 0,8 mg – (1 dilución es necesaria)

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

1) Prepare el vial de Epkinly/Epcoritamab <ol style="list-style-type: none"> Retire del refrigerador un vial de 4 mg/0,8 ml de Epkinly/Epcoritamab. Deje que el vial alcance la temperatura ambiente por no más de 1 hora.
--

<p>c) Agite suavemente el vial de Epkinly/Epcoritamab. NO invierta, mezcle ni agite vigorosamente el vial.</p>
<p>2) Realice la dilución</p> <p>a) Etiquete un vial vacío de tamaño adecuado como “Dilución A”.</p> <p>b) Transfiera 0,8 ml de Epkinly/Epcoritamab al vial Dilución A.</p> <p>c) Transfiera 4,2 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 %, solución estéril, al vial Dilución A para obtener una concentración final de 0,8 mg/mL.</p> <p>d) Agite suavemente el vial de Dilución A durante 30 a 45 segundos.</p>
<p>3) Extraiga la dosis</p> <p>a) Extraiga 1 ml de epcoritamab diluido del vial Dilución A en una jeringa.</p>
<p>4) Etiquete la jeringa</p> <p>Etiquete la jeringa con la concentración de la dosis (0,8 mg) y la hora del día.</p>

Deseche el vial y cualquier porción no utilizada de Epkinly/Epcoritamab de acuerdo con los requisitos locales.

Instrucciones para preparar la dosis completa de 48 mg – (ninguna dilución es necesaria)

El vial de 48 mg/0,8 ml de Epkinly/Epcoritamab se suministra como una solución lista para usar que no necesita dilución antes de la administración.

<p>1) Prepare el vial de Epkinly/Epcoritamab</p> <p>a) Retire del refrigerador un vial de 48 mg/0,8 ml de Epkinly/Epcoritamab.</p> <p>b) Deje que el vial alcance la temperatura ambiente por no más de 1 hora.</p> <p>c) Agite suavemente el vial de Epkinly/Epcoritamab. NO invierta, mezcle ni agite vigorosamente el vial.</p>
<p>2) Extraiga la dosis</p> <p>Extraiga 0,8 ml de Epkinly/Epcoritamab en una jeringa.</p>
<p>3) Etiquete la jeringa</p> <p>Etiquete la jeringa con la concentración de la dosis (48 mg) y la hora del día.</p>

Deseche el vial y cualquier porción no utilizada de Epkinly/Epcoritamab de acuerdo con los requisitos locales.

Almacenamiento de Epkinly/Epcoritamab diluido y preparado

Utilice inmediatamente o almacene la solución de Epkinly/Epcoritamab en un refrigerador y protéjala de la luz hasta por 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C desde el momento de la preparación. En el plazo de estas 24 horas, la solución de Epkinly/Epcoritamab se puede almacenar durante 12 horas a temperatura ambiente desde el inicio de la preparación de la dosis hasta la administración. Minimice la exposición a la luz natural. Deje que la solución de Epkinly/Epcoritamab se equilibre a temperatura ambiente antes de la administración. Deseche la solución de Epkinly/Epcoritamab no utilizada más allá del tiempo de almacenamiento permitido.

Lugar de administración

Preferentemente, el lugar de la inyección debe estar en la parte inferior del abdomen o en el muslo. Se recomienda alternar el lugar de la inyección entre el lado izquierdo y derecho, o viceversa, especialmente durante la administración semanal (ciclos 1 a 3).

Administración de la dosis en poblaciones especiales

Uso pediátrico

Aún no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Epkinly/Epcoritamab en niños menores de 18 años.

Uso geriátrico

En pacientes con LBCL en el estudio EPCORE NHL-1, 48 pacientes (31 %) tenían entre ≥65 y <75 años, y 29 pacientes (18 %) tenían ≥75 años. No se observaron diferencias de importancia clínica en la seguridad ni en la eficacia entre los pacientes ≥65 años en comparación con los pacientes adultos más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No se pueden realizar recomendaciones de dosis para pacientes con insuficiencia renal grave y enfermedad renal en estado terminal.

Insuficiencia hepática

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

No se pueden realizar recomendaciones de dosis para pacientes con insuficiencia de moderada a grave.

CONTRAINDICACIONES

No se conocen.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Síndrome de liberación de citoquinas

Se han producido casos de síndrome de liberación de citoquinas, que puede ser potencialmente mortal o mortal, en pacientes que recibían epcoritamab. Los signos y síntomas más frecuentes del CRS incluyen pirexia, hipotensión e hipoxia. Otros signos y síntomas del CRS observados en más de dos pacientes incluyen escalofríos, taquicardia, dolor de cabeza y disnea.

La mediana del tiempo hasta la aparición del CRS desde la dosis de epcoritamab más recientemente administrada fue de 2 días (rango: de 1 a 11 días).

La mediana del tiempo hasta la aparición después de la primera dosis completa fue de 20,6 horas (rango: de 0,2 días a 7 días).

La mayoría de los eventos de CRS ocurrieron en el ciclo 1 y estuvieron asociados con la primera dosis completa de epcoritamab. La mediana de la duración del CRS fue de 2 días (rango: de 1 a 27 días). Administre corticoesteroides preventivos para mitigar el riesgo de CRS [consulte **Posología y administración**].

Monitoree a los pacientes para detectar posibles eventos de CRS después de la administración de epcoritamab durante el ciclo 1 y en ciclos posteriores, según sea necesario, a criterio del médico. Después de la administración de la primera dosis completa, los pacientes deben permanecer cerca de un centro de atención médica que pueda evaluar y manejar posibles eventos de CRS durante al menos 24 horas. Ante los primeros signos o síntomas de CRS, inicie la administración de tratamiento de soporte con tocilizumab y/o corticoesteroides, según corresponda. Advierta a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados al CRS, e indíqueles que se contacten con su médico y busquen atención médica inmediata en caso de presentar signos o síntomas en cualquier momento. Según la gravedad del cuadro, el manejo terapéutico del CRS puede requerir que el tratamiento con epcoritamab se retrase temporalmente o se interrumpa por completo [consulte **Posología y administración**].

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

Se han producido casos de ICANS, incluido un evento mortal, en pacientes que recibían epcoritamab. El ICANS puede manifestarse como afasia, nivel alterado de conciencia, deterioro de las habilidades cognitivas, debilidad motriz, convulsiones y edema cerebral.

La mediana del tiempo hasta la aparición del ICANS desde el inicio del tratamiento con epcoritamab (día 1 del ciclo 1) fue de 16,5 días (rango: de 8 a 141 días). La mayoría de los casos de ICANS ocurrieron dentro del ciclo 1 del tratamiento con epcoritamab, pero algunos tuvieron aparición tardía. La mediana de la duración del ICANS fue de 5 días (rango: de 1 a 9 días). La aparición del ICANS puede ser concurrente con el CRS, después de la resolución del CRS o en ausencia de CRS.

Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de ICANS después de la administración de epcoritamab durante el ciclo 1 y en los ciclos posteriores, según sea necesario, a criterio del médico. Después de la administración de la primera dosis completa, los pacientes deben permanecer cerca de un centro de atención médica que pueda evaluar y manejar posibles eventos de ICANS durante al menos 24 horas. Ante los primeros signos o síntomas de ICANS, se debe iniciar tratamiento con corticoesteroides y medicamentos anticonvulsivos no sedantes, según corresponda. (**Posología y administración**). Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas del ICANS, y explique que la aparición de los eventos puede retrasarse. Indique a los pacientes que se contacten con su médico y busquen atención médica inmediata en caso de presentar signos o síntomas en cualquier momento. Retrase o interrumpa el tratamiento con epcoritamab según lo recomendado (**Posología y administración**).

Infecciones graves

El tratamiento con Epcoritamab puede provocar un mayor riesgo de infecciones. Se han observado infecciones graves, incluidas infecciones mortales y reactivación viral, en pacientes tratados con Epcoritamab en estudios clínicos [**Reacciones Adversas**].

Evite la administración de Epcoritamab en pacientes con infecciones sistémicas activas de importancia clínica. Según corresponda, administre antimicrobianos preventivos [**Posología y administración**]. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones antes y durante el tratamiento, y trate de acuerdo con las directrices y la práctica estándar/locales.

Inmunización

No se deben administrar inmunizaciones elaboradas con microbios vivos y/o inmunizaciones elaboradas con microbios vivos atenuadas de manera concomitante con Epkinly/Epcoritamab. No se han realizado estudios en pacientes que hayan recibido inmunizaciones elaboradas con microbios vivos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Epkinly/Epcoritamab.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

En función de su mecanismo de acción, Epkinly/Epcoritamab puede causar daño fetal, incluida la linfocitopenia de células B y alteraciones en las respuestas inmunitarias normales, cuando se administra a mujeres embarazadas. No existen datos sobre el uso de Epkinly/Epcoritamab en mujeres embarazadas. No se realizaron estudios con Epkinly/Epcoritamab sobre la reproducción animal. Los anticuerpos IgG1, tales como Epkinly/Epcoritamab, pueden atravesar la placenta y provocar exposición fetal. Advierta a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Datos (animales y/o seres humanos)

No se realizaron estudios con Epkinly/Epcoritamab sobre la reproducción animal. No existen datos sobre el uso de Epkinly/Epcoritamab en mujeres embarazadas.

Lactancia

No se sabe si Epkinly/Epcoritamab se excreta en la leche humana ni su efecto en la producción de leche. Debido a que se sabe que las IgG están presentes en la leche, puede producirse exposición neonatal a Epkinly/Epcoritamab a través de la transferencia lactacional.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Epkinly/Epcoritamab y durante al menos 4 meses después de la administración de la última dosis.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Reproducción

Antes de iniciar el tratamiento con Epkinly/Epcoritamab en mujeres con capacidad reproductiva, debe verificarse el estado de embarazo.

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad reproductiva deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Epkinly/Epcoritamab y durante, al menos, 4 meses después de la administración de la última dosis.

Fertilidad (hombres)

No se han realizado estudios de fertilidad con Epkinly/Epcoritamab. Se desconoce el efecto de Epkinly/Epcoritamab sobre la fertilidad masculina y femenina.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de Epkinly/Epcoritamab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a la posibilidad de que se desarrolle ICANS, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución (o eviten si presentan síntomas) al conducir o utilizar máquinas pesadas o potencialmente peligrosas.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en estudios clínicos

EPCORE™ NHL-1

La seguridad de Epkinly/Epcoritamab se evaluó en un estudio no aleatorizado de un solo brazo en 167 pacientes con LBCL en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, el cual incluyó a todos los pacientes que se inscribieron en la dosis de 48 mg y recibieron al menos una dosis de Epkinly/Epcoritamab.

La mediana de la duración de la exposición a Epkinly/Epcoritamab fue de 3,7 meses (rango: 0 a 20 meses).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 40 % de los pacientes; la reacción adversa grave más frecuente (≥ 10 %) fue el síndrome de liberación de citoquinas (31 %). Dos pacientes (1,2 %) presentaron una reacción adversa mortal, en cada caso por ICANS y neumonía.

Se produjeron interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos en el 2,4% de los pacientes. La interrupción de epcoritamab debido a neumonía ocurrió en 2 pacientes y la interrupción debido a CRS o ICANS ocurrió en 1 paciente (cada uno).

Retrasos de la administración de la dosis debido a reacciones adversas ocurrieron en el 20 % de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron retrasos de la administración de la dosis (≥ 3 %) fueron CRS (7,2 %), neutropenia (4,2 %), pirexia (3,0 %) y trombocitopenia (3,0 %).

En la Tabla 5, se relacionan las reacciones adversas informadas en pacientes con LBCL en recaída o refractario. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA, la tasa y la frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$), desconocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden descendente de gravedad.

Tabla 5: Reacciones adversas informadas en pacientes con LBCL en recaída o refractarios tratados con epcoritamab en el Estudio EPCORE NHL-1

Reacción adversa por sistema corporal	Epcoritamab N = 167		
	Todos los grados Frecuencia	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones e infestaciones			
Neumonía ^a	Frecuente	7,2	3,6
Infección del tracto respiratorio superior ^b	Frecuente	6,0	1,2
Neoplasia benigna, maligna y no especificada (incluidos quistes y pólipos)			
Brote tumoral	Frecuente	3,0	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia ^c	Muy frecuente	28	22
Anemia ^d	Muy frecuente	19	10
Trombocitopenia ^e	Muy frecuente	15	7,2
Neutropenia febril	Frecuente	2,4	2,
Trastornos del sistema inmunitario			
Síndrome de liberación de citoquinas ^f	Muy frecuente	50	2,4
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Síndrome de lisis tumoral ^g	Frecuente	1,8	1,8
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	Muy frecuente	13	0,6
Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS) ^f	Frecuente	6,0	0,6
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	Muy frecuente	20	1,2
Diarrea	Muy frecuente	20	
Vómitos	Muy frecuente	12	0,6
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ^h	Frecuente	7,8	

Prurito	Frecuente	6,6	
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración			
Reacciones en el sitio de la inyección ⁱ	Muy frecuente	30	
Pirexia ^j	Muy frecuente	23	
<p>Los eventos se calificaron mediante los CTCAE del NCI, versión 5.0.</p> <p>Los eventos de CRS se calificaron mediante los criterios de consenso de la ASTCT (Lee et. al., 2019)</p> <p>^a La neumonía incluye neumonía y neumonía por COVID-19</p> <p>^b La infección del tracto respiratorio superior incluye laringitis, faringitis, infección por el virus sincitial respiratorio, rinitis, infección por rinovirus e infección del tracto respiratorio superior</p> <p>^c La neutropenia incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.</p> <p>^d La anemia incluye anemia y disminución de la ferritina sérica.</p> <p>^e La trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.</p> <p>^f Eventos clasificados según los criterios de consenso de la Sociedad Estadounidense de Trasplantes y Terapia Celular.</p> <p>^g El síndrome de lisis tumoral clínica se clasificó según Cairo-Bishop.</p> <p>^h La erupción incluye erupción, erupción eritematosa, erupción maculo-papular y erupción pustular.</p> <p>ⁱ Las reacciones en el sitio de la inyección incluyen hematomas en el sitio de la inyección, eritema en el sitio de la inyección, hipertrofia en el sitio de la inyección, inflamación en el sitio de la inyección, masa en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección, prurito en el sitio de la inyección, erupción en el sitio de la inyección, reacción en el sitio de la inyección, hinchazón en el sitio de la inyección, y urticaria en el sitio de la inyección.</p> <p>^j La pirexia incluye pirexia y aumento de la temperatura corporal.</p>			

Reacciones adversas importantes

Síndrome de liberación de citoquinas

Ocurrieron casos de CRS de cualquier grado en el 50 % (84/167) de los pacientes tratados con Epcoritamab. La incidencia del de grado 1 fue del 31 % (52/167), del de grado 2 fue del 17 % (28/167) y del de grado 3 fue del 2,4 % (4/167). La mediana del tiempo hasta la aparición del CRS desde la dosis de Epcoritamab más recientemente administrada fue de 2 días (rango: de 1 a 11 días). El CRS se resolvió en el 98,8 % de los pacientes, y la mediana de la duración de los eventos de CRS fue de 2 días (rango de 1 a 27 días).

Los signos y síntomas más frecuentes del CRS incluyeron pirexia 50 % (83/167), hipotensión 16 % (26/167) e hipoxia 9,6 % (16/167). Otros signos y síntomas del CRS en más de dos pacientes incluyeron escalofríos (4,8 %), taquicardia (incluida la taquicardia sinusal [7,8 %]), dolor de cabeza (13 %) y disnea (7,8 %). Además de la administración de corticoesteroides, se utilizó tocilizumab para manejar el evento de CRS en el 15 % de los pacientes.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

Ocurrieron casos de ICANS en el 6 % de los pacientes tratados con Epcoritamab; el 4,2 % presentó de grado 1 y el 1,2 % presentó de grado 2. Un paciente (0,6 %) presentó un evento de ICANS de grado 5 (mortal). La mediana del tiempo hasta la primera aparición de ICANS desde el inicio del tratamiento con Epcoritamab fue de 16,5 días (rango: de 8 a 141 días). El ICANS se resolvió en el 90 % (9/10) de los pacientes con tratamiento de soporte. La mediana del tiempo hasta la resolución del ICANS fue de 5 días (rango: de 1 a 9 días).

Infecciones graves

Se produjeron infecciones graves en el 16 % de los pacientes tratados con Epcoritamab. Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía (2,4 %), sepsis (2,4 %), COVID-19 (1,8 %), neumonía por COVID-19 (1,8 %), bacteriemia (1,2 %), choque séptico (1,2 %) e infección de las vías respiratorias superiores (1,2 %). Infecciones graves mortales ocurrieron en 4 (2,4 %) pacientes.

Inmunogenicidad

Epcoritamab tiene el potencial de inducir anticuerpos contra el fármaco (ADA, en sus siglas en inglés). La incidencia de anticuerpos contra epcoritamab fue baja, y todos los pacientes positivos tuvieron valores bajos (≥ 1 en el 0,6 % [1/158]). Debido a la baja cantidad de pacientes con ADA, un análisis significativo del efecto de los ADA sobre la seguridad es limitado (consulte **Farmacocinética en poblaciones especiales**).

Anormalidades de laboratorio

Las anormalidades de laboratorio de grado 3 o 4 que empeoraron desde el período inicial informadas en al menos el 10 % de los pacientes con LBCL en el estudio EPCORE NHL-1 fueron disminución del recuento de linfocitos (78 %), disminución del recuento de neutrófilos (31 %), disminución de hemoglobina (13 %) y disminución de plaquetas (13 %).

SOBREDOSIS

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: En Argentina:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Almacenamiento

Almacene y transporte refrigerado de 2 °C a 8 °C.

Mantenga en las cajas originales para protegerlo de la luz. No lo congele. No lo agite.

Presentación

Epkinly/Epcoritamab concentrado para solución para inyección subcutánea de 5 mg/ml o la solución de Epkinly/Epcoritamab para inyección subcutánea de 60 mg/ml es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla, prácticamente sin partículas visibles, suministrada en viales de vidrio de la siguiente manera:

- 5 mg por vial de dosis única de 1 ml
- 60 mg por vial de dosis única de 1 ml

MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. K,G Eisenbahnstrasse 2-4 88085 Langenargen Alemania.

Acondicionado por: AbbVie S.r.l. 148 Pontina Km 52 SNC04011 Campoverde di Aprilia (LT) Italia.

Acondicionador alternativo: ANDREANI LOGISTICA S.A. Ruta 9 km 37.5 Colectora Este de Ruta Panamericana N°36671, de la localidad de Benavidez, Partido de Tigre. Provincia de Buenos Aires.

Importado y distribuido por: AbbVie S.A., Ing. E. Butty 240 - Piso 13 – (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud – Certificado N.º

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

A LA FECHA NO SE CUENTA CON INFORMACIÓN QUE AVALE LA INTERCAMBIABILIDAD DE EPKINLY/EPCORITAMAB POR CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO BIOLÓGICO.

Revisión: septiembre 2023

CCDS v3

Aprobado por Disposición



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTOS EPKINLY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.18 11:47:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.18 11:47:52 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

EPKINLY EPCORITAMAB

5 mg/ml - Concentrado para solución para inyección
60 mg/ml - Solución inyectable

Contiene 1 vial de 1 ml.

Uso Subcutánea - Venta Bajo Receta Archivada

1. Contenido de este prospecto.

Este prospecto contiene información importante sobre la administración segura y eficaz de este medicamento. Lea cuidadosamente todo el folleto antes de comenzar a tomar este medicamento.

2. Cuál es la información más importante.

Epcoritamab/Epkinly puede causar efectos secundarios serios que pueden ser graves o potencialmente mortales y pueden provocar la muerte. Estos efectos secundarios incluyen el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS, en sus siglas en inglés).

Llame a su médico u obtenga atención de urgencia de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:

Los síntomas del **síndrome de liberación de citoquinas (SLC)** pueden incluir los siguientes:

- fiebre
- presión arterial baja
- escalofríos
- ritmo cardíaco acelerado
- dolor de cabeza

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS): Efectos sobre el sistema nervioso pueden ocurrir días o semanas después de recibir la inyección y, en un principio, pueden ser sutiles. Algunos de estos síntomas pueden ser signos de una reacción inmunitaria seria llamada “síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras” (ICANS). Los síntomas del ICANS podrían incluir lo siguiente:

- dificultad para hablar o escribir
- somnolencia
- confusión/desorientación
- debilidad muscular
- convulsiones
- pérdida de memoria

Si nota alguno de los síntomas mencionados arriba, llame a su médico o enfermero de inmediato.

Su médico puede administrarle medicamentos para tratar los efectos secundarios. Su médico verificará si usted presenta estos problemas durante el tratamiento con Epcoritamab/Epkinly.

3. Para qué se recibe Epcoritamab/Epkinly y qué hace

Epcoritamab/Epkinly es un medicamento de venta bajo receta que se usa para tratar a pacientes adultos con linfoma de células B grandes (LBCL, en sus siglas en inglés) cuando la enfermedad reaparece o si el paciente no respondió a un tratamiento previo y ha recibido al menos dos (2) tratamientos previos. Epcoritamab/Epkinly es un anticuerpo biespecífico diseñado específicamente con el propósito de aprovechar el poder de su propio sistema inmunitario para atacar las células del linfoma.

4. Lo que debe saber sobre recibir Epcoritamab/Epcoritamab/Epkinly.

Antes de recibir Epcoritamab/Epkinly, informe a su médico si:

- tiene o tuvo alguna vez problemas con su sistema nervioso, como convulsiones
- tiene una infección
- debe recibir una vacuna pronto o sabe que tal vez deba recibir una en un futuro cercano

- está embarazada o planea quedar embarazada

Una vez que haya comenzado a recibir Epcoritamab/Epkinly, informe a su médico si presenta:

- síntomas de SLC o de ICANS, según se enumeran en la Sección 2
- síntomas de infección, según se enumeran en la Sección 7

Antes de comenzar el tratamiento con Epcoritamab/Epkinly, informe a su médico sobre todos los medicamentos que recibe.

5. Embarazo, anticoncepción, lactancia y fertilidad

Embarazo

Debe descartarse un posible embarazo antes del tratamiento. No existe información sobre la seguridad de Epcoritamab/Epkinly en las mujeres embarazadas. Informe a su médico de inmediato si queda embarazada.

Anticoncepción

Si es una mujer en edad fértil, utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Epcoritamab/Epkinly y durante al menos 6 meses después de la administración de la última dosis de Epcoritamab/Epkinly.

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

Lactancia

No debe amamantar durante el tratamiento con Epcoritamab/Epkinly hasta 4 meses después de la administración de la última dosis. Se desconoce si Epcoritamab/Epkinly pasa a la leche materna y, por lo tanto, podría afectar al bebé.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de Epcoritamab/Epkinly sobre la fertilidad masculina y femenina.

6. Conducir y utilizar máquinas con Epcoritamab/Epkinly.

Debido a la posibilidad de desarrollar ICANS, debe tener cuidado al conducir o utilizar máquinas pesadas o potencialmente peligrosas. Si actualmente tiene síntomas de ICANS, evite estas actividades y contacte a su médico.

7. Posibles efectos secundarios con Epcoritamab/Epkinly.

Efectos secundarios serios

Informe a su médico de inmediato si observó alguno de los síntomas de los siguientes efectos secundarios serios. Es posible que solo tenga 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
- presión arterial baja
- escalofríos
- ritmo cardíaco acelerado
- dificultad para respirar
- dificultad para respirar/niveles bajos de oxígeno en la sangre
- dolor de cabeza

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

- Los efectos sobre el sistema nervioso, cuyos síntomas pueden ocurrir días o semanas después de recibir la inyección, pueden ser inicialmente sutiles. Algunos de estos síntomas pueden ser signos de una reacción inmunitaria seria llamada “síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras” (ICANS). Los síntomas del ICANS pueden incluir:
 - dificultad para hablar o escribir
 - somnolencia
 - confusión/desorientación
 - debilidad muscular
 - convulsiones
 - pérdida de memoria

Otros efectos secundarios

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

- dolor de cabeza
- náuseas
- diarrea
- vómitos
- reacciones en el lugar de inyección

Signos que se observan en análisis de sangre

- niveles bajos de algunos glóbulos blancos (neutropenia)
- baja cantidad de glóbulos rojos, lo cual puede causar cansancio (anemia)
- recuento bajo de plaquetas, lo cual puede hacer que sea más propenso a sufrir hematomas o sangrado (trombocitopenia)

Frecuentes: (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- neumonía (infección pulmonar)
- fiebre debido a una infección cuando se tienen niveles bajos de glóbulos blancos (neutropenia febril)
- infecciones del tracto respiratorio superior (infección de las vías respiratorias)
- ganglios linfáticos inflamados y dolorosos, dolor en el pecho, tos o dificultad para respirar, dolor en el lugar del tumor (brote tumoral)
- síndrome de lisis tumoral (una destrucción rápida de las células tumorales que produce cambios químicos en la sangre y daños a los órganos, incluidos los riñones, el corazón y el hígado)
- erupción
- escozor

8. Cómo se administra Epcoritamab/Epkinly.

Recibirá Epcoritamab/Epkinly como una inyección debajo de la piel (inyección subcutánea) en ciclos de 28 días, según un cronograma de administración de dosis que le indicará su médico.

Se le administrará Epcoritamab/Epkinly de acuerdo con el siguiente cronograma:

Ciclo	Cronograma de administración de las dosis
Ciclos 1 a 3	Semanal
Ciclos 4 a 9	Cada dos semanas

Ciclo 10 en adelante	Cada cuatro semanas
----------------------	---------------------

Es posible que se le administren otros medicamentos antes de la administración de Epcoritamab/Epkinly. Esto es para ayudar a prevenir las reacciones y la fiebre en el ciclo 1 (y posiblemente en ciclos posteriores).

Estos otros medicamentos pueden incluir los siguientes:

- Corticoesteroides, tales como prednisolona o un equivalente
- Un antihistamínico, como difenhidramina
- Paracetamol

La primera dosis completa (48 mg) de Epcoritamab/Epkinly se le administrará el día 15 del ciclo 1. Manténganse cerca de un centro de atención médica durante al menos 24 horas después de la administración de la primera dosis completa (48 mg).

Se le administrará Epcoritamab/Epkinly durante el tiempo que su médico considere que el tratamiento es beneficioso para usted.

Su médico puede retrasar o interrumpir por completo su tratamiento con Epcoritamab/Epkinly si usted presenta determinados efectos secundarios.

9. Cómo almacenar.

El médico, enfermero o el farmacéutico almacenarán Epcoritamab/Epkinly en el hospital o la clínica. Para almacenar correctamente:

- Mantenga fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Almacene y transporte refrigerado (de 2 °C a 8 °C).
- Mantenga el vial en las cajas originales para protegerlo de la luz.
- No lo congele.
- No lo agite.

Para más información, llamar al 5282-7200

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE EPKINLY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.18 11:48:04 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.18 11:48:04 -03:00

Buenos Aires, 4 DE JULIO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 5872

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: ABBVIE S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: EPKINLY

Nombre Genérico (IFA/s): EPCORITAMAB

Concentración: 5 mg/ml

Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina**Productos Médicos**
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA**INAME**
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA**INAL**
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA**Sede Alsina**
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA**Sede Central**
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
EPCORITAMAB 5 mg

Excipiente (s)
AGUA PARA INYECTABLE CSP 1 ml POLISORBATO 80 0,4 mg/ml D-SORBITOL 27,3 mg/ml ACETATO DE SODIO TRIHIDRATADO 3,53 mg/ml ACIDO ACETICO 0,24 mg/ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s:
BIOTECNOLÓGICO

Envase Primario: VIAL DE VIDRIO INCOLORO TIPO I DE 2 ML CON UN TAPÓN DE BROMOBUTILO RECUBIERTO DE FLUOROPOLÍMERO Y CON UN PRECINTO DE ALUMINIO CON TAPA FLIP-OFF DE POLIPROPILENO.

Presentaciones: CADA ENVASE CONTIENE 1 VIAL DE DOSIS ÚNICA DE 1 ML

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: DESDE 2° C HASTA 8° C. MANTENGA EN LAS CAJAS ORIGINALES PARA PROTEGERLO DE LA LUZ. NO LO CONGELE. NO LO AGITE

Otras condiciones de conservación: UTILICE INMEDIATAMENTE O ALMACENE LA SOLUCIÓN DE EPKINLY/EPCORITAMAB EN UN REFRIGERADOR Y PROTEGERLA DE LA LUZ HASTA POR 24 HORAS A UNA TEMPERATURA DE 2° C A 8° C DESDE EL MOMENTO DE LA PREPARACIÓN. EN EL PLAZO DE ESTAS 24 HORAS, LA SOLUCIÓN DE EPKINLY/EPCORITAMAB SE PUEDE ALMACENAR DURANTE 12 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE EL INICIO DE LA PREPARACIÓN DE LA DOSIS HASTA LA ADMINISTRACIÓN. MINIMICE LA EXPOSICIÓN A LA LUZ NATURAL. DEJE QUE LA SOLUCIÓN DE EPKINLY/EPCORITAMAB SE EQUILIBRE A TEMPERATURA AMBIENTE ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN. DESECHE LA SOLUCIÓN DE EPKINLY/EPCORITAMAB NO UTILIZADA MÁS ALLÁ DEL TIEMPO DE ALMACENAMIENTO PERMITIDO.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía/s de administración: SUBCUTANEA

Indicaciones: EPKINLY/EPCORITAMAB ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES (DLBCL) EN RECAÍDA O REFRACTARIO DESPUÉS DE DOS O MÁS LÍNEAS DE TRATAMIENTO.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DE ELABORADOR DE INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO (INTERMEDIARIOS).

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
Rentschler Biopharma SE.	Erwin- Rentschler-Strasse 21	Laupheim	Alemania

3.2 NOMBRE Y DIRECCION DE ELABORADOR DE INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO.

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
Rentschler Biopharma INC.	27 Maple Street	Milford	Estados Unidos de América

3.3 NOMBRE Y DIRECCION DE ELABORADOR DE PRODUCTO TERMINADO

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. K.G	Eisenbahnstrasse 2-4	Langenargen	Alemania..

3.4 NOMBRE Y DIRECCION DE ELABORADOR ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO Y LIBERACIÓN DE PRODUCTO TERMINADO

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
--------------	------------------------	-----------	------

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

AbbVie S.R.L.	148 Pontina Km 52 SNC04011	Campoverde di Aprilia (LT)	Italia
---------------	-------------------------------	-------------------------------	--------

3,5 NOMBRE Y DIRECCION DE ELABORADOR ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ANDREANI LOGISTICA S.A.	Ruta 9 km 37.5 Colectora Este de Ruta Panamericana N°36671,	Benavidez, Partido de Tigre	Argentina

Nombre comercial: EPKINLY

Nombre Genérico (IFA/s): EPCORITAMAB

Concentración: 60 mg/ml

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
EPCORITAMAB 60 mg

Excipiente (s)
POLISORBATO 80 0,4 mg/ml
AGUA PARA INYECTABLE CSP 1 ml
D-SORBITOL 27,3 mg/ml
ACIDO ACETICO 0,24 mg/ml
ACETATO DE SODIO TRIHIDRATADO 3,53 mg/ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s:
BIOTECNOLÓGICO

Envase Primario: VIAL DE VIDRIO INCOLORO TIPO I DE 2 ML CON UN TAPÓN DE BROMOBUTILO RECUBIERTO DE FLUOROPOLÍMERO Y CON UN PRECINTO DE ALUMINIO CON TAPA FLIP-OFF DE POLIPROPILENO

Presentaciones: CADA ENVASE CONTIENE 1 VIAL DE DOSIS ÚNICA DE 1 ml

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: DESDE 2° C HASTA 8° C. MANTENGA EN LAS CAJAS ORIGINALES PARA PROTEGERLO DE LA LUZ. NO LO CONGEELE. NO LO AGITE

Otras condiciones de conservación: UTILICE INMEDIATAMENTE O ALMACENE LA SOLUCIÓN DE EPKINLY/EPCORITAMAB EN UN REFRIGERADOR Y PROTEGERLA DE LA LUZ HASTA POR 24 HORAS A UNA TEMPERATURA DE 2° C A 8° C DESDE EL MOMENTO DE LA PREPARACIÓN. EN EL PLAZO DE ESTAS 24 HORAS, LA SOLUCIÓN DE EPKINLY/EPCORITAMAB SE PUEDE ALMACENAR DURANTE 12 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE EL INICIO DE LA PREPARACIÓN DE LA DOSIS HASTA LA ADMINISTRACIÓN. MINIMICE LA EXPOSICIÓN A LA LUZ NATURAL. DEJE QUE LA SOLUCIÓN DE EPKINLY/EPCORITAMAB SE EQUILIBRE A TEMPERATURA AMBIENTE ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN. DESECHE LA SOLUCIÓN DE EPKINLY/EPCORITAMAB NO UTILIZADA MÁS ALLÁ DEL TIEMPO DE ALMACENAMIENTO PERMITIDO.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía/s de administración: SUBCUTANEA

Indicaciones: EPKINLY/EPCORITAMAB ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES (DLBCL) EN RECAÍDA O REFRACTARIO DESPUÉS DE DOS O MÁS LÍNEAS DE TRATAMIENTO.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DE ELABORADOR DE INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO (INTERMEDIARIOS).

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
Rentschler Biopharma SE.	Erwin- Rentschler- Strasse 21	Laupheim	Alemania

3.2 NOMBRE Y DIRECCION DE ELABORADOR DE INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO.

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
Rentschler Biopharma INC.	27 Maple Street	Milford	Estados Unidos de América

3.3 NOMBRE Y DIRECCION DE ELABORADOR DE PRODUCTO TERMINADO

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. K.G	Eisenbahnstrasse 2-4	Langenargen	Alemania..

3.4 NOMBRE Y DIRECCION DE ELABORADOR ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO Y LIBERACIÓN DE PRODUCTO TERMINADO

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
AbbVie S.R.L.	148 Pontina Km 52 SNC04011	Campoverde di Aprilia (LT)	Italia

3.5 NOMBRE Y DIRECCION DE ELABORADOR ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ANDREANI LOGISTICA S.A.	Ruta 9 km 37.5 Colectora Este de Ruta Panamericana N°36671,	Benavidez, Partido de Tigre	Argentina

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2002-000663-23-7



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: CERTIFIC 5872

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.07.08 12:01:59 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.07.08 12:02:00 -03:00