BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert 0,8 ml hætteglas indeholder 4 mg epcoritamab i en koncentration på 5 mg/ml.

Hvert hætteglas indeholder et overskud, som gør det muligt at trække den angivne mængde op.

Epcoritamab er et humaniseret immunoglobulin G1 (IgG1)-bispecifikt antistof mod CD3- og CD20-antigener, produceret i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hvert hætteglas med Tepkinly indeholder 21,9 mg sorbitol og 0,42 mg polysorbat 80.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Farveløs til let gullig opløsning pH 5,5 og osmolalitet på ca. 211 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tepkinly er som monoterapi indiceret til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktær diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer systemisk behandling.

Tepkinly er som monoterapi indiceret til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktær follikulært lymfom (FL) efter to eller flere linjer systemisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Tepkinly må kun administreres under supervision af en sundhedsperson, som har erfaring med brug af cancerbehandling. Før administration af epcoritamab i cyklus 1 bør der være mindst 1 dosis af tocilizumab tilgængelig til anvendelse i tilfælde af CRS. Der bør være adgang til en yderligere dosis tocilizumab inden for 8 timer efter den foregående dosis tocilizumab.

Dosering

Anbefalet præmedicinerings- og doseringsskema

Tepkinly skal administreres i henhold til følgende optrapningsdosisskema i 28-dages cykler, som er beskrevet i tabel 1 for patienter med diffust storcellet B-cellelymfom og tabel 2 for patienter med follikulært lymfom.

Tabel 1 Tepkinly 2-trins optrapningsdosisskema for patienter med diffust storcellet B-cellelymfom

Doseringsskema	Behandlingscyklus	Dage	Dosis af Epcoritamab (mg)[a]
Ugentligt	Cyklus 1	1	0,16 mg (Optrapningsdosis 1)
		8	0,8 mg (Optrapningsdosis 2)
		15	48 mg (Første fulde dosis)
		22	48 mg
Ugentligt	Cyklus 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Hver anden uge	Cyklus 4-9	1, 15	48 mg
Hver fjerde uge	Cyklus 10 +	1	48 mg
[a]0,16 mg er en startdosis, 0,8 mg er en mellemdosis, og 48 mg er en fuld dosis.			

Tabel 2 Tepkinly 3-trins optrapningsdosisskema for patienter med follikulært lymfom

Doseringsskema	Behandlingscyklus	Dage	Dosis af epcoritamab (mg)[a]
Ugentligt	Cyklus 1	1	0,16 mg (Optrapningsdosis 1)
		8	0,8 mg (Optrapningsdosis 2)
		15	3 mg (Optrapningsdosis 3)
		22	48 mg (Første fulde dosis)
Ugentligt	Cyklus 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Hver anden uge	Cyklus 4-9	1, 15	48 mg
Hver fjerde uge	Cyklus 10 +	1	48 mg
[a]0,16 mg er en startdosis, 0,8 mg er første mellemdosis, 3 mg er anden mellemdosis, og 48 mg er en fuld dosis.			

Tepkinly bør administreres indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Oplysninger om anbefalet præmedicinering mod cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) fremgår af tabel 3.

Tabel 3 Epcoritamab præmedicinering

Cyklus	Patient, som kræver præmedicinering	Præmedicinering	Administration
Cyklus 1	Alle patienter	Dexamethason[b] (15 mg oralt eller intravenøst) eller prednisolon (100 mg oralt eller intravenøst) eller tilsvarende	• 30-120 minutter inden hver ugentlig administration af epcoritamab • Samt i tre efterfølgende dage efter hver ugentlig administration af epcoritamab i Cyklus 1
		• Diphenhydramin (50 mg oralt eller intravenøst) eller tilsvarende • Paracetamol (650 til 1.000 mg oralt)	• 30-120 minutter inden hver ugentlig administration af epcoritamab
Cyklus 2 og efterfølgende	Patienter, som oplevede Grad 2 eller 3[a]-CRS med forrige dosis	Dexamethason[b] (15 mg oralt eller intravenøst) eller prednisolon (100 mg oralt	• 30-120 minutter inden næste administration af epcoritamab efter en

		eller intravenøst) eller tilsvarende	grad 2- eller 3-[a] CRS-hændelse • Og i de tre følgende dage efter næste administration af epcoritamab, indtil epcoritamab gives uden efterfølgende grader af CRS
[a]Behandling af patienter med epcoritamab ophører permanent efter en grad 4-CRS-hændelse. [b]Dexamethason er det foretrukne kortikosteroid til CRS-profylakse på baggrund af GCT3013-01-optimeringsstudiet.			

Profylaktisk behandling mod infektioner med *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) og herpesvirus er kraftigt anbefalet, især ved samtidig brug af steroider.

Tepkinly bør administreres til tilstrækkeligt hydrerede patienter.

Det anbefales på det kraftigste, at alle patienter overholder følgende væskevejledning gennem cyklus 1, med mindre det er medicinsk kontraindiceret:

- 2-3 l væske indtag i løbet af 24 timer før hver epcoritamab administration
- Tilbagehold antihypertensiv medicinering i 24 timer før hver epcoritamab administration
- Administer 500 ml isotonisk intravenøs (i.v.) væske på dagen for epcoritamab-dosis før administration; OG
- 2-3 l indtag af væske i løbet af de 24 timer, som følger efter hver epcoritamab administration.

Det anbefales at lade patienter med øget risiko for klinisk tumorlysesyndrom (KTLS) modtage hydrering og profylaktisk behandling med et urinsyresænkende middel.

Efter administration af epcoritamab skal patienterne overvåges for tegn og symptomer på CRS og/eller immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) og behandles i henhold til aktuel klinisk praksis. Rådgiv patienterne om tegn og symptomer forbundet med CRS og ICANS og om at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis der på noget tidspunkt opstår tegn eller symptomer på disse (se pkt. 4.4).

Patienter med DLBCL bør indlægges i 24 timer efter administration af cyklus 1 dag 15 dosis på 48 mg for at overvåge for tegn og symptomer på CRS og/eller ICANS.

<u>Dosisændringer og håndtering af bivirkninger</u>

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)
Patienter behandlet med epcoritamab kan udvikle CRS.
Vurder for og behandl andre årsager til feber, hypoxi og hypotension. Ved mistanke om CRS skal der administreres i henhold til anbefalingerne i tabel 4. Patienter, der oplever CRS, skal overvåges oftere under næste planlagte administration af epcoritamab.

Tabel 4 Gradering af CRS og håndteringsvejledning

Grad[a]	**Anbefalet behandling**	**Ændring af epcoritamab dosis**
Grad 1 • Feber (temperatur ≥ 38 °C)	Giv understøttende behandling såsom antipyretika og intravenøs hydrering Dexamethason[b] kan initieres	Afbryd epcoritamab indtil bedring af CRS-hændelse

Grad[a]	Anbefalet behandling	Ændring af epcoritamab dosis
	I tilfælde af høj alder, høj tumorbyrde, cirkulerende tumorceller og feber, der er resistent over for antipyretika • Anti-cytokin behandling med tocilizumab[d] bør overvejes For CRS med samtidig ICANS henvises til **Tabel 5**	
Grad 2 • Feber (temperatur ≥ 38 °C) og • Hypotension, som ikke kræver vasopressorer og/eller • Hypoxi, som kræver ilt med lavt flow[e] med næsekateter eller blow-by-metode	Giv understøttende behandling såsom antipyretika og intravenøs hydrering Dexamethason[b] bør overvejes Anti-cytokin behandling med, tocilizumab[d] anbefales Hvis CRS er resistent over for dexamethason og tocilizumab: • Der bør administreres alternative immunsuppressive midler[g] og methylprednisolon 1.000 mg/dag intravenøst indtil klinisk bedring For CRS med samtidig ICANS henvises til **Tabel 5**	Afbryd epcoritamab indtil bedring af CRS-hændelse
Grad 3 • Feber (temperatur ≥ 38 °C) og • Hypotension, som kræver en vasopressor med eller uden vasopressin og/eller • Hypoxi, som kræver ilt med højt flow[f] med næsekateter, ansigtsmaske, åndedrætsmaske uden genindånding eller venturimaske	Giv understøttende behandling såsom antipyretika og intravenøs hydrering Dexamethason[c] bør administreres Anti-cytokin behandling med tocilizumab[d] anbefales Hvis CRS er resistent over for dexamethason og tocilizumab: • Der bør administreres alternative immunsuppressive midler[g] og methylprednisolon 1.000 mg/dag intravenøst indtil klinisk bedring For CRS med samtidig ICANS henvises til **Tabel 5**	Afbryd epcoritamab indtil bedring af CRS-hændelse I tilfælde af grad 3 CRS, der varer længere end 72 timer, bør epcoritamab seponeres Epcoritamab skal seponeres hvis der er mere end to separate hændelser af grad 3CRS selvom hver hændelse blev til grad 2 indenfor 72 timer
Grad 4 • Feber (temperatur ≥ 38 °C) og	Giv understøttende behandling såsom antipyretika og intravenøs hydrering Dexamethason[c] bør administreres Anti-cytokin behandling med, tocilizumab[d] anbefales	Seponér epcoritamab permanent

Grad[a]	Anbefalet behandling	Ændring af epcoritamab dosis
• Hypotension, som kræver ≥ 2 vasopressorer (uden vasopressin) og/eller • Hypoxi, som kræver overtryksventilation (f.eks. CPAP, BiPAP, intubation og mekanisk ventilation)	Hvis CRS er resistent over for dexamethason og tocilizumab: • Der bør administreres alternative immunsuppressive midler[g] og methylprednisolon 1.000 mg/dag intravenøst indtil klinisk bedring For CRS med samtidig ICANS henvises til **Tabel 5**	
[a]CRS graderet i henhold til ASTCT-konsensuskriterier [b]Dexamethason bør administreres med 10-20 mg pr. dag (eller tilsvarende) [c]Dexamethason bør administreres med 10-20 mg intravenøst hver 6. time [d]Tocilizumab 8 mg/kg intravenøst over 1 time (må ikke overstige 800 mg pr. dosis). Gentag tocilizumab efter mindst 8 timer efter behov. Maksimalt 2 doser i en periode på 24 timer [e]Oxygen med lavt flow defineres som oxygen leveret med < 6 l/minut [f]Oxygen med højt flow defineres som oxygen leveret med ≥ 6 l/minut [g]Riegler L et al. (2019)		

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

Overvåg patienter for tegn og symptomer på ICANS. Udeluk andre årsager til neurologiske symptomer. Ved mistanke om ICANS skal der administreres i henhold til anbefalingerne i Tabel 5.

Tabel 5 Gradering af ICANS og håndteringsvejledning

Grad[a]	Anbefalet behandling	Ændring af Epcoritamab dosis
Grad 1[b] ICE-score[c] 7-9 [b] eller reduceret bevidsthedsniveau[b]: vågner spontant	Behandling med dexamethason[d] Overvej ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) indtil bedring af ICANS Ingen samtidig CRS: • Anti-cytokin behandling anbefales ikke For ICANS med samtidig CRS: • Behandling med dexamethason[d] • Vælg om muligt immunsuppressive alternativer[e] til tocilizumab	Afbryd epcoritamab indtil bedring af hændelse
Grad 2[b] ICE-score[c] 3-6 eller reduceret bevidsthedsniveau[b]: vågner ved tale	Behandling med dexamethason[f] Overvej ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) indtil bedring af ICANS Ingen samtidig CRS*:* • Anti-cytokin behandling anbefales ikke For ICANS med samtidig CRS*:* • Behandling med dexamethason[d]	Afbryd epcoritamab indtil bedring af hændelse

Grad[a]	Anbefalet behandling	Ændring af Epcoritamab dosis
	• Vælg om muligt immunsuppressive alternativer[e] til tocilizumab	
Grad 3[b] ICE-score[c] 0-2 eller reduceret bevidsthedsniveau[b]: vågner kun ved taktil stimulus, eller krampeanfald[b], enten: • ethvert klinisk anfald, fokalt eller generaliseret, som løser sig hurtigt, eller • ikke-konvulsive anfald på elektroencefalogram (EEG) som bedres ved intervention, eller • forhøjet intrakranielt tryk: fokalt/lokalt ødem[b] på neuroradiologi[c]	Behandling med dexamethason[g] • Hvis ingen respons, initieres methylprednisolon 1.000 mg/dag Overvej ikke-sederende lægemidler mod anfald (f.eks. levetiracetam) indtil bedring af ICANS Ingen samtidig CRS*:* • Anti-cytokin behandling anbefales ikke For ICANS med samtidig CRS*:* • Behandling med dexamethason ○ Hvis ingen respons, initieres methylprednisolon 1.000 mg/dag • Vælg om muligt immunsuppressive alternativer[e] til tocilizumab	Seponér epcoritamab permanent
Grad 4[b] **ICE-score[c, b] 0** eller reduceret bevidsthedsniveau[b] enten: • patienten kan ikke vækkes eller kræver kraftige eller gentagne taktile stimuli for at vågne, eller • stupor eller koma, eller krampeanfald[b], enten: • livstruende længerevarende anfald (> 5 minutter), eller • gentagne kliniske eller elektriske anfald uden mellemliggende tilbagevenden til ***baseline***, eller motoriske fund[b]: • dyb fokal motorisk svækkelse såsom hemiparese eller paraparese, eller forhøjet intrakranielt tryk/cerebralt ødem[b], med tegn/symptomer såsom: • diffust cerebralt ødem på neuroradiologi, eller	Behandling med dexamethason[g] • Hvis ingen respons, initieres methylprednisolon 1.000 mg/dag Overvej ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) indtil bedring af ICANS Ingen samtidig CRS*:* • Anti-cytokin behandling anbefales ikke For ICANS med samtidig CRS*:* • Behandling med dexamethason ○ Hvis ingen respons, initieres methylprednisolon 1.000 mg/dag Vælg om muligt immunsuppressive alternativer[e] til tocilizumab	Seponér epcoritamab permanent

Grad[a]	Anbefalet behandling	Ændring af Epcoritamab dosis
• decerebrat eller dekorikat kropsholdning, eller • kranienerve VI-parese, eller • papilødem, eller • Cushings triade		
[a]ICANS graderet i henhold til ASTCT ICANS-konsensusgradering [b]ICANS-graden bestemmes af den mest alvorlige hændelse (ICE-score, bevidsthedsniveau, krampeanfald, motoriske fund, forhøjet ICP/cerebralt ødem), som ikke kan tilskrives andre årsager [c]Hvis patienten kan vækkes og er i stand til at udføre immuneffektorcelle-associeret encefalopati (ICE) vurdering, skal følgende vurderes: Orientering (orienteret til år, måned, by, hospital = 4 point); Navngivning (nævn 3 genstande, peg f.eks. på ur, pen, knap = 3 point); Følge kommandoer (f.eks. "vis mig 2 fingre" eller "luk øjnene og stik tungen ud" = 1 point); Skrivning (evne til at skrive en almindelig sætning = 1 point); og Opmærksomhed (tæl baglæns fra 100 i intervaller på ti = 1 point). Hvis patienten ikke kan vækkes og ikke er i stand til at udføre en ICE-vurdering (Grad 4 ICANS) = 0 point. [d]Dexamethason bør administreres med 10 mg intravenøst hver 12. time [e]Riegler L et al. (2019) [f]Dexamethason 10-20 mg intravenøst hver 12. time [g]Dexamethason 10-20 mg intravenøst hver 6. time		

Tabel 6 Anbefalede dosisændringer for andre bivirkninger

Bivirkninger[1]	Alvorlighed[1]	Handling
Infektioner (se pkt. 4.4)	Grad 1-4	• Tilbagehold epcoritimab hos patienter med aktiv infektion, indtil infektionen forsvinder • For grad 4, overvej permanent seponering af epcoritamab
Neutropeni eller febril neutropeni (se pkt. 4.8)	Absolut neutrofil mængdetal mindre end 0,5 x 10^9/l	• Tilbagehold epcoritimab indtil absolut neutrofil mængdetal er 0,5 x 10^9/l eller højere
Thrombocytopeni (se pkt 4.8)	Blodpladetal mindre end 50 x 10^9/l	• Tilbagehold epcoritimab indtil blodpladetal er 50 x 10^9/l eller højere
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3 eller højere	• Tilbagehold epcoritimab indtil toksiciteten forsvinder til grad 1 eller *baseline*
[1]Baseret på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 5.0.		

<u>Manglende eller udskudt dosis</u>

Diffust storcellet B-celle-lymfom
En ny startcyklus (identisk med cyklus 1 ved standard CRS-profylakse) er påkrævet:

- Hvis der er mere end 8 dage mellem startdosis (0,16 mg) og mellemdosis (0,8 mg), eller
- Hvis der er mere end 14 dage mellem mellemdosis (0,8 mg) og første fulde dosis (48 mg), eller
- Hvis der er mere end 6 uger mellem fulde doser (48 mg)

Efter den nye startcyklus skal patienten genoptage behandlingen med dag 1 i den næste planlagte behandlingscyklus (efter den cyklus, hvor dosis blev udskudt).

Follikulært lymfom
En ny startcyklus (identisk med cyklus 1 ved standard CRS-profylakse) er påkrævet:

- Hvis der er mere end 8 dage mellem startdosis (0,16 mg) og første mellemdosis (0,8 mg), eller
- Hvis der er mere end 8 dage mellem første mellemdosis (0,8 mg) og anden mellemdosis (3 mg), eller
- Hvis der er mere end 14 dage mellem anden mellemdosis (3 mg) og første fulde dosis (48 mg), eller
- Hvis der er mere end 6 uger mellem to vilkårlige fulde doser (48 mg)

Efter den ny startcyklus skal patienten genoptage behandlingen med dag 1 af den næste planlagte behandlingscyklus (cyklussen efter den cyklus, hvori dosis blev udskudt).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering anses ikke for nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen studier af epcoritamab hos patienter med svært nedsat nyrefunktion til terminalt nyresvigt. Anbefaling af dosis til patienter med svært nedsat nyrefunktion til terminalt nyresvigt (se pkt. 5.2) er ikke mulig.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anses ikke for nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen studier af epcoritamab hos patienter med svært nedsat leverfunktion (defineret som total bilirubin > 3 gange ULN og enhver ASAT), og data er begrænset hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (defineret som total bilirubin > 1,5 til 3 gange ULN og enhver ASAT). Anbefaling af dosis til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2) er ikke mulig.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter ≥ 65 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pædiatrisk population

Tepkinlys sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Tepkinly er til subkutan anvendelse. Det bør udelukkende administreres ved subkutan injektion, helst i den nederste del af maven eller låret. Ændring af injektionsstedet fra venstre til højre side eller omvendt anbefales især under den ugentlige administrationsplan (dvs. cyklus 1-3).

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)

CRS, som kan være livstruende eller dødeligt, forekom hos patienter, som fik epcoritamab. De mest almindelige tegn og symptomer på CRS omfatter pyreksi, hypotension og hypoxi. Øvrige tegn og symptomer på CRS hos flere end to patienter omfatter kulderystelser, takykardi, hovedpine og dyspnø.

De fleste CRS-hændelser forekom i cyklus 1 og var forbundet med den første fulde dosis epcoritamab. Administrer profylaktiske kortikosteroider for at mindske risikoen for CRS (se pkt. 4.2).

Overvåg patienter for tegn og symptomer på CRS efter administration af epcoritamab.

Ved de første tegn eller symptomer på CRS skal der indledes understøttende behandling med tocilizumab og/eller kortikosteroider efter behov (se pkt. 4.2, tabel 4). Rådgiv patienterne om tegn og symptomer forbundet med CRS, og instruer patienterne i at kontakte deres sundhedspersoner og søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis der på noget tidspunkt opstår tegn eller symptomer på CRS. Håndtering af CRS kan kræve enten midlertidig udskydelse eller seponering af behandlingen med epcoritamab baseret på sværhedsgraden af CRS (se pkt. 4.2).

Patienter med DLBCL bør indlægges på hospitalet i 24 timer efter administration af cyklus 1 dag 15 dosis på 48 mg, for at overvåge på tegn og symptomer på CRS.

Hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)

Hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH), herunder dødelige tilfælde, er blevet rapporteret hos patienter, der fik epcoritamab. HLH er et livstruende syndrom karakteriseret ved feber, hududslæt, lymfadenopati, hepato- og/eller splenomegali og cytopenier. HLH bør overvejes, når CRS forekommer som atypisk eller langvarig. Patienterne bør overvåges for kliniske tegn og symptomer på HLH. Ved mistanke om HLH skal epcoritamab afbrydes, og diagnostisk undersøgelse og behandling af HLH påbegyndes.

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

ICANS, herunder dødelige hændelser, er forekommet hos patienter, der modtog epcoritamab. ICANS kan vise sig som afasi, ændret bevidsthedsniveau, svækkelse af kognitive færdigheder, motorisk svaghed, krampeanfald, og cerebralt ødem.

De fleste tilfælde af ICANS forekom i cyklus 1 af behandlingen med epcoritamab, men nogle forekom med forsinkelse.

Overvåg patienter for tegn og symptomer på ICANS efter administration af epcoritamab.
Ved de første tegn eller symptomer på ICANS skal der indledes behandling med kortikosteroider og ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald efter behov (se pkt. 4.2, tabel 5). Rådgiv patienterne om tegn og symptomer på ICANS, og at indtræden af hændelser kan være forsinket. Instruer patienterne i at kontakte deres sundhedsperson og søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis der på noget tidspunkt opstår tegn eller symptomer på ICANS. Udskyd eller seponér behandlingen med epcoritamab som anbefalet (se pkt. 4.2).

Patienter med DLBCL bør indlægges på hospitalet i 24 timer efter administration af cyklus 1 dag 15 dosis på 48 mg, for at overvåge på tegn og symptomer på ICANS.

Alvorlige infektioner

Behandling med epcoritamab kan føre til en øget risiko for infektioner. Alvorlige eller dødelige infektioner blev observeret hos patienter, der blev behandlet med epcoritamab i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Undgå administration af epcoritamab til patienter med klinisk betydende aktive systemiske infektioner.
Profylaktiske antimikrobielle midler administreres før og under behandling med epcoritamab efter behov (se pkt. 4.2). Patienter skal overvåges for tegn og symptomer på infektion før og efter administration af epcoritamab og behandles i henhold hertil. I tilfælde af febril neutropeni skal patienterne evalueres for infektion og behandles med antibiotika, væske og anden understøttende behandling i henhold til lokale retningslinjer.

Tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inklusive dødelige tilfælde, er blevet rapporteret hos patienter behandlet med epcoritamab, som også har modtaget forudgående behandling med andre immunosuppressive lægemidler. Hvis neurologiske symptomer, som tyder på PML, forekommer under epcoritamab-behandling, bør behandling med epcoritamab ophøre og passende diagnostiske foranstaltninger iværksættes.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS er blevet indberettet hos patienter, der har fået epcoritamab (se pkt. 4.8). Det anbefales, at patienter med øget risiko for TLS modtager hydrering og profylaktisk behandling med et urinsyresænkende middel. Patienterne skal overvåges for tegn eller symptomer på TLS, særligt patienter med høj tumorbyrde eller hurtigt voksende tumorer og patienter med nedsat nyrefunktion. Patienterne skal overvåges for blodkemi, og abnormaliteter skal straks håndteres.

Tumor-flare

Tumor-flare er blevet rapporteret hos patienter behandlet med epcoritamab (se pkt. 4.8). Manifestationer kan omfatte lokaliseret smerte og hævelse. I overensstemmelse med virkningsmekanismen for epcoritamab skyldes tumor-flare sandsynligvis tilstrømningen af T-celler til tumorstedet efter administration af epcoritamab.

Der er ikke blevet identificeret nogle specifikke risikofaktorer for tumor-flare, der er dog en øget risiko for kompromittering og sygelighed på grund af masseeffekt sekundært til tumor-flare hos patienter med omfangsrige tumorer beliggende i nærheden af luftveje og/eller et vitalt organ. Patienter behandlet med epcoritamab bør monitoreres og evalueres for tumor-flare på kritiske anatomiske steder.

CD20-negativ sygdom

Der er begrænsede data tilgængelige om patienter med CD20-negativ DLBCL og patienter med CD20-negativ FL behandlet med epcoritamab, og det er muligt at patienter med CD20-negativ DLBCL og patienter med CD20-negativ FL kan have mindre fordele sammenlignet med henholdsvis patienter med CD20-positiv DLBCL og patienter med CD20-positiv FL. De potentielle risici og fordele forbundet med behandling af patienter med CD20-negativ DLBCL og FL med epcoritamab bør overvejes.

Patientkort

Lægen skal informere patienten om risikoen for CRS og ICANS og eventuelle tegn og symptomer på CRS og ICANS. Patienter skal instrueres i at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de oplever tegn og symptomer på CRS og/eller ICANS. Patienterne skal have et patientkort og instrueres i altid at have kortet på sig. Dette kort beskriver symptomer på CRS og ICANS, som hvis de opleves, beder patienten om at søge øjeblikkelig lægehjælp.

Immunisering

Levende og/eller levende svækkede vacciner må ikke gives under behandling med epcoritamab. Der er ikke udført studier på patienter, som modtog levende vacciner.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige 'natriumfrit'.

Dette lægemiddel indeholder 21,9 mg sorbitol pr. hætteglas, svarende til 27,33 mg/ml.

Dette lægemiddel indeholder 0,42 mg polysorbat 80 pr. hætteglas svarende til 0,4 mg/ml. Polysorbat 80 kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.
Forbigående stigning i visse proinflammatoriske cytokiner forårsaget af epcoritamab kan undertrykke CYP450-enzymaktiviteter. Ved initiering af epcoritamab-behandling hos patienter, som behandles med CYP450-substrater med et snævert terapeutisk indeks, bør terapeutisk overvågning overvejes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder

Kvinder i den fertile alder skal rådgives om at anvende sikker kontraception under behandlingen med epcoritamab og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis. Bekræft graviditetsstatus hos kvinder med reproduktionspotentiale inden påbegyndelse af behandling med epcoritamab.

Graviditet

Baseret på dets virkningsmekanisme kan epcoritamab forårsage fosterskader, herunder B-celle lymfocytopeni og ændringer i normale immunresponser, hvis det administreres til gravide kvinder. Der er ingen data fra anvendelse af epcoritamab til gravide kvinder. Der er ikke udført reproduktionsstudier på dyr med epcoritamab. IgG1-antistoffer såsom epcoritamab kan krydse placenta, hvilket medfører føtal eksponering. Rådgiv gravide kvinder om den potentielle risiko for et foster. Epcoritamab bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om epcoritamab udskilles i human mælk, eller om det påvirker mælkeproduktionen. Da IgG'er vides at være til stede i mælk, kan neonatal eksponering for epcoritamab forekomme via laktationsoverførsel. Amning skal ophøre under behandling med epcoritamab og i mindst 4 måneder efter sidste dosis.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med epcoritamab (se pkt. 5.3). Epcoritamabs virkning på mandlig og kvindelig fertilitet er ikke kendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Epcoritamab påvirker i stor grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af potentialet for ICANS er patienter, som får epcoritamab, i risiko for ændret bevidsthedsniveau (se pkt. 4.4). Patienter bør tilrådes at udvise forsigtighed, når de kører bil, cykler eller bruger tunge eller potentielt farlige maskiner (eller undgå dette, hvis det er symptomatisk).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden ved epcoritamab blev evalueret i et ikke-randomiseret, enkeltarmsstudie, GCT3013-01, med 382 patienter med recidiveret eller refraktær storcellet B-cellelymfom (N=167), follikulært lymfom (N=129) og follikulært lymfom (3-trins dosisoptrapningsskema N=86) efter to eller flere linjer med systemisk behandling, som inkluderede alle de patienter, der blev tilmeldt 48 mg-dosis og modtog mindst én dosis epcoritamab. Følgende bivirkninger er rapporteret med epcoritamab i kliniske studier og erfaring efter markedsføring.

Medianvarigheden af eksponeringen for epcoritamab var 4,9 måneder (interval: < 1 til 30 måneder).

De mest almindelige bivirkninger (≥ 20 %) var CRS, reaktioner på injektionsstedet, træthed, virusinfektion, neutropeni, muskuloskeletale smerter, pyreksi og diarré.

Der opstod alvorlige bivirkninger hos 50 % af patienterne. Den mest almindelige alvorlige bivirkning (≥ 10 %) var cytokinfrigivelsessyndrom (34 %). Fjorten patienter (3,7 %) oplevede en dødelig bivirkning (lungebetændelse hos 9 (2,4 %) patienter), virusinfektion hos 4 (1,0 %) patienter og ICANS hos 1 (0,3 %) patient).

Der forekom bivirkninger, som førte til seponering af behandlingen, hos 6,8 % af patienterne. Seponering af epcoritamab på grund af lungebetændelse forekom hos 14 (3,7 %) patienter,

virusinfektion hos 8 (2,1 %) patienter, træthed hos 2 (0,5 %) patienter og CRS, ICANS eller diarré forekom hos 1 (0,3 %) patient hver.

Der forekom dosisudskydelse på grund af bivirkninger hos 42 % af patienterne. De bivirkninger, der førte til dosisudskydelse (≥ 3 %), var virusinfektioner (17 %), CRS (11 %), neutropeni (5,2 %), lungebetændelse (4,7 %), øvre luftvejsinfektion (4,2 %) og pyreksi (3,7 %).

Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkninger for epcoritamab fra kliniske studier (tabel 7) er opført efter MedDRA-systemorganklasse og baseret på følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

Tabel 7 Bivirkninger rapporteret hos patienter med recidiveret eller refraktær LBCL eller FL behandlet med epcoritamab

Systemorganklasser/foretrukne udtryk eller bivirkning	Alle grader	Grad 3-4
Infektioner og parasitære sygdomme		
Virusinfektion[a]	Meget almindelig	Almindelig
Lungebetændelse[b]	Meget almindelig	Almindelig
Infektion i de øvre luftveje[c]	Meget almindelig	Almindelig
Svampeinfektion[d]	Almindelig	
Sepsis[e]	Almindelig	Almindelig
Cellulitis	Almindelig	Almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		
Tumor-flare	Almindelig	
Blod og lymfesystem		
Neutropeni[f]	Meget almindelig	Meget almindelig
Anæmi[g]	Meget almindelig	Almindelig
Trombocytopeni[h]	Meget almindelig	Almindelig
Lymfopeni[i]	Meget almindelig	Almindelig
Febril neutropeni	Almindelig	Almindelig
Immunsystemet		
Cytokinfrigivelsessyndrom[j]	Meget almindelig	Almindelig
Metabolisme og ernæring		
Nedsat appetit	Meget almindelig	Ikke almindelig
Hypokaliæmi	Almindelig	Almindelig
Hypofosfatæmi	Almindelig	Almindelig
Hypomagnesiæmi	Almindelig	Ikke almindelig
Tumorlysesyndrom[k]	Almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet		
Hovedpine	Meget almindelig	Ikke almindelig
Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom[j]	Almindelig	Ikke almindelig
Hjerte		
Hjertearytmier[l]	Almindelig	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum		
Pleuraeffusion	Almindelig	Almindelig
Mave-tarm-kanalen		
Diarré	Meget almindelig	Ikke almindelig
Mavesmerter[m]	Meget almindelig	Almindelig

Systemorganklasser/foretrukne udtryk eller bivirkning	Alle grader	Grad 3-4
Kvalme	Meget almindelig	Ikke almindelig
Opkast	Almindelig	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv		
Udslæt[n]	Meget almindelig	
Kløe	Almindelig	
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Muskuloskeletalsmerter[o]	Meget almindelig	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Reaktioner på injektionsstedet[p]	Meget almindelig	
Træthed[q]	Meget almindelig	Almindelig
Pyreksi[r]	Meget almindelig	Almindelig
Ødem[s]	Meget almindelig	Almindelig
Undersøgelser		
Forhøjet alanin-aminotransferase	Almindelig	Almindelig
Forhøjet aspartat-aminotransferase	Almindelig	Almindelig
Forhøjet blodkreatinin	Almindelig	
Nedsat natrium i blodet	Almindelig	Ikke almindelig
Forhøjet alkalin-fosfatase	Almindelig	

Bivirkningerne blev graderet ved hjælp af NCI CTCAE, version 5.0

[a]Virusinfektion omfatter COVID-19, cytomegalovirus-chorioretinitis, cytomegalovirus-colitis, cytomegalovirusinfektion, cytomegalovirusinfektion reaktivering, viral gastroenteritis, herpes simplex, herpes simplex reaktivering, herpesvirusinfektion, herpes zoster, oral herpes, post-akut COVID-19 syndrom og varicella zostervirusinfektion

[b]Lungebetændelse omfatter COVID-19-lungebetændelse og lungebetændelse

[c]Øvre luftvejsinfektion omfatter laryngitis, faryngitis, respiratorisk syncytialvirusinfektion, rhinitis, rhinovirusinfektion og øvre luftvejsinfektion

[d] Svampeinfektion omfatter candidainfektion, øsofageal candidiasis, oral candidiasis og orofaryngeal candidiasis

[e]Sepsis omfatter bakteriæmi, sepsis og septisk shock

[f]Neutropeni omfatter neutropeni og nedsat neutrofiltal

[g]Anæmi omfatter anæmi og nedsat serum ferritin

[h]Trombocytopeni omfatter nedsat blodpladetal og trombocytopeni

[i]Lymfopeni omfatter nedsat lympfocyttal og lymfopeni

[j]Hændelser graderet ved hjælp af ASTCT's konsensuskriterier (American Society for Transplantation and Cellular Therapy)

[k]Klinisk tumorlysesyndrom blev bedømt ud fra Cairo-Bishop

[l]Hjertearytmier omfatter bradykardi, sinus bradykardi, sinus takykardi, supraventrikulær takykardi og takykardi

[m]Mavesmerter omfatter abdominalubehag, abdominalsmerte, smerter i nedre del af abdomen, smerter i øvre del af abdomen, og abdominalømhed

[n]Udslæt omfatter udslæt, erytematøst udslæt, makulært udslæt, makulopapulært udslæt, papulært udslæt, pruritisk udslæt, pustulært udslæt og vesikulært udslæt

[o]Muskuloskeletalsmerter omfatter rygsmerter, knoglesmerter, flankesmerter, muskuloskeletale brystsmerter, myalgi, nakkesmerter, ikke-kardiale brystsmerter, smerter i ekstremiteter og rygsmerter

[p]Træthed omfatter asteni, træthed og letargi

[p]Reaktioner på injektionsstedet omfatter blå mærker på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, hypertrofi på injektionsstedet, inflammation på injektionsstedet, fortykning på injektionsstedet, knude på injektionsstedet, ødem på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, kløe på injektionsstedet,

udslæt på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet og nældefeber på injektionsstedet.
[q]Træthed omfatter asteni, træthed og letargi
[r]Pyreksi omfatter stigende kropstemperatur og pyreksi
[s]Ødem omfatter ansigtødem, generaliseret ødem, ødem, perifert ødem, perifer hævelse, hævelse og ansigtshævelse
[t]Nedsat natrium i blodet omfatter nedsat natrium i blodet og hyponatriæmi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cytokinfrigivelsessyndrom

2-trins dosisoptrapningsskema (storcellet B-cellelymfom og follikulært lymfom)
I studie GCT3013-01 forekom CRS af enhver grad hos 58 % (171/296) af patienterne med storcellet B-cellelymfom og follikulært lymfom behandlet med epcoritamab ifølge 2-trins dosisoptrapningsskemaet. Forekomsten af Grad 1 var 35 %, Grad 2 var 21 %, og Grad 3 forekom hos 2,4 % af patienterne. Tilbagevendende CRS forekom hos 21 % af patienterne. CRS af enhver grad forekom hos 9,8 % af patienterne efter startdosis (cyklus 1, dag 1), 13 % efter mellemdosis (cyklus 1, dag 8), 51 % efter den første fulde dosis (cyklus 1, dag 15), 6,5 % efter den anden fulde dosis (cyklus 1, dag 22) og 3,7 % efter den tredje fulde dosis (cyklus 2, dag 1) eller senere. Mediantiden til indtræden af CRS fra den seneste administrerede epcoritamab dosis var 2 dage (interval: 1 til 12 dage). Mediantiden til indtræden efter den første fulde dosis var 19,3 timer (interval: < 0,1 til 7 dage). CRS forsvandt hos 99 % af patienterne, og medianvarigheden af CRS-hændelser var 2 dage (interval 1 til 54 dage).

Hos de 171 patienter, der oplevede CRS, omfattede de mest almindelige tegn og symptomer på CRS pyreksi 99 %, hypotension 32 % og hypoxi 16 %. Øvrige tegn og symptomer på CRS hos ≥ 3 % af patienterne omfattede kulderystelser (11 %), takykardi (herunder sinus takykardi (11 %)), hovedpine (8,2 %), kvalme (4,7 %) og opkastning (4,1 %). Forbigående stigning i leverenzymer (ALAT eller ASAT > 3xULN) forekom samtidigt med CRS hos 4,1 % af patienterne med CRS. Se pkt. 4.2 og 4.4 for overvågnings- og ledelsesvejledning.

3-trins dosisoptrapningsskema (follikulært lymfom)
I studie GCT3013-01 forekom CRS af enhver grad hos 49 % (42/86) af patienterne behandlet med epcoritamab ifølge det anbefalede 3-trins optrapningsdosisskema for follikulært lymfom. Forekomsten af Grad 1 var 40 %, Grad 2 var 9 %. Der blev ikke indberettet CRS-hændelser af Grad ≥3. Tilbagevendende CRS forekom hos 23 % af patienterne. De fleste CRS-hændelser forekom i løbet af cyklus 1, hvor 48 % af patienterne oplevede en hændelse. I cyklus 1 forekom CRS hos 12 % af patienterne efter startdosis (cyklus 1 dag 1), 5,9 % af patienterne efter første mellemdosis (cyklus 1 dag 8), 15 % af patienterne efter anden mellemdosis (cyklus 1 dag 15) og 37 % af patienterne efter første fulde dosis (cyklus 1 dag 22). Mediantiden til indtræden af CRS fra den seneste administrerede epcoritamab-dosis var 59 timer (interval: 1 til 8 dage). Mediantiden til indtræden efter den første fulde dosis var 61 timer (interval: 1 til 8 dage). CRS forsvandt hos 100 % af patienterne, og medianvarigheden af CRS-hændelser var 2 dage (interval 1 til 14 dage).

Alvorlige bivirkninger som følge af CRS forekom hos 28 % af de patienter, der fik epcoritamab. Dosisudskydelser som følge af CRS forekom hos 19 % af de patienter, der fik epcoritamab.

Af de 42 patienter, der oplevede CRS ved den anbefalede dosis, omfattede de mest almindelige (≥ 10 %) tegn og symptomer på CRS pyreksi (100 %) og hypotension (14 %). Foruden brug af kortikosteroid blev der anvendt tocilizumab til håndtering af CRS-hændelser hos 12 % af patienterne.

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom

I studie GCT3013-01 forekom ICANS hos 4,7 % (18/382) af patienterne behandlet med epcoritamab, 3,1 % oplevede Grad 1, og 1,3 % oplevede Grad 2. En patient (0,3 %) oplevede en ICANS-hændelse Grad 5 (dødelig). Mediantiden til den første indtræden af ICANS fra starten af

epcoritamab-behandlingen (cyklus 1, dag 1) var 18 dage (interval: 8 til 141 dage). ICANS forsvandt hos 94 % (17/18) af patienterne med understøttende behandling. Mediantiden til bedring af ICANS var 2 dage (interval: 1 til 9 dage). Hos de 18 patienter med ICANS forekom indtræden af ICANS før CRS hos 11 % af patienterne, samtidigt med CRS hos 44 %, efter indtræden af CRS hos 17 % og i fravær af CRS hos 28 %.

Alvorlige infektioner

Storcellet B-cellelymfom
I studie GCT3013-01 forekom alvorlige infektioner af enhver grad hos 25 % (41/167) af patienterne med storcellet B-cellelymfom behandlet med epcoritamab. De hyppigste alvorlige infektioner indbefattede COVID-19 (6,6 %), COVID-19-lungebetændelse (4,2 %), lungebetændelse (3,6 %), sepsis (2,4 %), infektion i de øvre luftveje (1,8 %), bakteriæmi (1,2 %) og septisk shock (1,2 %). Mediantiden til indtræden af den første alvorlige infektion fra påbegyndelse af epcoritamab-behandlingen (cyklus 1, dag 1) var 56 dage (interval: 4 til 631 dage) med en medianvarighed på 15 dage (interval: 4 til 125 dage). Grad 5-hændelser af infektioner forekom hos 7 (4,2 %) af patienterne.

Follikulært lymfom
I studie GCT3013-01 forekom alvorlige infektioner af enhver grad hos 32 % (68/215) af patienter med follikulært lymfom, der blev behandlet med epcoritamab. De hyppigste alvorlige infektioner omfattede COVID-19 (8,8 %), COVID-19-lungebetændelse (5,6 %), lungebetændelse (3,7 %), urinvejsinfektion (1,9 %) og pneumocystis jirovecii-lungebetændelse (1,4 %). Mediantiden til indtræden af den første alvorlige infektion efter påbegyndelse af epcoritamab-behandlingen (cyklus 1 dag 1) var 81 dage (interval: 1 til 636 dage) med en medianvarighed på 18 dage (interval: 4 til 249 dage). Grad 5-hændelser med infektion forekom hos 8 (3,7 %) af patienterne, hvoraf 6 (2,8 %) blev tilskrevet COVID-19 eller COVID-19-lungebetændelse.

Neutropeni

I studie GCT3013-01 forekom neutropeni af enhver grad hos 28 % (105/382) af patienterne, herunder 23 % Grad 3-4-hændelser. Mediantiden til indtræden af den første hændelse med neutropeni/reduceret antal neutrofile var 65 dage (interval: 2 til 750 dage) med en medianvarighed på 15 dage (interval: 2 til 415 dage). Af de 105 patienter, som oplevede hændelser relateret til neutropeni/reduceret antal neutrofile, modtog 61 % G-CSF til behandling af hændelserne.

Tumorlysesyndrom

I studie GCT3013-01 forekom TLS forekom hos 1,0 % (4/382) af patienterne. Mediantiden til indtræden var 18 dage (interval: 8 til 33 dage), og medianvarighed var 3 dage (interval: 2 til 4 dage).

Tumor-flare

I studie GCT3013-01 forekom tumor-flare forekom hos 1,6 % (6/382) af patienterne som alle var grad 2. Mediantiden til indtræden var 19,5 dage (interval 9 til 34 dage) og medianvarighed var 9 dage (interval 1 til 50 dage).

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V.

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for tegn eller symptomer på bivirkninger, og relevant understøttende behandling administreres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, andre monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FX27

Virkningsmekanisme

Epcoritamab er et humaniseret IgG1-bispecifikt antistof, som binder til en specifik ekstracellulær epitop af CD20 på B-celler og til CD3 på T-celler. Aktiviteten af epcoritamab afhænger af samtidig involvering af CD20-udtrykkende cancerceller og CD3-udtrykkende endogene T-celler med epcoritamab, som inducerer specifik T-celleaktivering og T-celle-medieret drab af CD20-udtrykkende celler.

Epcoritamab Fc-region dæmpes for at forhindre måluafhængige immuneffektormekanismer, såsom antistofafhængig cellulær cytotoksicitet (ADCC), komplementafhængig cellulær cytotoksicitet (CDC) og antistofafhængig cellulær fagocytose (ADCP).

Farmakodynamisk virkning

Epcoritamab inducerede hurtig og vedvarende udtømning af cirkulerende B-celler (defineret som CD19 B-celletal ≤ 10 celler/µl) hos forsøgspersoner med påviselige B-celler ved behandlingsstart. Der var 21 % forsøgspersoner (n=33) med DLBCL og 50 % forsøgspersoner (n=56) med FL, der havde påviselige cirkulerende B-celler ved behandlingsstart. Der blev observeret et forbigående fald i cirkulerende T-celler umiddelbart efter hver dosis i cyklus 1 og efterfulgt af T-celleforøgelse i efterfølgende cykler.

I studie GCT3013-01 forekom der efter subkutan administration af epcoritamab ifølge det anbefalede 2-trins optrapningsdosisskema hos patienter med LBCL forbigående og beskedne stigninger i cirkulerende niveauer af udvalgte cytokiner (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 og IL-10) hovedsageligt efter den første fulde dosis (48 mg) med topniveauer mellem 1 til 4 dage efter dosis. Cytokin-niveauerne vendte tilbage til *baseline* inden den næste fulde dosis dog kunne stigninger af cytokiner også ses efter cyklus 1.
I studie GCT3013-01 forblev mediane IL-6-niveauer forbundet med CRS-risiko konsekvent lave efter subkutan administration af epcoritamab ifølge det anbefalede 3-trins optrapningsdosisskema hos patienter med FL efter hver dosis i cyklus 1 og efterfølgende, særligt efter den første fulde dosis, sammenlignet med patienter, der fik 2-trins optrapningsdosis.

Immunogenicitet

Anti-produktantistoffer (ADA'er) blev almindeligvis påvist. Forekomsten af behandlingsfremkaldte ADA'er med 2-trins optrapningsdosisskemaet (0,16/0,8/48 mg) i den kombinerede population med DLBCL og FL var 3,4 % (3,4 % positive, 93,9 % negative og 2,7 % ubestemmelige, N=261 evaluerbare patienter) og 3,3 % (3,3 % positive, 95 % negative og 1,7 % ubestemmelige, N= 60 evaluerbare patienter) i henholdsvis studie GCT3013-01 og GCT3013-04.
Forekomsten af behandlingsfremkaldte ADA'er med 3-trins optrapningsdosisskemaet (0,16/0,8/3/48 mg) i FL-optimeringskohorten var 7 % (7 % positive, 91,5 % negative og 1,4 % ubestemmelige, N=71 evaluerbare patienter) i studie GCT3013-01. En patient klassificeres som ubestemmelig, hvis patienten er bekræftet ADA-positiv ved *baseline*, men der ikke er nogen bekræftet positiv-registrering under behandlingen, eller hvis titeren for den bekræftede ADA-positiv-registrering under behandlingen er lig med eller lavere end *baseline*.

Der blev ikke set tegn på ADA-påvirkning på farmakokinetik, virkning eller sikkerhed, dog er data stadig begrænsede. Neutraliserende antistoffer blev ikke evalueret.

Klinisk virkning og sikkerhed

Diffust storcellet B-cellelymfom
Studie GCT3013-01var et åbent, multi-kohorte, multicenter, enkeltarmsstudie, som evaluerede epcoritamab som monoterapi hos patienter med relaps eller refraktær storcellet B-celle-lymfom (LBCL) efter to eller flere linjer med systemisk behandling, inklusive diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL). Studiet omfattede en dosisoptrapningsdel og en udvidelsesdel. Udvidelsesdelen af studiet omfattede en aggressiv non-Hodgkin-lymfom-kohorte (aNHL), en indolent NHL-kohorte (iNHL) og en mantelcellelymfom (MCL) kohorte. Den pivotale aNHL-kohorte bestod af patienter med LBCL (N = 157), herunder patienter med DLBCL (N=139, hvoraf 12 patienter havde MYC-, BCL2- og/eller BCL6-rearrangement, dvs. DH/TH), med høj grad B-celle-lymfom (HGBCL) (N=9), med follikulært lymfom grad 3B (FL) (N=5), og patienter med primært mediastinalt B-celle-lymfom (PMBCL) (N=4). I DLBCL-kohorten havde 29 % (40/139) af patienterne transformeret DLBCL som følge af indolent lymfom Patienter, der blev inkluderet i studiet, skulle have dokumenteret CD20+ moden B-celleneoplasi i henhold til WHO klassifikation 2016 eller WHO klassifikation 2008 baseret på en repræsentativ patologirapport, mislykket tidligere autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) eller være uegnede til autolog HSCT, patienter med lymfocyttal < 5×10^9/l, og patienter med mindst 1 tidligere anti-CD20 monoklonalt antistof-indeholdende behandling.
Studiet udelukkede patienter med involvering af lymfom i centralnervesystemet (CNS), tidligere behandling med allogen HSCT eller solid organtransplantation, igangværende kroniske infektionssygdomme, alle patienter med kendt nedsat T-celleimmunitet, en kreatininclearance på mindre end 45 ml/min., alanin aminotransferase > 3 gange den øvre grænse for normal, hjerteudstødningsfraktion mindre end 45 % og kendt klinisk signifikant kardiovaskulær sygdom.
Virkningen blev evalueret hos 139 patienter med DLBCL, som havde modtaget mindst én dosis epcoritamab s.c. i cykler på 4 uger, dvs. 28 dage. Epcoritamab-monoterapi blev administreret ifølge det anbefalede 2-trins optrapningsdosisskema som følger:

- Cyklus 1: epcoritamab 0,16 mg på dag 1, 0,8 mg på dag 8, 48 mg på dag 15 og dag 22
- Cyklus 2-3: epcoritamab 48 mg på dag 1, 8, 15 og 22
- Cyklus 4-9: epcoritamab 48 mg på dag 1 og 15
- Cyklus 10 og efterfølgende: epcoritamab 48 mg på dag 1

Patienterne fortsatte med at modtage epcoritamab indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Demografien og *baseline*-karakteristika fremgår af tabel 8.

Tabel 8 Demografien og *baseline*-karakteristika for patienter med DLBCL i studiet GCT3013-01

Karakteristika	**(N=139)**
Alder	
Median, år (min., maks.)	66 (22, 83)
< 65 år, n (%)	66 (47)
65 til < 75 år, n (%)	44 (32)
≥ 75 år, n (%)	29 (21)
Mænd, n (%)	85 (61)
Race, n (%)	
Hvid	84 (60)
Asiat	27 (19)
Andet	5 (4)
Ikke rapporteret	23 (17)
ECOG-præstationsstatus, n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)

Karakteristika	(N=139)
Sygdomsstadie[c] ved første diagnose, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Antal tidligere linjer af anti-lymfombehandling	
Median (min., maks.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
DLBCL-sygdomshistorik, n (%)	
De Novo DLBCL	97 (70)
DLBCL transformeret fra indolent lymfom	40 (29)
FISH-analyse pr. centralt laboratorium[d], N=88	
Dobbelthit-/tripelhit-lymfom, n (%)	12 (14)
Tidligere autolog HSCT	26 (19)
Tidligere behandling, n (%)	
Tidligere CAR-T	53 (38)
Primær refraktær sygdom[a]	82 (59)
Refraktær over for ≥ 2 på hinanden følgende linjer af tidligere anti-lymfombehandling[b]	104 (75)
Refraktær over for den sidste linje af systemisk antineoplastisk behandling[b]	114 (82)
Refraktær over for tidligere anti-CD20-behandling	117 (84)
Refraktær over for CAR-T	39 (28)

[a]En patient anses for at være primær refraktær, hvis den pågældende er refraktær over for førstelinie anti-lymfom behandling.
[b]En patient anses for at være refraktær, hvis patienten enten oplever sygdomsprogression under behandling eller sygdomsprogression inden for < 6 måneder efter afslutning af behandling. En patient anses som havende relaps, hvis patienten havde tilbagevendende sygdom ≥ 6 måneder efter afslutning af behandling.
[c]Per Ann Arbor Staging.
[d]FISH-analyse på post hoc-centralt laboratorium blev udført med den tilgængelige diagnostik *baseline*-tumorvævssnit fra 88 DLBCL-patienter.

Det primære effekt-endemål var samlet responsrate (ORR) bestemt efter Lugano-kriterierne (2014) som vurderet af IRC (Independent Review Committee). Medianopfølgningstiden var 15,7 måneder (interval: 0,3 til 23,5 måneder). Medianvarigheden af eksponeringen var 4,1 måneder (interval: 0 til 23 måneder).

Tabel 9 Virkningsresultater i studiet GCT3013-01 hos patienter med DLBCL[a]

Endemål IRC-vurdering	Epcoritamab (N=139)
ORR[b], n (%)	86 (62)
(95 % CI)	(53,3; 70)
CR[b], n (%)	54 (39)
(95 % CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95 % CI)	(16,3; 30,9)
DOR[b]	
Median (95 % CI), måneder	15,5 (9,7, NR)
DOCR[b]	
Median (95 % CI), måneder	NR (12,0, NR)
TTR, median (interval), måneder	1,4 (1; 8,4)

Endemål IRC-vurdering	Epcoritamab (N=139)
CI = konfidensinterval, CR = komplet respons, DOR = varighed af respons, DOCR = varighed af komplet respons, IRC = uafhængig revisionskomité, ORR = samlet responsrate, PR = delvist respons, TTR = tid til respons [a]Fastlagt af Lugano-kriterierne (2014) vurderet af uafhængig revisionskomité (IRC) [b]Omfattede patienter med initial PD af Lugano eller IR af LYRIC, der senere opnåede PR/CR.	

Mediantiden til CR var 2,6 måneder (interval: 1,2 til 10,2 måneder).

Follikulært lymfom
Studie GCT3013-01 var et åbent, multi-kohorte, multicenter, enkeltarmsstudie, som evaluerede epcoritamab som monoterapi hos patienter med recidiveret eller refraktært follikulært lymfom (FL) efter to eller flere linjer med systemisk behandling. Studiet omfattede en dosisoptrapningsdel, en udvidelsesdel og en 3-trins dosisoptrapnings optimeringsdel. Udvidelsesdelen af studiet omfattede en aggressiv non-Hodgkin-lymfom-kohorte (aNHL), en indolent NHL-kohorte (iNHL) og en mantelcellelymfom-kohorte (MCL). Den pivotale iNHL-kohorte inkluderede patienter med FL. Patienter, der blev inkluderet i studiet, skulle have dokumenteret CD20+ moden B-celleneoplasi i henhold til WHO klassifikation 2016 eller WHO klassifikation 2008 baseret på en repræsentativ patologirapport med histologisk bekræftet FL 1-3A ved første diagnosticering uden klinisk eller patologisk evidens for transformation. Alle patienterne havde recidiveret eller refraktær sygdom i forhold til den seneste forudgående behandlingslinje og var tidligere behandlet med mindst 2 linjer systemisk antineoplastisk terapi, inklusive mindst 1 behandling indeholdende anti-CD20 monoklonalt antistof, og et alkyleringsmiddel eller lenalidomid. Studiet udelukkede patienter med lymfom, der involverede centralnervesystemet (CNS), allogen HSCT eller solid organtransplantation, igangværende aktive infektionssygdomme, alle patienter med kendt nedsat T-celleimmunitet, en kreatininclearance på mindre end 45 ml/min, alaninaminotransferase > 3 gange den øvre normalgrænse og en hjerte-uddrivningsfraktion på mindre end 45 %. Virkningen blev evalueret hos 128 patienter, som havde modtaget epcoritamab subkutant (s.c.) i cykler på 4 uger, dvs. 28 dage. Epcoritamab blev administreret som monoterapi ifølge et 2-trins optrapningsdosisskema som følger:

- Cyklus 1: epcoritamab 0,16 mg på dag 1, 0,8 mg på dag 8, 48 mg på dag 15 og 48 mg på dag 22
- Cyklus 2-3: epcoritamab 48 mg på dag 1, 8, 15 og 22
- Cyklus 4-9: epcoritamab 48 mg på dag 1 og 15
- Cyklus 10 og efterfølgende: epcoritamab 48 mg på dag 1

Patienterne fortsatte med at modtage epcoritamab indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Det mediane antal påbegyndte cykler var 8, og 60 % modtog 6 cykler.

Demografien og *baseline*-karakteristika fremgår af tabel 10.

Tabel 10: Demografien og *baseline*-karakteristika for patienter med FL i studiet GCT3013-01

Karakteristika	**(N = 128)**
Alder	
Median, år (min., maks.)	65 (39; 84)
< 65 år, n (%)	61 (48)
65 til < 75 år, n (%)	50 (39)
≥ 75 år, n (%)	17 (13)
Mænd, n (%)	79 (62)
Race, n (%)	

Karakteristika	(N = 128)
Hvid	77 (60)
Asiat	7 (6)
Andet	2 (1,6)
Ikke rapporteret	42 (33)
ECOG-præstationsstatus, n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Antal tidligere behandlingslinjer, n (%)	
Median (min., maks.)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Ann Arbor-stadieinddeling; (%)	
Stadie III/IV	109 (85)
FLIPI ved *baseline*, n (%)	
2	31 (24)
3- 5	78 (61)
Høj tumorbyrde, n (%)	33 (26)
Tidligere behandling, n (%)	
Autolog stamcelletransplantation	24 (19)
Kimær antigenreceptor (CAR)-T-celleterapi	6 (5)
Behandling med rituximab plus lenalidomid	27 (21)
PI3K-hæmmer	29 (23)
Sygdomsprogression inden for 24 måneder efter første systemiske behandling	67 (52)
Refraktær over for:	
≥ 2 på hinanden følgende linjer af tidligere anti-lymfombehandling	70 (55)
Den sidste linje af systemisk antineoplastisk behandling	88 (69)
Tidligere behandling med monoklonalt anti-CD20-antistof	101 (79)
Både behandling med monoklonalt anti-CD20-antistof og alkylatorbehandling	90 (70)

Virkning blev fastslået baseret på samlet responsrate (ORR) bestemt efter Lugano-kriterierne (2014) som vurderet af IRC (Independent Review Committee). Medianopfølgningstiden for DOR var 16,2 måneder. Virkningsresultaterne fremgår af tabel 11.

Tabel 11 Virkningsresultater i studiet GCT3013-01 hos patienter med FL

Endemål [a] IRC-vurdering	Epcoritamab (N = 128)
ORR[b], n (%)	106 (83)
(95 % CI)	(75,1; 88,9)
CR[b], n (%)	81 (63)
(95 % CI)	(54,3; 71,6)
PR[b], n (%)	25 (20)
(95 % CI)	(13,1; 27,5)
DOR[b]	

Endemål [a] IRC-vurdering	Epcoritamab (N = 128)
Median (95 % CI), måneder	21,4 (13,7, NR)
DOCR[b]	
Median (95 % CI), måneder	NR (21,4, NR)
12-måneders estimat, % (95 % CI)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, median (interval), måneder	1,4 (1, 3)
CI = konfidensinterval, CR = komplet respons, DOR = varighed af respons, DOCR = varighed af komplet respons, IRC = uafhængig revisionskomité, ORR = samlet responsrate, PFS = progressionsfri overlevelse, TTR = tid til respons [a]Fastlagt af Lugano-kriterierne (2014) vurderet af uafhængig revisionskomité (IRC) [b]Omfattede patienter med initial PD ifølge Lugano eller IR ifølge LYRIC, der senere opnåede PR/CR.	

Mediantiden til CR var 1,5 måneder (interval: 1,2 til 11,1 måneder).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med epcoritamab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i behandlingen af modne B-celle-maligniteter i henhold til afgørelsen i den pædiatriske undersøgelsesplan (PIP), for den godkendte indikation (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Godkendelse under betingede omstændigheder

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Populationsfarmakokinetikken efter subkutan administration af epcoritamab blev beskrevet af en tokammermodel med subkutan absorption af første orden og mål-medieret lægemiddeleliminering. Den moderate til høje farmakokinetiske variabilitet for epcoritamab blev observeret og karakteriseret ved interindividuel variabilitet (IIV) varierende fra 25,7 % til 137,5 % variationskoefficient (CV) for epcoritamab PK-parametre.

Baseret på individuelt estimerede eksponeringer ved brug af populationsfarmakokinetisk modellering er det geometriske gennemsnit (% CV) af C_{max} for epcoritamab hos patienter med LBCL i studie GCT3013-01 efter den anbefalede s.c.-dosis af epcoritamab 48 mg ifølge 2-trins optrapningsdosisskemaet 10,8 mikrog/ml (41,7 %), og AUC_{0-7d} er 68,9 dage*mikrog/ml (45,1 %) i slutningen af den ugentlige doseringsplan. C_{trough} i Uge 12 er 8,4 (53,3 %) mikrog/ml.
Det geometriske gennemsnit (% CV) af C_{max} for epcoritamab er 7,52 mikrog/ml (41,1 %), og AUC_{0-14d} er 82,6 dage*mikrog/ml (49,3 %) i slutningen af q2w-planen. C_{trough} for q2W-planen er 4,1 (73,9 %) mikrog/ml.
Det geometriske gennemsnit (% CV) af C_{max} for epcoritamab er 4,76 mikrog/ml (51,6 %), og AUC_{0-28d} er 74,3 dage*mikrog/ml (69,5 %) ved steady-state under q4w-planen. C_{trough} for q4W-planen er 1,2 (130 %) mikrog/ml.

Eksponeringsparametrene for epcoritamab hos patienter med FL stemte overens med de eksponeringsparametre, der sås hos patienter med LBCL. Der sås tilsvarende eksponeringer for epcoritamab hos FL-forsøgspersoner, der fulgte 3-trinsdosisoptrapningsskemaet og 2-trins dosisoptrapningsskemaet bortset fra, som forventet, forbigående lavere dalkoncentrationer i cyklus 1 dag 15 efter anden mellemdosis (3 mg) med 3-trins dosisoptrapningsskemaet sammenlignet med første fulde 48 mg-dosis med 2-trinsdosisoptrapningsskemaet.

Absorption
De højeste koncentrationer forekom efter omkring 3-4 dage (T_{max}) hos patienter med LBCL, som modtog den fulde dosis på 48 mg.

Fordeling

Den geometriske middelværdi (% CV) af den centrale distributionsvolumen er 8,27 l (27,5 %), og den øjensynlige steady-state-distributionsvolumen er 25,6 l (81,8 %) baseret på populations-PK-modellering.

Biotransformation

Den metaboliske bane for epcoritamab er ikke undersøgt direkte. Som andre proteinlægemidler forventes epcoritamab at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via kataboliske baner.

Elimination

Epcoritamab forventes at gennemgå mættet målmedieret clearance. Den geometriske middelværdi (% CV) af clearance (l/dag) er 0,441 (27,8 %). Halveringstiden for epcoritamab afhænger af koncentrationen. Den geometriske middelhalveringstid afledt af populations-PK-modellen for fuld epcoritamab dosis (48 mg) varierede fra 22 til 25 dage baseret på doseringsfrekvensen.

Særlige populationer

Ingen klinisk vigtige virkninger på farmakokinetikken af epcoritamab (cyklus 1-AUC inden for ca. 36 %) blev observeret på basis af alder (20 til 89 år), køn eller race/etnicitet (hvid, asiatisk og andre), kreatininclearance i forbindelse med let til moderat nedsat nyrefunktion (CLcr ≥ 30 ml/min. til CLcr < 90 ml/min.) og let nedsat leverfunktion (samlet bilirubin ≤ ULN og ASAT > ULN eller samlet bilirubin 1 til 1,5 gange ULN og enhver ASAT), efter at der er taget højde for forskelle i kropsvægt. Ingen patienter med alvorlig til slutstadiet af nyresygdom (CLcr < 30 ml/min.) eller alvorlig nedsat leverfunktion (samlet bilirubin > 3 gange ULN og enhver ASAT) er blevet undersøgt. Der foreligger meget begrænsede data for moderat nedsat leverfunktion (samlet bilirubin > 1,5 til 3 gange ULN og enhver ASAT, N=1). Farmakokinetikken for epcoritamab er derfor ukendt i disse populationer.

Som andre terapeutiske proteiner har kropsvægten (39 til 172 kg) en statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken for epcoritamab. Baseret på eksponeringsresponsanalyse og kliniske data, når eksponeringerne hos patienter med enten lav kropsvægt (f.eks. 46 kg) eller høj kropsvægt (f.eks. 105 kg) og på tværs af kropsvægtkategorier (< 65 kg, 65 -< 85, ≥ 85) betragtes, har effekten på eksponeringer ingen klinisk relevans.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for epcoritamab hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Dyrefarmakologi og/eller toksikologi

Der er ikke udført studier af reproduktions- eller udviklingstoksicitet med epcoritamab hos dyr. Der blev observeret virkninger, som generelt var i overensstemmelse med den farmakologiske virkningsmekanisme for epcoritamab, hos cynomolgusaber. Disse resultater omfattede dosisrelaterede uønskede kliniske tegn (herunder opkastning, nedsat aktivitet og dødelighed ved høje doser) samt cytokinfrigivelse, reversible hæmatologiske ændringer, reversibel B-celledepletion i perifert blod og reversibel nedsat lymfoid cellularitet i sekundært lymfoidt væv.

Mutagenicitet

Der er ikke udført studier af mutagenicitet med epcoritamab.

Carcinogenicitet

Der er ikke udført studier af carcinogenicitet med epcoritamab.

Nedsat fertilitet

Der er ikke udført studier af fertilitet hos dyr med epcoritamab, men epcoritamab forårsagede ingen toksikologiske ændringer i reproduktionsorganerne hos cynomolgusaber i doser på op til 1 mg/kg/uge i et intravenøst generelt toksicitetsstudie med 5 ugers varighed. AUC-eksponeringerne (gennemsnitligt i løbet af 7 dage) ved den høje dosis hos cynomolgusaber svarede til eksponeringerne hos patienter (AUC0-7d), som modtog den anbefalede dosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumacetattrihydrat
Eddikesyre
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler og/eller fortyndingsmidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

2 år.

Fortyndet eller forberedt epcoritamab
Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 24 timer ved 2-8 °C, herunder op til 12 timer ved stuetemperatur (20-25 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne og -betingelserne under brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Minimer eksponering for dagslys. Lad epcoritamab-opløsningen nå stuetemperatur før administration. Bortskaf ubrugt epcoritamab-opløsning efter den tilladte opbevaringstid.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2-8 °C)
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Opbevaringsforhold efter fortynding/første anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I-hætteglas med en bromobutylgummiprop beklædt med fluorpolymer på kontaktstedet og aluminiumsforsegling med en lyseblåt afrivningslåg af plast, som indeholder 4 mg pr. 0,8 ml injektionsvæske, opløsning.

Hver karton indeholder ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Forberedelse af epcoritamab
Læs hele dette afsnit omhyggeligt igennem før forberedelse af epcoritamab. **Visse doser** (startdosis (0,16 mg) og mellemdosis (0,8 mg)) af epcoritamab kræver **fortynding** før administration.
Epcoritamab kan fortyndes ved to forskellige metoder, som er enten hætteglas-metoden eller sprøjte-metoden.
Alle nedenstående instruktioner skal følges, da fejlagtig forberedelse kan medføre en forkert dosis.

Epcoritamab skal forberedes og administreres af en sundhedsperson som en subkutan injektion.
Hvert hætteglas med epcoritamab er kun beregnet til engangsbrug.

Hvert hætteglas indeholder et overskud, som gør det muligt at trække den angivne mængde op.

Administrationen af epcoritamab finder sted over 28-dages cykler i henhold til doseringsskemaet i pkt. 4.2.

Epcoritamab skal efterses visuelt for partikulært materiale og misfarvning før administration. Injektionsvæsken, opløsningen skal være en farveløs til let gul opløsning. Må ikke anvendes, hvis opløsningen er misfarvet eller uklar, eller hvis der er fremmedlegemer til stede.

Epcoritamab skal forberedes ved anvendelse af aseptisk teknik. Det er ikke nødvendigt at filtrere den fortyndede opløsning.

Forberedelse af fortyndet epcoritamab ved anvendelse af tomt sterilt hætteglas-metoden
Instruktioner i forberedelse af 0,16 mg-startdosis – **der skal foretages 2 fortyndinger – tomt sterilt hætteglas-metoden**
Brug en sprøjte, et hætteglas og en kanyle i passende størrelse til hvert overførselstrin.

1)	Forbered hætteglas med epcoritamab a) Udtag et 4 mg/0,8 ml epcoritamab-hætteglas med det **lyseblå** låg fra køleskabet. b) Lad hætteglasset opnå stuetemperatur i højst 1 time. c) Hvirvl forsigtigt hætteglasset med epcoritamab rundt. Hætteglasset **MÅ IKKE** vortex-mixes eller rystes kraftigt.
2)	Foretag den første fortynding a) Mærk et tomt hætteglas i passende størrelse som **"fortynding A"**. b) Overfør **0,8 ml epcoritamab** til hætteglasset mærket **fortynding A**. c) Overfør **4,2 ml steril natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %)** til hætteglasset mærket **fortynding A**. Den første fortyndede opløsning indeholder 0,8 mg/ml epcoritamab. d) Hvirvl forsigtigt hætteglasset mærket **fortynding A** rundt i 30-45 sekunder.
3)	Foretag den anden fortynding a) Mærk et tomt hætteglas i passende størrelse som **"fortynding B"**. b) Overfør **2 ml opløsning** fra hætteglasset mærket **fortynding A** til hætteglasset mærket **fortynding B**. Hætteglasset mærket **fortynding A** skal ikke bruges mere og skal kasseres. c) Overfør **8 ml steril natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %)** til hætteglasset mærket **fortynding B** for at fremstille en endelig koncentration på 0,16 mg/ml. d) Hvirvl forsigtigt hætteglasset mærket **fortynding B** rundt i 30-45 sekunder.
4)	Optræk dosis

	Træk **1 ml af det fortyndede epcoritamab** fra hætteglasset mærket **fortynding B** op i en sprøjte. Hætteglasset mærket **fortynding B** skal ikke bruges mere og skal kasseres.
5)	Mærkning af sprøjte Mærk sprøjten med lægemiddelnavn, dosisstyrken (0,16 mg), dato og tidspunktet på dagen.
6)	Bortskaf hætteglasset og en eventuel ubrugt portion epcoritamab i henhold til de lokale retningslinjer.

Instruktioner i forberedelse af første mellemdosis på 0,8 mg – **der skal foretages 1 fortynding– tomt sterilt hætteglas-metoden**

Brug en sprøjte, et hætteglas og en kanyle i passende størrelse til hvert overførselstrin.

1)	Forbered hætteglas med epcoritamab a) Udtag et 4 mg/0,8 ml epcoritamab-hætteglas med det **lyseblå** låg fra køleskabet. b) Lad hætteglasset opnå stuetemperatur i højst 1 time. c) Hvirvl forsigtigt hætteglasset med epcoritamab rundt. Hætteglasset **MÅ IKKE** vortex-mixes eller rystes kraftigt.
2)	Foretag fortynding a) Mærk et tomt hætteglas i passende størrelse som **"fortynding A"**. b) Overfør **0,8 ml epcoritamab** til hætteglasset mærket **fortynding A**. c) Overfør **4,2 ml steril natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %)** til hætteglasset mærket **fortynding A** for at fremstille en endelig koncentration på 0,8 mg/ml. d) Hvirvl forsigtigt hætteglasset mærket **fortynding A** rundt i 30-45 sekunder.
3)	Optræk dosis Træk **1 ml af det fortyndede epcoritamab** fra hætteglasset mærket **fortynding A** op i en sprøjte. Hætteglasset mærket **fortynding A** skal ikke bruges mere og skal kasseres.
4)	Mærkning af sprøjte Mærk sprøjten med lægemiddelnavn, dosisstyrken (0,8 mg), dato og tidspunktet på dagen. Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.
5)	Bortskaf hætteglasset og en eventuel ubrugt portion epcoritamab i henhold til de lokale retningslinjer.

Forberedelse af fortyndet epcoritamab ved anvendelse af steril sprøjte-metoden

Instruktioner i forberedelse af 0,16 mg-startdosis – **der skal foretages 2 fortyndinger – steril sprøjte-metode**

Brug en sprøjte og en kanyle i passende størrelse til hvert overførselstrin.

1) Forbered hætteglas med epcoritamab a. Udtag et 4 mg/0,8 ml epcoritamab-hætteglas med det **lyseblå låg** fra køleskabet. b. Lad hætteglasset opnå stuetemperatur i højst 1 time. c. Hvirvl forsigtigt hætteglasset med epcoritamab rundt. Hætteglasset **MÅ IKKE** vortex-mixes eller rystes kraftigt.
2) Foretag den første fortynding a. Mærk en sprøjte i passende størrelse som **"fortynding A"**. b. Træk **4,2 ml steril natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %)** op i sprøjten mærket **fortynding A**. Inkludér ca. 0,2 ml luft i sprøjten. **c.** I en ny sprøjte mærket **"sprøjte 1"** trækkes **0,8 ml epcoritamab** op. d. Forbind de to sprøjter med hinanden, og tryk de **0,8 ml epcoritamab** ind i sprøjten mærket **fortynding A**. Den første fortyndede opløsning indeholder 0,8 mg/ml epcoritamab

e. Bland forsigtigt ved at vende de forbundne sprøjter 180 grader 5 gange. f. Skil sprøjterne ad, og kassér **sprøjte 1**.
3) Foretag den anden fortynding a. Mærk en sprøjte i passende størrelse som **"fortynding B"**. b. Træk **8 ml steril natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %)** op i sprøjten mærket **fortynding B**. Inkludér ca. 0,2 ml luft i sprøjten. c. Mærk en anden sprøjte i passende størrelse som "**sprøjte 2**". d. Forbind **sprøjte 2** med sprøjten mærket **fortynding A**, og overfør **2 ml opløsning** til **sprøjte 2**. Sprøjten mærket **fortynding A** skal ikke bruges mere og skal kasseres. e. Forbind **sprøjte 2** med sprøjten mærket **fortynding B**, og tryk **2 ml opløsning** ind i sprøjten mærket **fortynding B** for at fremstille en endelig koncentration på 0,16 mg/ml. f. Bland forsigtigt ved at vende de forbundne sprøjter 180 grader 5 gange. g. Skil sprøjterne ad, og kassér **sprøjte 2**.
4) Optræk dosis Forbind og overfør **1 ml af det fortyndede epcoritamab** fra sprøjten mærket **fortynding B** til en ny sprøjte. Sprøjten mærket **fortynding B** skal ikke bruges mere og skal kasseres.
5) Mærkning af sprøjte Mærk sprøjten med produktnavn, dosisstyrke (0,16 mg), dato og tidspunktet på dagen.
6) Bortskaf hætteglasset og en eventuel ubrugt portion epcoritamab i henhold til de lokale retningslinjer.

<u>Instruktioner i forberedelse af 0,8 mg-mellemdosis – **der skal foretages 1 fortynding – steril sprøjte-metode**</u>

Brug en sprøjte og en kanyle i passende størrelse til hvert overførselstrin.

1) Forbered hætteglas med epcoritamab a. Udtag et 4 mg/0,8 ml epcoritamab-hætteglas med det **lyseblå** låg fra køleskabet. b. Lad hætteglasset opnå stuetemperatur i højst 1 time. c. Hvirvl forsigtigt hætteglasset med epcoritamab rundt. Hætteglasset **MÅ IKKE** vortex-mixes eller rystes kraftigt.
2) Foretag fortyndingen a. Mærk en sprøjte i passende størrelse som **"fortynding A"**. b. Træk **4,2 ml steril natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %)** op i sprøjten mærket **fortynding A**. Inkludér ca. 0,2 ml luft i sprøjten. c. I en ny sprøjte mærket "**sprøjte 1**" trækkes **0,8 ml epcoritamab** op. d. Forbind de to sprøjter, og tryk **0,8 ml epcoritamab** ind i sprøjten mærket **fortynding A** for at fremstille en endelig koncentration på 0,8 mg/ml. e. Bland forsigtigt ved at vende de forbundne sprøjter 180 grader 5 gange. f. Skil sprøjterne ad, og kassér **sprøjte 1**.
3) Optræk dosis Forbind en ny sprøjte med sprøjten mærket **fortynding A**, og overfør **1 ml af det fortyndede epcoritamab** til en ny sprøjte. Sprøjten mærket **fortynding A** skal ikke bruges mere og skal kasseres.
4) Mærkning af sprøjte Mærk sprøjten med produktnavn, dosisstyrke (0,8 mg), dato og tidspunktet på dagen.

5) Bortskaf hætteglasset og en eventuel ubrugt portion epcoritamab i henhold til de lokale retningslinjer.

Forberedelse af 3 mg epcoritamab dosis

Instruktioner i forberedelse af anden mellemdosis på 3 mg – **der skal ikke foretages fortynding**
Epcoritamab 3 mg dosis skal kun anvendes til FL-patienter (se pkt. 4.2).

1) Forbered hætteglas med epcoritamab a) Udtag et 4 mg/0,8 ml epcoritamab-hætteglas med det **lyseblå** låg fra køleskabet. b) Lad hætteglasset opnå stuetemperatur i højst 1 time. c) Hvirvl forsigtigt hætteglasset med epcoritamab rundt. Hætteglasset **MÅ IKKE** vortex-mixes eller rystes kraftigt.
2) Optræk dosis Træk **0,6 ml epcoritamab** op i en sprøjte.
3) Mærkning af sprøjte Mærk sprøjten med lægemiddelnavn, dosisstyrken (3 mg), dato og tidspunktet på dagen. Opbevaringsforhold for forberedt epcoritamab, se pkt. 6.3.
4) Bortskaf hætteglasset og en eventuel ubrugt portion epcoritamab i henhold til de lokale retningslinjer.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/23/1759/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. september 2023
Dato for seneste fornyelse: 17. juli 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tepkinly 48 mg injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert 0,8 ml hætteglas indeholder 48 mg epcoritamab i en koncentration på 60 mg/ml.

Hvert hætteglas indeholder et overskud, som gør det muligt at trække den angivne mængde op.

Epcoritamab er et humaniseret immunoglobulin G1 (IgG1)-bispecifikt antistof mod CD3- og CD20-antigener, produceret i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hvert hætteglas med Tepkinly indeholder 21,9 mg sorbitol og 0,42 mg polysorbat 80. Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Farveløs til let gullig opløsning pH 5,5 og osmolalitet på ca. 211 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tepkinly er som monoterapi indiceret til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktær diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer systemisk behandling.

Tepkinly er som monoterapi indiceret til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktær follikulært lymfom (FL) efter to eller flere linjer systemisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Tepkinly må kun administreres under supervision af en sundhedsperson, som har erfaring med brug af cancerbehandling. Før administration af epcoritamab i cyklus 1 bør der være mindst 1 dosis tocilizumab tilgængelig til anvendelse i tilfælde af CRS. Der bør være adgang til en yderligere dosis af tocilizumab inden for 8 timer efter den foregående dosis tocilizumab.

Dosering

Anbefalet præmedicinerings- og doseringsskema

Tepkinly skal administreres i henhold til følgende optrapningsdosisskema i 28-dages cykler, som er beskrevet i tabel 1 for patienter med diffust storcellet B-cellelymfom og tabel 2 for patienter med follikulært lymfom.

Tabel 1 Tepkinly 2-trins optrapningsdosisskema for patienter med diffust storcellet B-cellelymfom

Doseringsskema	Behandlingscyklus	Dage	Dosis af epcoritamab (mg)[a]
Ugentligt	Cyklus 1	1	0,16 mg (Optrapningsdosis 1)
		8	0,8 mg (Optrapningsdosis 2)
		15	48 mg (Første fulde dosis)
		22	48 mg
Ugentligt	Cyklus 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Hver anden uge	Cyklus 4-9	1, 15	48 mg
Hver fjerde uge	Cyklus 10 +	1	48 mg
[a]0,16 mg er en startdosis, 0,8 mg er en mellemdosis, og 48 mg er en fuld dosis.			

Tabel 2 Tepkinly 3-trins optrapningsdosisskema for patienter med follikulært lymfom

Doseringsskema	Behandlingscyklus	Dage	Dosis af epcoritamab (mg)[a]
Ugentligt	Cyklus 1	1	0,16 mg (Optrapningsdosis 1)
		8	0,8 mg (Optrapningsdosis 2)
		15	3 mg (Optrapningsdosis 3)
		22	48 mg (Første fulde dosis)
Ugentligt	Cyklus 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Hver anden uge	Cyklus 4-9	1, 15	48 mg
Hver fjerde uge	Cyklus 10 +	1	48 mg
[a]0,16 mg er en startdosis, 0,8 mg er første mellemdosis, 3 mg er anden mellemdosis, og 48 mg er en fuld dosis.			

Tepkinly bør administreres indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Oplysninger om anbefalet præmedicinering mod cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) fremgår af tabel 3.

Tabel 3 Epcoritamab præmedicinering

Cyklus	Patient, som kræver præmedicinering	Præmedicinering	Administration
Cyklus 1	Alle patienter	Dexamethason[b] (15 mg oralt eller intravenøst) eller prednisolon (100 mg oralt eller intravenøst) eller tilsvarende	• 30-120 minutter inden hver ugentlig administration af epcoritamab • Samt i tre efterfølgende dage efter hver ugentlig administration af epcoritamab i Cyklus 1
		• Diphenhydramin (50 mg oralt eller intravenøst) eller tilsvarende • Paracetamol (650 til 1.000 mg oralt)	• 30-120 minutter inden hver ugentlig administration af epcoritamab
Cyklus 2 og efterfølgende	Patienter, som oplevede Grad 2 eller 3[a]-CRS med forrige dosis	Dexamethason[b] (15 mg oralt eller intravenøst) eller prednisolon (100 mg oralt	• 30-120 minutter inden næste administration af epcoritamab efter en

		eller intravenøst) eller tilsvarende	grad 2- eller 3-[a] CRS-hændelse • Og i de tre følgende dage efter næste administration af epcoritamab, indtil epcoritamab gives uden efterfølgende grader af CRS
[a]Behandling af patienter med epcoritamab ophører permanent efter en grad 4-CRS-hændelse. [b]Dexamethason er det foretrukne kortikosteroid til CRS-profylakse på baggrund af GCT3013-01-optimeringsstudiet.			

Profylaktisk behandling mod infektioner med *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) og herpesvirus er kraftigt anbefalet, især ved samtidig brug af steroider.

Tepkinly bør administreres til tilstrækkeligt hydrerede patienter.

Det anbefales på det kraftigste, at alle patienter overholder følgende væskevejledning gennem cyklus 1, med mindre det er medicinsk kontraindiceret:

- 2-3 l væske indtag i løbet af 24 timer før hver epcoritamab administration
- Tilbagehold antihypertensiv medicinering i 24 timer før hver epcoritamab administration
- Administer 500 ml isotonisk intravenøs (i.v.) væske på dagen for epcoritamab-dosis før administration; OG
- 2-3 l indtag af væske i løbet af de 24 timer, som følger efter hver epcoritamab administration.

Det anbefales at lade patienter med øget risiko for klinisk tumorlysesyndrom (KTLS) modtage hydrering og profylaktisk behandling med et urinsyresænkende middel.

Efter administration af epcoritamab skal patienterne overvåges for tegn og symptomer på CRS og/eller immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) og behandles i henhold til aktuel klinisk praksis. Rådgiv patienterne om tegn og symptomer forbundet med CRS og ICANS og om at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis der på noget tidspunkt opstår tegn eller symptomer på disse (se pkt. 4.4).

Patienter med DLBCL bør indlægges i 24 timer efter administration af cyklus 1 dag 15 dosis på 48 mg for at overvåge på tegn og symptomer på CRS og/eller ICANS.

<u>Dosisændringer og håndtering af bivirkninger</u>

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)
Patienter behandlet med epcoritamab kan udvikle CRS.
Vurder for og behandl andre årsager til feber, hypoxi og hypotension. Ved mistanke om CRS skal der administreres i henhold til anbefalingerne i tabel 4. Patienter, der oplever CRS, skal overvåges oftere under næste planlagte administration af epcoritamab.

Tabel 4 Gradering af CRS og håndteringsvejledning

Grad[a]	**Anbefalet behandling**	**Ændring af epcoritamab dosis**
Grad 1 • Feber (temperatur ≥ 38 °C)	Giv understøttende behandling såsom antipyretika og intravenøs hydrering Dexamethason[b] kan initieres I tilfælde af høj alder, høj tumorbyrde, cirkulerende	Afbryd epcoritamab indtil bedring af CRS-hændelse

Grad[a]	Anbefalet behandling	Ændring af epcoritamab dosis
	tumorceller og feber, der er resistent over for antipyretika • Anti-cytokin behandling med tocilizumab[d] bør overvejes For CRS med samtidig ICANS henvises til **Tabel 5**	
Grad 2 • Feber (temperatur ≥ 38 °C) og • Hypotension, som ikke kræver vasopressorer og/eller • Hypoxi, som kræver ilt med lavt flow[e] ved næsekateter eller blow-by-metode	Giv understøttende behandling såsom antipyretika og intravenøs hydrering Dexamethason[b] bør overvejes Anti-cytokin behandling med tocilizumab[d] anbefales Hvis CRS er resistent over for dexamethason og tocilizumab: • Der bør administreres alternative immunsuppressive midler[g] og methylprednisolon 1.000 mg/dag intravenøst indtil klinisk bedring For CRS med samtidig ICANS henvises til **Tabel 5**	Afbryd epcoritamab indtil bedring af CRS-hændelse
Grad 3 • Feber (temperatur ≥ 38 °C) og • Hypotension, som kræver en vasopressor med eller uden vasopressin og/eller • Hypoxi, som kræver ilt med højt flow[f] med næsekateter, ansigtsmaske, åndedrætsmaske uden genindånding eller venturimaske	Giv understøttende behandling såsom antipyretika og intravenøs hydrering Dexamethason[c] bør administreres Anti-cytokinbehandling med tocilizumab[d] anbefales Hvis CRS er resistent over for dexamethason og tocilizumab: • Der bør administreres alternative immunsuppressive midler[g] og methylprednisolon 1.000 mg/dag intravenøst indtil klinisk bedring For CRS med samtidig ICANS henvises til **Tabel 5**	Afbryd epcoritamab indtil bedring af CRS-hændelse I tilfælde af grad 3 CRS, der varer længere end 72 timer, bør epcoritamab seponeres Epcoritamab skal seponeres hvis der er mere end to separate hændelser af grad 3CRS selvom hver hændelse blev til grad 2 indenfor 72 timer

Grad[a]	Anbefalet behandling	Ændring af epcoritamab dosis
Grad 4 • Feber (temperatur ≥ 38 °C) og Hypotension, som kræver ≥ 2 vasopressorer (uden vasopressin) og/eller • Hypoxi, som kræver overtryksventilation (f.eks. CPAP, BiPAP, intubation og mekanisk ventilation)	Giv understøttende behandling såsom antipyretika og intravenøs hydrering Dexamethason[c] bør administreres: Anti-cytokin behandling med, tocilizumab[d] anbefales Hvis CRS er resistent over for dexamethason og tocilizumab: • Der bør administreres alternative immunsuppressive midler[g] og methylprednisolon 1.000 mg/dag intravenøst indtil klinisk bedring For CRS med samtidig ICANS henvises til **Tabel 5**	Seponér epcoritamab permanent
[a]CRS graderet i henhold til ASTCT-konsensuskriterier [b]Dexamethason bør administreres med 10-20 mg pr. dag (eller tilsvarende) [c]Dexamethason bør administreres med 10-20 mg intravenøst hver 6. time [d]Tocilizumab 8 mg/kg intravenøst over 1 time (må ikke overstige 800 mg pr. dosis). Gentag tocilizumab efter mindst 8 timer efter behov. Maksimalt 2 doser i en periode på 24 timer [e]Oxygen med lavt flow defineres som oxygen leveret med < 6 l/minut [f]Oxygen med højt flow defineres som oxygen leveret med ≥ 6 l/minut [g]Riegler L et al. (2019)		

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

Overvåg patienter for tegn og symptomer på ICANS. Udeluk andre årsager of neurologiske symptomer. Ved mistanke om ICANS skal der administreres i henhold til anbefalingerne i tabel 5.

Tabel 5 Gradering af ICANS og håndteringsvejledning

Grad[a]	Anbefalet behandling	Ændring af epcoritamab dosis
Grad 1[b] ICE-score[c] 7-9 [b] eller reduceret bevidsthedsniveau [b]: vågner spontant	Behandling med dexamethason[d] Overvej ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) indtil bedring af ICANS Ingen samtidig CRS: • Anti-cytokin-behandling anbefales ikke For ICANS med samtidig CRS: • Behandling med dexamethason[d]	Afbryd epcoritamab indtil bedring af hændelse

Grad[a]	Anbefalet behandling	Ændring af epcoritamab dosis
	• Vælg om muligt immunsuppressive alternativer[e] til tocilizumab	
Grad 2[b] ICE-score[c] 3-6 eller, reduceret bevidsthedsniveau[b]: vågner ved tale	Behandling med dexamethason[f] Overvej ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) indtil bedring af ICANS Ingen samtidig CRS: • Anti-cytokin behandling anbefales ikke For ICANS med samtidig CRS: • Behandling med dexamethason[d] • Vælg om muligt immunsuppressive alternativer[e] til tocilizumab	Afbryd epcoritamab indtil bedring af hændelse
Grad 3[b] ICE-score[c] 0-2 eller reduceret bevidsthedsniveau [b]: vågner kun ved taktil stimulus, eller krampeanfald[b], enten: • ethvert klinisk anfald, fokalt eller generaliseret, som løser sig hurtigt, eller • ikke-konvulsive anfald på elektroencefalogram (EEG) som løses ved intervention, eller forhøjet intrakranielt tryk: fokalt/lokalt ødem[b] på neuroradiologi[c]	Behandling med dexamethason[g]. • Hvis ingen respons, initieres methylprednisolon 1.000 mg/dag Overvej ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) indtil bedring af ICANS Ingen samtidig CRS*:* • Anti-cytokin behandling anbefales ikke For ICANS med samtidig CRS: • Behandling med dexamethason ○ Hvis ingen respons, initieres methylprednisolon 1.000 mg/dag • Vælg om muligt immunsuppressive alternativer[e] til tocilizumab	Seponér epcoritamab permanent
Grad 4[b] **ICE-score[c, b] 0** eller nedsat bevidsthedsniveau[b] enten: • patienten kan ikke vækkes eller kræver kraftige eller gentagne taktile stimuli for at vågne, eller	Behandling med dexamethason[g] • Hvis ingen respons, initieres methylprednisolon 1.000 mg/dag Overvej ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) indtil bedring af ICANS Ingen samtidig CRS: • Anti-cytokin behandling anbefales ikke For ICANS med samtidig CRS:	Seponér epcoritamab permanent

Grad[a]	Anbefalet behandling	Ændring af epcoritamab dosis
• stupor eller koma, eller krampeanfald[b], enten: • livstruende længerevarende anfald (> 5 minutter), eller • gentagne kliniske eller elektriske anfald uden mellemliggende tilbagevenden til ***baseline***, eller motoriske fund[b]: • dyb fokal motorisk svækkelse såsom hemiparese eller paraparese, eller forhøjet intrakranielt tryk/cerebralt ødem[b] med tegn/symptomer såsom: • diffust cerebralt ødem på neuroradiologi, eller • decerebrat eller dekorikat kropsholdning, eller • kranienerve VI-parese, eller • papilødem, eller • Cushings triade	• Behandling med dexamethason ○ Hvis ingen respons, initieres methylprednisolon 1.000 mg/dag • Vælg om muligt immunsuppressive alternativer[e] til tocilizumab	

[a]ICANS graderet i henhold til ASTCT ICANS-konsensusgradering
[b]ICANS-graden bestemmes af den mest alvorlige hændelse (ICE-score, bevidsthedsniveau, krampeanfald, motoriske fund, forhøjet ICP/cerebralt ødem), som ikke kan tilskrives andre årsager
[c]Hvis patienten kan vækkes og er i stand til at udføre immuneffektorcelle-associeret encefalopati (ICE) vurdering, skal følgende vurderes: Orientering (orienteret til år, måned, by, hospital = 4 point); Navngivning (nævn 3 genstande, peg f.eks. på ur, pen, knap = 3 point); Følge kommandoer (f.eks. "vis mig 2 fingre" eller "luk øjnene og stik tungen ud" = 1 point); Skrivning (evne til at skrive en almindelig sætning = 1 point); og Opmærksomhed (tæl baglæns fra 100 i intervaller på ti = 1 point). Hvis patienten ikke kan vækkes og ikke er i stand til at udføre en ICE-vurdering (Grad 4 ICANS) = 0 point.
[d]Dexamethason bør administreres med 10 mg intravenøst hver 12. time
[e]Riegler L et al. (2019)
[f]Dexamethason 10-20 mg intravenøst hver 12. time
[g]Dexamethason 10-20 mg intravenøst hver 6. time

Tabel 6 Anbefalede dosisændringer for andre bivirkninger

Bivirkninger[1]	Alvorlighed[1]	Handling
Infektioner (se pkt. 4.4)	Grad 1-4	• Tilbagehold epcoritamab hos patienter med aktiv infektion, indtil infektionen forsvinder • For grad 4, overvej permanent seponering af epcoritamab
Neutropeni eller febril neutropeni (se pkt. 4.8)	Absolut neutrofil mængdetal mindre end 0,5 x 10^9/l	• Tilbagehold epcoritamab indtil absolut neutrofil mængdetal er 0,5 x 10^9/l eller højere
Trombocytopeni (se pkt 4.8)	Blodpladetal mindre end 50 x 10^9/l	• Tilbagehold epcoritamab indtil blodpladetal er 50 x 10^9/l eller højere
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3 eller højere	• Tilbagehold epcoritamab indtil toksiciteten forsvinder til grad 1 eller *baseline*
[1]Baseret på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 5.0.		

Manglende eller udskudt dosis

Diffust storcellet B-cellelymfom
En ny startcyklus (identisk med cyklus 1 ved standard CRS-profylakse) er påkrævet:

- Hvis der er mere end 8 dage mellem startdosis (0,16 mg) og mellemdosis (0,8 mg), eller
- Hvis der er mere end 14 dage mellem mellemdosis (0,8 mg) og første fulde dosis (48 mg), eller
- Hvis der er mere end 6 uger mellem fulde doser (48 mg)

Efter den nye startcyklus skal patienten genoptage behandlingen med dag 1 i den næste planlagte behandlingscyklus (efter den cyklus, hvor dosis blev udskudt).

Follikulært lymfom
En ny startcyklus (identisk med cyklus 1 ved standard CRS-profylakse) er påkrævet:

- Hvis der er mere end 8 dage mellem startdosis (0,16 mg) og første mellemdosis (0,8 mg), eller
- Hvis der er mere end 8 dage mellem første mellemdosis (0,8 mg) og anden mellemdosis (3 mg), eller
- Hvis der er mere end 14 dage mellem anden mellemdosis (3 mg) og første fulde dosis (48 mg), eller
- Hvis der er mere end 6 uger mellem to vilkårlige fulde doser (48 mg)

Efter den ny startcyklus skal patienten genoptage behandlingen med dag 1 af den næste planlagte behandlingscyklus (cyklussen efter den cyklus, hvori dosis blev udskudt).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering anses ikke for nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen studier af epcoritamab hos patienter med svært nedsat nyrefunktion til terminalt nyresvigt. Anbefaling af dosis til patienter med svært nedsat nyrefunktion til terminalt nyresvigt (se pkt. 5.2) er ikke mulig.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anses ikke for nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen studier af epcoritamab hos patienter med svært nedsat leverfunktion (defineret som samlet bilirubin > 3 gange ULN og enhver ASAT), og dataene er begrænset hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (defineret som samlet bilirubin > 1,5 til 3 gange ULN og enhver ASAT). Anbefaling af dosis til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2) er ikke mulig.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter ≥ 65 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pædiatrisk population

Tepkinlys sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Tepkinly er til subkutan anvendelse. Det bør udelukkende administreres ved subkutan injektion, helst i den nederste del af maven eller låret. Ændring af injektionsstedet fra venstre til højre side eller omvendt anbefales især under den ugentlige administrationsplan (dvs. cyklus 1-3).

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)

CRS, som kan være livstruende eller dødeligt, forekom hos patienter, som fik epcoritamab. De mest almindelige tegn og symptomer på CRS omfatter pyreksi, hypotension og hypoxi. Øvrige tegn og symptomer på CRS hos flere end to patienter omfatter kulderystelser, takykardi, hovedpine og dyspnø.

De fleste CRS-hændelser forekom i Cyklus 1 og var forbundet med den første fulde dosis epcoritamab. Administrer profylaktiske kortikosteroider for at mindske risikoen for CRS (se pkt. 4.2).

Overvåg patienter for tegn og symptomer på CRS efter administration af epcoritamab.

Ved de første tegn eller symptomer på CRS skal der indledes understøttende behandling med tocilizumab og/eller kortikosteroider efter behov (se pkt. 4.2, tabel 4). Rådgiv patienterne om tegn og symptomer forbundet med CRS, og instruer patienterne i at kontakte deres sundhedsperson og søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis der på noget tidspunkt opstår tegn eller symptomer på CRS. Håndtering af CRS kan kræve enten midlertidig udskydelse eller seponering af behandlingen med epcoritamab baseret på sværhedsgraden af CRS (se pkt. 4.2).

Patienter med DLBCL bør indlægges på hospitalet 24 timer efter administration af cyklus 1 dag 15 dosis på 48 mg, for at overvåge på tegn og symptomer på CRS.

Hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)

Hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH), herunder dødelige tilfælde, er blevet rapporteret hos patienter, der fik epcoritamab. HLH er et livstruende syndrom karakteriseret ved feber, hududslæt, lymfadenopati, hepato- og/eller splenomegali og cytopenier. HLH bør overvejes, når CRS forekommer som atypisk eller langvarig. Patienterne bør overvåges for kliniske tegn og symptomer på HLH. Ved mistanke om HLH skal epcoritamab afbrydes, og diagnostisk undersøgelse og behandling af HLH påbegyndes.

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

ICANS, herunder dødelige hændelser, er forekommet hos patienter, der modtog epcoritamab. ICANS kan vise sig som afasi, ændret bevidsthedsniveau, svækkelse af kognitive færdigheder, motorisk svaghed, anfald, og cerebralt ødem.

De fleste tilfælde af ICANS forekom i cyklus 1 af behandlingen med epcoritamab, men nogle forekom med forsinkelse.

Overvåg patienter for tegn og symptomer på ICANS efter administration af epcoritamab.

Ved de første tegn eller symptomer på ICANS skal der indledes behandling med kortikosteroider og ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald efter behov (se pkt. 4.2, tabel 5). Rådgiv patienterne om tegn og symptomer på ICANS, og at indtræden af hændelser kan være forsinket. Instruer patienterne i at kontakte deres sundhedsperson og søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis der på noget tidspunkt opstår tegn eller symptomer på ICANS. Udskyd eller seponér behandlingen med epcoritamab som anbefalet (se pkt. 4.2).

Patienter med DLBCL bør indlægges på hospitalet 24 timer efter administration af cyklus 1 dag 15 dosis på 48 mg, for at overvåge på tegn og symptomer på ICANS.

Alvorlige infektioner

Behandling med epcoritamab kan føre til en øget risiko for infektioner. Alvorlige eller dødelige infektioner blev observeret hos patienter, der blev behandlet med epcoritamab i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Undgå administration af epcoritamab til patienter med klinisk betydende aktive systemiske infektioner.
Profylaktiske antimikrobielle midler administreres før og under behandling med epcoritamab efter behov (se pkt. 4.2). Patienter skal overvåges for tegn og symptomer på infektion før og efter administration af epcoritamab og behandles i henhold hertil. I tilfælde af febril neutropeni skal patienterne evalueres for infektion og behandles med antibiotika, væske og anden understøttende behandling i henhold til lokale retningslinjer.

Tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inklusive dødelige tilfælde, er blevet rapporteret hos patienter behandlet med epcoritamab, som også har modtaget forudgående behandling med andre immunosuppressive lægemidler. Hvis neurologiske symptomer, som tyder på PML, forekommer under epcoritamab-behandling, bør behandling med epcoritamab ophøre og passende diagnostiske foranstaltninger iværksættes.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS er blevet indberettet hos patienter, der har fået epcoritamab (se pkt. 4.8). Det anbefales, at patienter med øget risiko for TLS modtager hydrering og profylaktisk behandling med et urinsyresænkende middel. Patienterne skal overvåges for tegn eller symptomer på TLS, særligt patienter med høj tumorbyrde eller hurtigt voksende tumorer og patienter med nedsat nyrefunktion. Patienterne skal overvåges for blodkemi, og abnormaliteter skal straks håndteres.

Tumor-flare

Tumor-flare er blevet rapporteret hos patienter behandlet med epcoritamab (se pkt. 4.8). Manifestationer kan omfatte lokaliseret smerte og hævelse I overensstemmelse med virkningsmekanismen for epcoritamab skyldes tumor-flare sandsynligvis tilstrømningen af T-celler til tumorstedet efter administration af epcoritamab.

Der er ikke blevet identificeret nogle specifikke risikofaktorer for tumor-flare, der er dog en øget risiko for kompromittering og sygelighed på grund af masseeffekt sekundært til tumor-flare hos patienter med omfangsrige tumorer placeret i umiddelbar nærhed af luftveje og/eller et vitalt organ. Patienter behandlet med epcoritamab bør monitoreres og evalueres for tumor-flare på kritiske anatomiske steder.

CD20-negativ sygdom

Der er begrænsede data tilgængelige om patienter med CD20-negativ DLBCL og patienter med CD20-negativ FL behandlet med epcoritamab og det er muligt at patienter med CD20-negativ DLBCL og patienter med CD20-negativ FL, kan have mindre fordele sammenlignet med henholdsvis patienter med CD20-positiv DLBCL og patienter med CD20-positiv FL. De potentielle risici og fordele forbundet med behandling af patienter CD20-negativ DLBCL og FL med epcoritamab bør overvejes.

Patientkort

Lægen skal informere patienten om risikoen for CRS og ICANS og eventuelle tegn og symptomer på CRS og ICANS. Patienter skal instrueres i at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de oplever tegn og symptomer på CRS og/eller ICANS. Patienterne skal have et patientkort og instrueres i altid at have kortet på sig. Dette kort beskriver symptomer på CRS og ICANS, som hvis de opleves, beder patienten om at søge øjeblikkelig lægehjælp.

Immunisering

Levende og/eller levende svækkede vacciner må ikke gives under behandling med epcoritamab. Der er ikke udført studier på patienter, som modtog levende vacciner.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige ‘natriumfrit’.

Dette lægemiddel indeholder 21,9 mg sorbitol pr. hætteglas, svarende til 27,33 mg/ml.

Dette lægemiddel indeholder 0,42 mg polysorbat 80 pr. hætteglas svarende til 0,4 mg/ml. Polysorbat 80 kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Forbigående stigning i visse proinflammatoriske cytokiner forårsaget af epcoritamab kan undertrykke CYP450-enzymaktiviteter. Ved initiering af epcoritamab-behandling hos patienter, som behandles med CYP450-substrater med et snævert terapeutisk indeks, bør terapeutisk overvågning overvejes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder

Kvinder i den fertile alder skal rådgives om at anvende sikker kontraception under behandlingen med epcoritamab og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis. Bekræft graviditetsstatus hos kvinder med reproduktionspotentiale inden påbegyndelse af behandling med epcoritamab.

Graviditet

Baseret på dets virkningsmekanisme kan epcoritamab forårsage fosterskader, herunder B-celle lymfocytopeni og ændringer i normale immunresponser, hvis det administreres til gravide kvinder. Der er ingen data fra anvendelse af epcoritamab til gravide kvinder. Der er ikke udført reproduktionsstudier på dyr med epcoritamab. IgG1-antistoffer såsom epcoritamab kan krydse placenta, hvilket medfører føtal eksponering. Rådgiv gravide kvinder om den potentielle risiko for et foster. Epcoritamab bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om epcoritamab udskilles i human mælk, eller om det påvirker mælkeproduktionen. Da IgG'er vides at være til stede i mælk, kan neonatal eksponering for epcoritamab forekomme via laktationsoverførsel. Amning skal ophøre under behandling med epcoritamab og i mindst 4 måneder efter sidste dosis.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med epcoritamab (se pkt. 5.3). Epcoritamabs virkning på mandlig og kvindelig fertilitet er ikke kendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Epcoritamab påvirker i stor grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af potentialet for ICANS er patienter, som får epcoritamab, i risiko for ændret bevidsthedsniveau (se pkt. 4.4). Patienter bør tilrådes at udvise forsigtighed, når de kører bil, cykler eller bruger tunge eller potentielt farlige maskiner (eller undgå dette, hvis det er symptomatisk).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden ved epcoritamab blev evalueret i et ikke-randomiseret, enkeltarmsstudie, GCT3013-01, med 382 patienter med recidiveret eller refraktær storcellet B-cellelymfom (N=167), follikulært lymfom (N=129) og follikulært lymfom (3-trins dosisoptrapningsskema N=86) efter to eller flere linjer med systemisk behandling, som inkluderede alle de patienter, der blev tilmeldt 48 mg-dosis og modtog mindst én dosis epcoritamab. Følgende bivirkninger er rapporteret med epcoritamab i kliniske studier og erfaring efter markedsføring.

Medianvarigheden af eksponeringen for epcoritamab var 4,9 måneder(interval: < 1 til 30 måneder).

De mest almindelige bivirkninger (≥ 20 %) var CRS, reaktioner på injektionsstedet, træthed, virusinfektion, neutropeni, muskuloskeletale smerter, pyreksi og diarré.

Der opstod alvorlige bivirkninger hos 50 % af patienterne. Den mest almindelige alvorlige bivirkning (≥ 10 %) var cytokinfrigivelsessyndrom (34 %). Fjorten patienter (3,7 %) oplevede en dødelig bivirkning (lungebetændelse hos 9 (2,4 %) patienter, virusinfektion hos 4 (1,0 %) patienter og ICANS hos 1 (0,3 %) patient).

Der forekom bivirkninger, som førte til seponering, hos 6,8 % af patienterne. Seponering af epcoritamab på grund af lungebetændelse forekom hos 14 (3,7 %) patienter, virusinfektion hos 8 (2,1 %), træthed hos 2 (0,5 %) patienter og CRS, ICANS eller diarré hos 1 (0,3 %) patient hver.

Der forekom dosisudskydelse på grund af bivirkninger hos 42 % af patienterne. De bivirkninger, der førte til dosisudskydelser (≥ 3 %), var virusinfektion (17 %), CRS (11 %), neutropeni (5,2 %), lungebetændelse (4,7 %), øvre luftvejsinfektion (4,2 %) og pyreksi (3,7 %).

Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkninger for epcoritamab fra kliniske studier (tabel 7) er opført efter MedDRA-systemorganklasse og baseret på følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

Tabel 7 Bivirkninger rapporteret hos patienter med recidiveret eller refraktær LBCL eller FL behandlet med epcoritamab

Systemorganklasser/foretrukne udtryk eller bivirkning	Alle grader	Grad 3-4
Infektioner og parasitære sygdomme		
Virusinfektion[a]	Meget almindelig	Almindelig
Lungebetændelse[b]	Meget almindelig	Almindelig
Infektion i de øvre luftveje[c]	Meget almindelig	Almindelig
Svampeinfektion[d]	Almindelig	
Sepsis[e]	Almindelig	Almindelig
Cellulitis	Almindelig	Almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		
Tumor-flare	Almindelig	
Blod og lymfesystem		
Neutropeni[f]	Meget almindelig	Meget almindelig
Anæmi[g]	Meget almindelig	Almindelig
Trombocytopeni[h]	Meget almindelig	Almindelig
Lymfopeni[i]	Meget Almindelig	Almindelig
Febril neutropeni	Almindelig	Almindelig
Immunsystemet		
Cytokinfrigivelsessyndrom[i]	Meget almindelig	Almindelig
Metabolisme og ernæring		
Nedsat appetit	Meget almindelig	Ikke almindelig
Hypokaliæmi	Almindelig	Almindelig
Hypofosfatæmi	Almindelig	Almindelig
Hypomagnesiæmi	Almindelig	Ikke almindelig
Tumorlysesyndrom[k]	Almindelig	Ikke almindelig
Nervesystemet		
Hovedpine	Meget almindelig	Ikke almindelig
Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom[j]	Almindelig	Ikke almindelig
Hjerte		
Hjertearytmier[l]	Almindelig	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum		
Pleuraeffusion	Almindelig	Almindelig
Mave-tarm-kanalen		
Diarré	Meget almindelig	Ikke almindelig

Mavesmerter[m]	Meget almindelig	Almindelig
Kvalme	Meget almindelig	Ikke almindelig
Opkast	Almindelig	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv		
Udslæt[n]	Meget almindelig	
Kløe	Almindelig	
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Muskuloskeletalsmerter[o]	Meget almindelig	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Reaktioner på injektionsstedet[p]	Meget almindelig	
Træthed[q]	Meget almindelig	Almindelig
Pyreksi[r]	Meget almindelig	Almindelig
Ødem[s]	Meget almindelig	Almindelig
Undersøgelser		
Forhøjet alanin-aminotransferase	Almindelig	Almindelig
Forhøjet aspartat-aminotransferase	Almindelig	Almindelig
Forhøjet blodkreatinin	Almindelig	
Nedsat natrium i blodet	Almindelig	Ikke almindelig
Forhøjet alkalin-fosfatase	Almindelig	

Bivirkningerne blev graderet ved hjælp af NCI CTCAE, version 5.0

[a]Virusinfektion omfatter COVID-19, cytomegalovirus-chorioretinitis, cytomegalovirus-colitis, cytomegalovirusinfektion, cytomegalovirusinfektion reaktivering, viral gastroenteritis, herpes simplex, herpes simplex reaktivering, herpesvirusinfektion, herpes zoster, oral herpes, post-akut COVID-19 syndrom og varicella zostervirusinfektion

[b]Lungebetændelse omfatter COVID-19-lungebetændelse og lungebetændelse

[c]Øvre luftvejsinfektion omfatter laryngitis, faryngitis, respiratorisk syncytialvirusinfektion, rhinitis, rhinovirusinfektion og øvre luftvejsinfektion

[d]Svampeinfektion omfatter candidainfektion, øsofageal candidiasis, oral candidiasis og orofaryngeal candidiasis

[e]Sepsis omfatter bakteriæmi, sepsis og septisk shock

[f]Neutropeni omfatter neutropeni og nedsat neutrofiltal

[g]Anæmi omfatter anæmi og nedsat serum ferritin

[h]Trombocytopeni omfatter nedsat blodpladetal og trombocytopeni

[i]Lymfopeni omfatter nedsat lympfocyttal og lymfopeni

[j]Hændelser graderet ved hjælp af ASTCT's konsensuskriterier (American Society for Transplantation and Cellular Therapy)

[k]Klinisk tumorlysesyndrom blev bedømt ud fra Cairo-Bishop

[l]Hjertearytmier omfatter bradykardi, sinus bradykardi, sinus takykardi, supraventrikulær takykardi og takykardi

[m]Mavesmerter omfatter abdominalubehag, abdominalsmerte, smerter i nedre del af abdomen, smerter i øvre del af abdomen, og abdominalømhed

[n]Udslæt omfatter udslæt, erytematøst udslæt, makulært udslæt, makulopapulært udslæt, papulært udslæt, pruritisk udslæt, pustulært udslæt og vesikulært udslæt

[o]Muskuloskeletalsmerter omfatter rygsmerter, knoglesmerter, flankesmerter, muskuloskeletale brystsmerter, myalgi, nakkesmerter, ikke-kardiale brystsmerter, smerter i ekstremiteter og rygsmerter

[p]Reaktioner på injektionsstedet omfatter blå mærker på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, hypertrofi på injektionsstedet, inflammation på injektionsstedet, fortykning på injektionsstedet, knude på injektionsstedet, ødem på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, kløe på injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet og nældefeber på injektionsstedet.

[q]Træthed omfatter asteni, træthed og letargi

[r]Pyreksi omfatter stigende kropstemperatur og pyreksi

[s]Ødem omfatter ansigtsødem, generaliseret ødem, ødem, perifert ødem, perifer hævelse, hævelse og ansigtshævelse
[t]Nedsat natrium i blodet omfatter nedsat natrium i blodet og hyponatriæmi

Beskrivelse af valgte bivirkninger

Cytokinfrigivelsessyndrom

2-trins dosisoptrapningsskema (storcellet B-cellelymfom og follikulært lymfom)
I studie GCT3013-01 forekom CRS af enhver grad hos 58 % (171/296) af patienterne med storcellet B-cellelymfom og follikulært lymfom behandlet med epcoritamab ifølge 2-trins dosisoptrapningsskemaet. Forekomsten af Grad 1 var 35 %, Grad 2 var 21 % og Grad 3 forekom hos 2,4 % af patienterne. Tilbagevendende CRS forekom hos 21 % af patienterne. CRS af enhver grad forekom hos 9,8 % af patienterne efter startdosis (cyklus 1, dag 1), 13 % efter mellemdosis (cyklus 1, dag 8), 51 % efter den første fulde dosis (cyklus 1, dag 15), 6,5 % efter den anden fulde dosis (cyklus 1, dag 22) og 3,7 % efter den tredje fulde dosis (cyklus 2, dag 1) eller senere. Mediantiden til indtræden af CRS fra den seneste administrerede epcoritamab dosis var 2 dage (interval: 1 til 12 dage). Mediantiden til indtræden efter den første fulde dosis var 19,3 timer (interval: < 0,1 til 7 dage). CRS forsvandt hos 99 % af patienterne, og medianvarigheden af CRS-hændelser var 2 dage (interval 1 til 54 dage).

Hos de 171 patienter, der oplevede CRS, omfattede de mest almindelige tegn og symptomer på CRS pyreksi 99 %, hypotension 32 % og hypoxi 16 %. Øvrige tegn og symptomer på CRS hos ≥ 3 % af patienterne omfattede kulderystelser (11 %), takykardi (herunder sinus takykardi (11 %)), hovedpine (8,2 %), kvalme (4,7 %) og opkastning (4,1 %). Forbigående stigning i leverenzymer (ALAT eller ASAT > 3xULN) forekom samtidigt med CRS hos 4,1 % af patienterne med CRS. Se pkt. 4.2 og 4.4 for overvågnings- og ledelsesvejledning.

3-trins dosisoptrapningsskema (follikulært lymfom)
I studie GCT3013-01 forekom CRS af enhver grad hos 49 % (42/86) af patienterne behandlet med epcoritamab ifølge det anbefalede 3-trins optrapningsdosisskema for follikulært lymfom. Forekomsten af Grad 1 var 40 %, Grad 2 var 9 %. Der blev ikke indberettet CRS-hændelser af Grad ≥3. Tilbagevendende CRS forekom hos 23 % af patienterne. De fleste CRS-hændelser forekom i løbet af cyklus 1, hvor 48 % af patienterne oplevede en hændelse. I cyklus 1 forekom CRS hos 12 % af patienterne efter startdosis (cyklus 1 dag 1), 5,9 % af patienterne efter første mellemdosis (cyklus 1 dag 8), 15 % af patienterne efter anden mellemdosis (cyklus 1 dag 15) og 37 % af patienterne efter første fulde dosis (cyklus 1 dag 22). Mediantiden til indtræden af CRS fra den seneste administrerede epcoritamab dosis var 59 timer (interval: 1 til 8 dage). Mediantiden til indtræden efter den første fulde dosis var 61 timer (interval: 1 til 8 dage). CRS forsvandt hos 100 % af patienterne, og medianvarigheden af CRS-hændelser var 2 dage (interval 1 til 14 dage).

Alvorlige bivirkninger som følge af CRS forekom hos 28 % af de patienter, der fik epcoritamab. Dosisudskydelser som følge af CRS forekom hos 19 % af de patienter, der fik epcoritamab.

Af de 42 patienter, der oplevede CRS ved den anbefalede dosis, omfattede de mest almindelige (≥ 10 %) tegn og symptomer på CRS pyreksi (100 %) og hypotension (14 %). Foruden brug af kortikosteroid blev der anvendt tocilizumab til håndtering af CRS-hændelser hos 12 % af patienterne.

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom

I studie GCT3013-01 forekom ICANS hos 4,7 % (18/382) af patienterne behandlet med epcoritamab, 3,1 % oplevede Grad 1, og 1,3 % oplevede Grad 2. En patient (0,3 %) oplevede en ICANS-hændelse med Grad 5 (dødelig). Mediantiden til den første indtræden af ICANS fra starten af epcoritamab-behandlingen (cyklus 1, dag 1) var 18 dage (interval: 8 til 141 dage). ICANS forsvandt hos 94 % (17/18) af patienterne med understøttende behandling. Mediantiden til bedring af ICANS var 2 dage (interval: 1 til 9 dage). Hos de 18 patienter med ICANS forekom indtræden af ICANS før

CRS hos 11 % af patienterne, samtidigt med CRS hos 44 %, efter indtræden af CRS hos 17 % og i fravær af CRS hos 28 %.

Alvorlige infektioner

Storcellet B-cellelymfom
I studie GCT3013-01 forekom alvorlige infektioner af enhver grad hos 25 % (41/167) af patienterne med storcellet B-cellelymfom behandlet med epcoritamab. De hyppigste alvorlige infektioner indbefattede COVID-19 (6,6 %), COVID-19-lungebetændelse (4,2 %), lungebetændelse (3,6 %), sepsis (2,4 %), infektion i de øvre luftveje (1,8 %), bakteriæmi (1,2 %) og septisk shock (1,2 %). Mediantiden til indtræden af den første alvorlige infektion fra påbegyndelse af epcoritamab-behandlingen (cyklus 1, dag 1) var 56 dage (interval: 4 til 631 dage) med en medianvarighed på 15 dage (interval: 4 til 125 dage). Grad 5-bivirkninger af infektioner forekom hos 7 (4,2 %) af patienterne.

Follikulært lymfom
I studie GCT3013-01 forekom alvorlige infektioner af enhver grad hos 32 % (68/215) af de patienter med follikulært lymfom, der blev behandlet med epcoritamab. De hyppigste alvorlige infektioner omfattede COVID-19 (8,8 %), COVID-19-lungebetændelse (5,6 %), lungebetændelse (3,7 %), urinvejsinfektion (1,9 %) og pneumocystis jirovecii-lungebetændelse (1,4 %). Mediantiden til indtræden af den første alvorlige infektion efter påbegyndelse af epcoritamab-behandlingen (cyklus 1 dag 1) var 81 dage (interval: 1 til 636 dage) med en medianvarighed på 18 dage (interval: 4 til 249 dage). Grad 5-hændelser med infektion forekom hos 8 (3,7 %) af patienterne, hvoraf 6 (2,8 %) blev tilskrevet COVID-19 eller COVID-19-lungebetændelse.

Neutropeni

I studie GCT3013-01 forekom neutropeni af enhver grad hos 28 % (105/382) af patienterne, herunder 23 % Grad 3-4-hændelser. Mediantiden til indtræden af den første hændelse med neutropeni/reduceret antal neutrofile var 65 dage (interval: 2 til 750 dage) med en medianvarighed på 15 dage (interval: 2 til 415 dage). Af de 105 patienter, som oplevede hændelser relateret til neutropeni/reduceret antal neutrofiler, modtog 61 % G-CSF til behandling af hændelserne.

Tumorlysesyndrom

I studie GCT3013-01 forekom TLS forekom hos 1,0 % (4/382) af patienterne. Mediantiden til indtræden var 18 dage (interval: 8 til 33 dage), og medianvarighed var 3 dage (interval: 2 til 4 dage).
Tumor-flare

I studie GCT3013-01 forekom tumor-flare hos 1,6 % (6/382) af patienterne som alle var grad 2. Mediantiden til indtræden var 19,5 dage (interval 9 til 34 dage) og medianvarighed var 9 dage (interval 1 til 50 dage).

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V.

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for tegn eller symptomer på bivirkninger og relevant understøttende behandling administreres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, andre monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FX27

Virkningsmekanisme

Epcoritamab er et humaniseret IgG1-bispecifikt antistof, som binder til en specifik ekstracellulær epitop af CD20 på B-celler og til CD3 på T-celler. Aktiviteten af epcoritamab afhænger af samtidig involvering af CD20-udtrykkende cancerceller og CD3-udtrykkende endogene T-celler med epcoritamab, som inducerer specifik T-celleaktivering og T-celle-medieret drab af CD20-udtrykkende celler.

Epcoritamab Fc-region dæmpes for at forhindre måluafhængige immuneffektormekanismer, såsom antistofafhængig cellulær cytotoksicitet (ADCC), komplementafhængig cellulær cytotoksicitet (CDC) og antistofafhængig cellulær fagocytose (ADCP).

Farmakodynamisk virkning

Epcoritamab inducerede hurtig og vedvarende udtømning af cirkulerende B-celler (defineret som CD19 B-celletal ≤ 10 celler/µl) hos forsøgspersoner med påviselige B-celler ved behandlingsstart. Der var 21 % forsøgspersoner (n=33) med DLBCL og 50 % forsøgspersoner (n=56) med FL, der havde påviselige cirkulerende B-celler ved behandlingsstart. Der blev observeret et forbigående fald i cirkulerende T-celler umiddelbart efter hver dosis i cyklus 1 og efterfulgt af T-celleforøgelse i efterfølgende cykler.

I studie GCT3013-01 forekom der efter subkutan administration af epcoritamab ifølge det anbefalede 2-trins optrapningsdosisskema hos patienter med LBCL forbigående og beskedne stigninger i cirkulerende niveauer af udvalgte cytokiner (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 og IL-10) hovedsageligt efter den første fulde dosis (48 mg) med topniveauer mellem 1 til 4 dage efter dosis. Cytokin-niveauerne vendte tilbage til *baseline* inden den næste fulde dosis dog kunne stigninger af cytokiner også ses efter cyklus 1.

I studie GCT3013-01 forblev mediane IL-6-niveauer forbundet med CRS-risiko konsekvent lave efter subkutan administration af epcoritamab ifølge det anbefalede 3-trins optrapningsdosisskema hos patienter med FL efter hver dosis i cyklus 1 og efterfølgende, særligt efter den første fulde dosis, sammenlignet med patienter, der fik 2-trins optrapningsdosis.

Immunogenicitet

Anti-produktantistoffer (ADA'er) blev almindeligvis påvist. Forekomsten af behandlingsfremkaldte ADA'er med 2-trins optrapningsdosisskemaet (0,16/0,8/48 mg) i den kombinerede population med DLBCL og FL var 3,4 % (3,4 % positive, 93,9 % negative og 2,7 % ubestemmelige, N=261 evaluerbare patienter) og 3,3 % (3,3 % positive, 95 % negative og 1,7 % ubestemmelige, N= 60 evaluerbare patienter) i henholdsvis studie GCT3013-01 og GCT3013-04.
Forekomsten af behandlingsfremkaldte ADA'er med 3-trins optrapningsdosisskemaet (0,16/0,8/3/48 mg) i FL-optimeringskohorten var 7 % (7 % positive, 91,5 % negative og 1,4 % ubestemmelige, N=71 evaluerbare patienter) i studie GCT3013-01. En patient klassificeres som ubestemmelig, hvis patienten er bekræftet ADA-positiv ved *baseline*, men der ikke er nogen bekræftet positiv-registrering under behandlingen, eller hvis titeren for den bekræftede ADA-positiv-registrering under behandlingen er lig med eller lavere end *baseline*.

Der blev ikke set tegn på ADA-påvirkning på farmakokinetik, virkning eller sikkerhed, dog er data stadig begrænsede. Neutraliserende antistoffer blev ikke evalueret.

Klinisk virkning og sikkerhed

Diffust storcellet B-cellelymfom
Studie GCT3013-01 var et åbent, multi-kohorte, multicenter, enkeltarmsstudie, som evaluerede epcoritamab som monoterapi hos patienter med relaps eller refraktær storcellet B-celle-lymfom (LBCL) efter to eller flere linjer med systemisk behandling, herunder diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL). Studiet omfattede en dosisoptrapningsdel og en udvidelsesdel. Udvidelsesdelen af studiet omfattede en aggressiv non-Hodgkin-lymfom-kohorte (aNHL), en indolent NHL-kohorte (iNHL) og en mantelcellelymfom (MCL) kohorte. Den pivotale aNHL-kohorte bestod af patienter med LBCL (N = 157), herunder patienter med DLBCL (N=139, hvoraf 12 patienter havde MYC-, BCL2- og/eller BCL6-rearrangement, dvs. DH/TH), med høj grad B-celle-lymfom (HGBCL) (N=9), med follikulært lymfom grad 3B (FL) (N=5), og patienter med primært mediastinalt B-celle-lymfom (PMBCL) (N=4). I DLBCL-kohorten havde 29 % (40/139) af patienterne transformeret DLBCL som følge af indolent lymfom.Patienter, der blev inkluderet i studiet, skulle have dokumenteret CD20+ moden B-celleneoplasi i henhold til WHO klassifikation 2016 eller WHO klassifikation 2008 baseret på repræsentativ patologirapport, mislykket tidligere autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) eller ikke være egnede til autolog HSCT, patienter med lymfocyttal < 5×10^9/l og patienter med mindst 1 tidligere anti-CD20 monoklonalt antistof-indeholdende behandling.
Studiet udelukkede patienter med involvering af lymfom i centralnervesystemet (CNS), tidligere behandling med allogen HSCT eller solid organtransplantation, igangværende kroniske infektionssygdomme, alle patienter med kendt nedsat T-celleimmunitet, en kreatininclearance på mindre end 45 ml/min., alanin aminotransferase > 3 gange den øvre grænse for normal, hjerteudstødningsfraktion mindre end 45 % og kendt klinisk signifikant kardiovaskulær sygdom.
Effektiviteten blev evalueret hos 139 patienter med DLBCL, som havde modtaget mindst én dosis epcoritamab s.c. i cykler på 4 uger, dvs. 28 dage. Epcoritamab-monoterapi blev administreret ifølge det anbefalede 2-trins optrapningsdosisskema som følger:

- Cyklus 1: epcoritamab 0,16 mg på dag 1, 0,8 mg på dag 8, 48 mg på dag 15 og dag 22
- Cyklus 2-3: epcoritamab 48 mg på dag 1, 8, 15 og 22
- Cyklus 4-9: epcoritamab 48 mg på dag 1 og 15
- Cyklus 10 og efterfølgende: epcoritamab 48 mg på dag 1

Patienterne fortsatte med at modtage epcoritamab indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Demografien og *baseline*-karakteristika fremgår af tabel 8.

Tabel 8 Demografien og *baseline*-karakteristika for patienter med DLBCL i studiet GCT3013-01

Karakteristika	**(N=139)**
Alder	
Median, år (min., maks.)	66 (22, 83)
< 65 år, n (%)	66 (47)
65 til < 75 år, n (%)	44 (32)
≥ 75 år, n (%)	29 (21)
Mænd, n (%)	85 (61)
Race, n (%)	
Hvid	84 (60)
Asiat	27 (19)
Andet	5 (4)
Ikke rapporteret	23 (17)
ECOG-præstationsstatus, n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Sygdomsstadie[c] ved første diagnose, n (%)	

Karakteristika	(N=139)
III	16 (12)
IV	86 (62)
Antal tidligere linjer af anti-lymfombehandling	
Median (min., maks.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
DLBCL-sygdomshistorik, n (%)	
De Novo DLBCL	97 (70)
DLBCL transformeret fra indolent lymfom	40 (29)
FISH-analyse pr. centralt laboratorium[d], N=88	
Dobbelthit-/tripelhit-lymfom, n (%)	12 (14)
Tidligere autolog HSCT	26 (19)
Tidligere behandling, n (%)	
Tidligere CAR-T	53 (38)
Primær refraktær sygdom[a]	82 (59)
Refraktær over for ≥ 2 på hinanden følgende linjer af tidligere anti-lymfom behandling[b]	104 (75)
Refraktær over for den sidste linje af systemisk antineoplastisk behandling[b]	114 (82)
Refraktær over for tidligere anti-CD20-behandling	117 (84)
Refraktær over for CAR-T	39 (28)
[a]En patient anses for at være primær refraktær, hvis den pågældende er refraktær over for første linje anti-lymfombehandling. [b]En patient anses for at være refraktær, hvis patienten enten oplever sygdomsprogression under behandling eller sygdomsprogression inden for < 6 måneder efter afslutning af behandling. En patient anses som havende relaps, hvis patienten havde en tilbagevendende sygdom ≥ 6 måneder efter afslutning af behandling. [c]Per Ann Arbor Staging. [d]FISH-analyse på post hoc-centralt laboratorium blev udført med den tilgængelige diagnostik *baseline*-tumorvævssnit fra 88 DLBCL-patienter.	

Det primære effekt-endemål var samlet responsrate (ORR) bestemt efter Lugano-kriterierne (2014) som vurderes af IRC (Independent Review Committee). Medianopfølgningstiden var 15,7 måneder (interval: 0,3 til 23,5 måneder). Medianvarigheden af eksponeringen var 4,1 måneder (interval: 0 til 23 måneder).

Tabel 9 Virkningsresultater i studie GCT3013-01 hos patienter med DLBCL[a]

Endemål IRC-vurdering	Epcoritamab (N=139)
ORR[b], n (%)	86 (62)
(95 % CI)	(53,3; 70)
CR[b], n (%)	54 (39)
(95 % CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95 % CI)	(16,3; 30,9)
DOR[b]	
Median (95 % CI), måneder	15,5 (9,7, NR)
DOCR[b]	
Median (95 % CI), måneder	NR (12,0, NR)
TTR, median (interval), måneder	1,4 (1; 8,4)
CI = konfidensinterval, CR = kompletrespons, DOR = varighed af respons, DOCR = varighed af komplet respons, IRC = uafhængig	

Endemål IRC-vurdering	Epcoritamab (N=139)
revisionskomité, ORR = samlet responsrate, PR = delvist respons, TTR = tid til respons [a]Fastlagt af Lugano-kriterierne (2014) vurderet af uafhængig revisionskomité (IRC) [b]Omfattede patienter med initial PD af Lugano eller IR af LYRIC, der senere opnåede PR/CR.	

Mediantiden til CR var 2,6 måneder (interval: 1,2 til 10,2 måneder).

Follikulært lymfom

Studie GCT3013-01 var et åbent, multi-kohorte, multicenter, enkeltarmsstudie, som evaluerede epcoritamab som monoterapi hos patienter med recidiveret eller refraktært follikulært lymfom (FL) efter to eller flere linjer med systemisk behandling. Studiet omfattede en dosisoptrapningsdel, en udvidelsesdel og en 3-trins dosisoptrapnings optimeringsdel. Udvidelsesdelen af studiet omfattede en aggressiv non-Hodgkin-lymfom-kohorte (aNHL), en indolent NHL-kohorte (iNHL) og en mantelcellelymfom-kohorte (MCL). Den pivotale iNHL-kohorte inkluderede patienter med FL. Patienter, der blev inkluderet i studiet, skulle have dokumenteret CD20+ moden B-celleneoplasi i henhold til WHO klassifikation 2016 eller WHO klassifikation 2008 baseret på en repræsentativ patologirapport med histologisk bekræftet FL 1-3A ved første diagnosticering uden klinisk eller patologisk evidens for transformation. Alle patienterne havde recidiveret eller refraktær sygdom i forhold til den seneste forudgående behandlingslinje og var tidligere behandlet med mindst 2 linjer systemisk antineoplastisk terapi, inklusive mindst 1 behandling indeholdende anti-CD20 monoklonalt antistof, og et alkyleringsmiddel eller lenalidomid. Studiet udelukkede patienter med lymfom, der involverede centralnervesystemet (CNS), allogen HSCT eller solid organtransplantation, igangværende aktive infektionssygdomme, alle patienter med kendt nedsat T-celleimmunitet, en kreatininclearance på mindre end 45 ml/min, alaninaminotransferase > 3 gange den øvre normalgrænse og en hjerte-uddrivningsfraktion på mindre end 45 %. Virkningen blev evalueret hos 128 patienter, som havde modtaget epcoritamab subkutant (s.c.) i cykler på 4 uger, dvs. 28 dage. Epcoritamab blev administreret som monoterapi ifølge et 2-trins optrapningsdosisskema som følger:

- Cyklus 1: epcoritamab 0,16 mg på dag 1, 0,8 mg på dag 8, 48 mg på dag 15 og 48 mg på dag 22
- Cyklus 2-3: epcoritamab 48 mg på dag 1, 8, 15 og 22
- Cyklus 4-9: epcoritamab 48 mg på dag 1 og 15
- Cyklus 10 og efterfølgende: epcoritamab 48 mg på dag 1

Patienterne fortsatte med at modtage epcoritamab indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Det mediane antal påbegyndte cykler var 8, og 60 % modtog 6 cykler.

Demografien og *baseline*-karakteristika fremgår af tabel 10.

Tabel 10: Demografien og *baseline*-karakteristika for patienter med FL i studiet GCT3013-01

Karakteristika	**(N = 128)**
Alder	
Median, år (min., maks.)	65 (39, 84)
< 65 år, n (%)	61 (48)
65 til < 75 år, n (%)	50 (39)
≥ 75 år, n (%)	17 (13)
Mænd, (%)	79 (62)
Race, n (%)	

Karakteristika	(N = 128)
Hvid	77 (60)
Asiat	7 (6)
Andet	2 (1,6)
Ikke rapporteret	42 (33)
ECOG-præstationsstatus, n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Antal tidligere behandlingslinjer, n (%)	
Median (min., maks.)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Ann Arbor-stadieinddeling; (%)	
Stadie III/IV	109 (85)
FLIPI ved *baseline*, n (%)	
2	31 (24)
3- 5	78 (61)
Høj tumorbyrde, n (%)	33 (26)
Tidligere behandling, n (%)	
Autolog stamcelletransplantation	24 (19)
Kimær antigenreceptor (CAR)-T-celleterapi	6 (5)
Behandling med rituximab plus lenalidomid	27 (21)
PI3K-hæmmer	29 (23)
Sygdomsprogression inden for 24 måneder efter første systemiske behandling	67 (52)
Refraktær over for:	
≥ 2 på hinanden følgende linjer af tidligere anti-lymfombehandling	70 (55)
Den sidste linje af systemisk antineoplastisk behandling	88 (69)
Tidligere behandling med monoklonalt anti-CD20-antistof	101 (79)
Både behandling med monoklonalt anti-CD20-antistof og alkylatorbehandling	90 (70)

Virkning blev fastslået baseret på samlet responsrate (ORR) bestemt efter Lugano-kriterierne (2014) som vurderet af IRC (Independent Review Committee). Medianopfølgningstiden for DOR var 16,2 måneder. Virkningsresultaterne fremgår af tabel 11.

Tabel 11: Virkningsresultater i studiet GCT3013-01 hos patienter med FL

Endemål [a] IRC-vurdering	Epcoritamab (N = 128)
ORR[b], n (%)	106 (83)
(95 % CI)	(75,1; 88,9)
CR[b], n (%)	81 (63)
(95 % CI)	(54,3; 71,6)
PR[b], n (%)	25 (20)
(95 % CI)	(13,1; 27,5)
DOR[b]	

Endemål [a] IRC-vurdering	Epcoritamab (N = 128)
Median (95 % CI), måneder	21,4 (13,7, NR)
DOCR[b]	
Median (95 % CI), måneder	NR (21,4, NR)
12-måneders estimat, % (95 % CI)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, median (interval), måneder	1,4 (1; 3)
CI = konfidensinterval, CR = komplet respons, DOR = varighed af respons, DOCR = varighed af komplet respons, IRC = uafhængig revisionskomité, ORR = samlet responsrate, PFS = progressionsfri overlevelse, TTR = tid til respons [a]Fastlagt af Lugano-kriterierne (2014) vurderet af uafhængig revisionskomité (IRC) [b]Omfattede patienter med initial PD ifølge Lugano eller IR ifølge LYRIC, der senere opnåede PR/CR.	

Mediantiden til CR var 1,5 måneder (interval: 1,2 til 11,1 måneder).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med epcoritamab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i behandlingen af modne B-celle-maligniteter i henhold til afgørelsen i den pædiatriske undersøgelsesplan (PIP), for den godkendte indikation (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Godkendelse under betingede omstændigheder

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Populationsfarmakokinetikken efter subkutan administration af epcoritamab blev beskrevet af en tokammermodel med subkutan absorption af første orden og mål-medieret lægemiddeleliminering. Den moderate til høje farmakokinetiske variabilitet for epcoritamab blev observeret og karakteriseret ved interindividuel variabilitet (IIV) varierende fra 25,7 % til 137,5 % variationskoefficient (CV) for epcoritamab PK-parametre.

Baseret på individuelt estimerede eksponeringer ved brug af populationsfarmakokinetisk modellering er det geometriske gennemsnit (% CV) af C_{max} for epcoritamab hos patienter med LBCL i studie GCT3013-01 efter den anbefalede s.c.-dosis af epcoritamab 48 mg ifølge 2-trins optrapningsdosisskemaet 10,8 mikrog/ml (41,7 %), og AUC_{0-7d} er 68,9 dage*mikrog/ml (45,1 %) i slutningen af den ugentlige doseringsplan. C_{trough} i Uge 12 er 8,4 (53,3 %) mikrog/ml.
Det geometriske gennemsnit (% CV) af C_{max} for epcoritamab er 7,52 mikrog/ml (41,1 %), og AUC_{0-14d} er 82,6 dage*mikrog/ml (49,3 %) i slutningen af q2w-planen. C_{trough} for q2W-planen er 4,1 (73,9 %) mikrog/ml.
Det geometriske gennemsnit (% CV) af C_{max} for epcoritamab er 4,76 mikrog/ml (51,6 %) og AUC_{0-28d} er 74,3 dage*mikrog/ml (69,5 %) ved steady-state under q4w-planen. C_{trough} for q4W-planen er 1,2 (130 %) mikrog/ml.

Eksponeringsparametrene for epcoritamab hos patienter med FL stemte overens med de eksponeringsparametre, der sås hos patienter med LBCL. Der sås tilsvarende eksponeringer for epcoritamab hos FL-forsøgspersoner, der fulgte 3-trins dosisoptrapningsskemaet og 2-trinsdosisoptrapningsskemaet bortset fra, som forventet, forbigående lavere dalkoncentrationer i cyklus 1 dag 15 efter anden mellemdosis (3 mg) med 3-trins dosisoptrapningsskemaet sammenlignet med første fulde 48 mg-dosis med 2-trins dosisoptrapningsskemaet.

Absorption

De højeste koncentrationer forekom efter omkring 3-4 dage (T_{max}) hos patienter med LBCL, som modtog den fulde dosis på 48 mg.

Fordeling

Den geometriske middelværdi (% CV) af den centrale distributionsvolumen er 8,27 l (27,5 %), og den øjensynlige steady-state-distributionsvolumen er 25,6 l (81,8 %) baseret på populations-PK-modellering.

Biotransformation

Den metaboliske bane for epcoritamab er ikke undersøgt direkte. Som andre proteinlægemidler forventes epcoritamab at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via kataboliske baner.

Elimination

Epcoritamab forventes at gennemgå mætbar målmedieret clearance. Den geometriske middelværdi (% CV) af clearance (l/dag) er 0,441 (27,8 %). Halveringstiden for epcoritamab afhænger af koncentrationen. Den geometriske middelhalveringstid afledt af populations-PK-modellen for fuld dosis af epcoritamab (48 mg) varierede fra 22 til 25 dage baseret på doseringsfrekvensen.

Særlige populationer

Ingen klinisk vigtige virkninger på farmakokinetikken af epcoritamab (cyklus 1-AUC inden for ca. 36 %) blev observeret på basis af alder (20 til 89 år), køn eller race/etnicitet (hvid, asiatisk og andre), kreatininclearance i forbindelse med let til moderat nedsat nyrefunktion (CLcr ≥ 30 ml/min. til CLcr < 90 ml/min.) og let nedsat leverfunktion (samlet bilirubin ≤ ULN og ASAT > ULN eller samlet bilirubin 1 til 1,5 gange ULN og enhver ASAT), efter at der er taget højde for forskelle i kropsvægt. Ingen patienter med alvorlig til slutstadiet af nyresygdom (CLcr < 30 ml/min.) eller alvorlig nedsat leverfunktion (samlet bilirubin > 3 gange ULN og enhver ASAT) er blevet undersøgt. Der foreligger meget begrænsede data for moderat nedsat leverfunktion (samlet bilirubin > 1,5 til 3 gange ULN og enhver ASAT, N=1). Farmakokinetikken for epcoritamab er derfor ukendt i disse populationer.

Som andre terapeutiske proteiner har kropsvægten (39 til 172 kg) en statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken for epcoritamab. Baseret på eksponeringsresponsanalyse og kliniske data, når eksponeringerne hos patienter med enten lav kropsvægt (f.eks. 46 kg) eller høj kropsvægt (f.eks. 105 kg) og på tværs af kropsvægtkategorier (< 65 kg, 65 -< 85, ≥ 85) betragtes, har effekten på eksponeringer ingen klinisk relevans.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for epcoritamab hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Dyrefarmakologi og/eller toksikologi

Der er ikke udført studier af reproduktions- eller udviklingstoksicitet med epcoritamab hos dyr. Der blev observeret virkninger, som generelt var i overensstemmelse med den farmakologiske virkningsmekanisme for epcoritamab, hos cynomolgusaber. Disse resultater omfattede dosisrelaterede uønskede kliniske tegn (herunder opkastning, nedsat aktivitet og dødelighed ved høje doser) samt cytokinfrigivelse, reversible hæmatologiske ændringer, reversibel B-celledepletion i perifert blod og reversibel nedsat lymfoid cellularitet i sekundært lymfoidt væv.

Mutagenicitet

Der er ikke udført studier af mutagenicitet med epcoritamab.

Carcinogenicitet

Der er ikke udført studier af carcinogenicitet med epcoritamab.

Nedsat fertilitet

Der er ikke udført studier af fertilitet hos dyr med epcoritamab, men epcoritamab forårsagede ingen toksikologiske ændringer i reproduktionsorganerne hos cynomolgusaber i doser på op til 1 mg/kg/uge i et intravenøst generelt toksicitetsstudie med 5 ugers varighed. AUC-eksponeringerne (gennemsnitligt i løbet af 7 dage) ved den høje dosis hos cynomolgusaber svarede til eksponeringerne hos patienter (AUC0-7d), som modtog den anbefalede dosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumacetattrihydrat
Eddikesyre
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler og/eller fortyndingsmidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

2 år.

Forberedt epcoritamab

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 24 timer ved 2-8 °C, herunder op til 12 timer ved stuetemperatur (20-25 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne og -betingelserne under brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre forberedelse har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Minimer eksponering for dagslys. Lad epcoritamab-opløsningen nå stuetemperatur før administration. Bortskaf ubrugt epcoritamab-opløsning efter den tilladte opbevaringstid.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2-8 °C)
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter første anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I-hætteglas med en bromobutylgummiprop beklædt med fluorpolymer på kontaktstedet og aluminiumsforsegling med et orange afrivningslåg af plast, som indeholder 48 mg pr. 0,8 ml koncentrat til injektionsvæske, opløsning.

Hver karton indeholder ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Epcoritamab skal forberedes og administreres af en sundhedsperson som en subkutan injektion. Hvert hætteglas med epcoritamab er kun beregnet til engangsbrug.

Hvert hætteglas indeholder et overskud, som gør det muligt at trække den angivne mængde op.

Administrationen af epcoritamab finder sted over 28-dages cykler i henhold til doseringsskemaet i pkt. 4.2.

Epcoritamab skal efterses visuelt for partikulært materiale og misfarvning før administration, når opløsningen og beholderen tillader det. Koncentratet skal være en farveløs til let gul opløsning. Må ikke anvendes, hvis opløsningen er misfarvet eller uklar, eller hvis der er fremmedlegemer til stede.

Instruktioner i forberedelse af fuld dosis på 48 mg - **ingen fortynding nødvendig**
Hætteglasset med Tepkinly 48 mg leveres som en brugsklar opløsning, der ikke skal fortyndes før administration.
Epcoritamab skal forberedes ved anvendelse af aseptisk teknik. Det er ikke nødvendigt at filtrere opløsningen.

1) Forbered hætteglas med epcoritamab a) Udtag et 48 mg epcoritamab-hætteglas med det **orange** låg fra køleskabet. b) Lad hætteglasset nå stuetemperatur i højst 1 time. c) Hvirvl forsigtigt hætteglasset med epcoritamab rundt. Hætteglasset **MÅ IKKE** vortex-mixes eller rystes kraftigt.
2) Optræk dosis Træk 0,8 ml epcoritamab op i en sprøjte.
3) Mærkning af sprøjte Mærk sprøjten med lægemiddelnavn, dosisstyrken (48 mg), dato og tidspunktet på dagen. For opbevaring af det forberedte epcoritamab, se pkt. 6.3.
4) Bortskaf hætteglasset og en eventuel ubrugt portion epcoritamab i henhold til de lokale retningslinjer.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/23/1759/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. september 2023
Dato for seneste fornyelse: 17. juli 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSUR'er hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Yderligere risikominimeringsforanstaltninger for de vigtige identificerede risici ved CRS og ICANS består af et patientkort målrettet patienter behandlet med epcoritamab.

Før lancering af epcoritamab i det enkelte medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen nå til enighed om patientkortets indhold og format, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet, med den nationale kompetente myndighed.

Indehaver af markedsføringstilladelsen skal sikre, at sundhedspersoner, der forventes at ordinere epcoritamab, og patienter, som behandles med epcoritamab, i alle medlemsstater, hvor epcoritamab markedsføres, har adgang til/forsynes med patientkortet, som informerer og forklarer patienterne om risiciene ved CRS og ICANS.

Patientkortet indeholder følgende nøglemeddelelser:

- Giv oplysninger tegn/symptomer på CRS og ICANS
- Advar patienterne om straks at kontakte deres sundhedspersoner/skadestue, hvis de observerer nogen af tegnene eller symptomerne på CRS og ICANS
- En advarsel til sundhedspersoner, som behandler patienten på et givent tidspunkt, herunder i nødsituationer, om at patienten bruger epcoritamab.
- Kontaktoplysninger til den læge, der har ordineret epcoritamab

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	**Tidsfrist**
For at bekræfte epcoritamabs sikkerhed og virkning til behandling af R/R DLBCL efter 2 eller flere linjer med systemetisk terapi, skal den primære (inklusive endelig OS-analyse) og den endelige CRS for studie GCT3013-05 indsendes. - Primær analyse CSR (inklusive endelig OS analyse), tidsfrist: 2. kvartal 2026 Endelig CSR - tidsfrist: 1. kvartal 2029	2. kvartal 2026 1. kvartal 2029
For at bekræfte epcoritamabs sikkerhed og virkning til behandling af recidiverende eller refraktær DLBCL efter to eller flere systemiske behandlingslinjer skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende den endelige CSR for den pivotale aNHL-kohorte fra studie GCT3013-01.	3. kvartal 2027
For at bekræfte epcoritamabs sikkerhed og virkning til behandling af R/R FL efter 2 eller flere systemiske behandlinger, bør den pivotale iNHL-ekspansionskohorte fra studie GCT3013-01 og FL-optimiseringskohorte fra studie GCT3013-01 indsendes - Endelige CSRer for den pivotale iNHL-ekspansionskohorte – tidsfrist: 2. kvartal 2028 - Endelig CSR for FL-optimiseringskohorten – tidsfrist 3. kvartal 2029.	2. kvartal 2028 3. kvartal 2029

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte fordelen ved epcoritamab ved R/R FL udfører indehaveren af markedsføringstilladelsen et fase 3-studie (studie M20-638) for at evaluere epcoritamabs sikkerhed og virkning i kombination med R^2 sammenlignet med R^2 alene hos patienter med R/R FL efter mindst ét tidligere kemoimmunterapiregime indeholdende anti-CD20. Studiets endelige CSR vil blive indsendt. Endelig CSR - tidsfrist: 4. kvartal 2030.	4. kvartal 2030

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning
epcoritamab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 4 mg epcoritamab i 0,8 ml i en koncentration på 5 mg/ml.

3. HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: natriumacetattrihydrat, eddikesyre, sorbitol (E420), polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
4 mg/0,8 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse

Kun til engangsbrug.

Fortyndes inden subkutan anvendelse for dosis på 0,16 mg og 0,8 mg. Dosis på 3 mg kræver ingen fortynding.

Læs indlægssedlen inden brug.

Åbn her

Find mere information om Tepkinly på www.tepkinly.eu eller scan denne kode.
QR-kode skal anføres

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1759/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injektion
epcoritamab
s.c.

2. ADMINISTRATION

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,8 ml

6. ANDET

AbbVie (som logo)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tepkinly 48 mg injektionsvæske, opløsning
epcoritamab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 48 mg epcoritamab i 0,8 ml, i en koncentration på 60 mg/ml.

3. HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: natriumacetattrihydrat, eddikesyre, sorbitol (E420), polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Åbn her

Find mere information om Tepkinly på www.tepkinly.eu eller scan denne kode.
QR-kode skal anføres

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1759/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tepkinly 48 mg injektionsvæske
epcoritamab
s.c.

2. ADMINISTRATION

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,8 ml

6. ANDET

AbbVie (som logo)

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injektionsvæske, opløsning
epcoritamab

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et patientkort. Læs det omhyggeligt og følg instruktionerne. Hav altid dette kort på dig.
- Vis altid patientkortet til lægen eller sygeplejersken når du ser dem, eller hvis du tager på hospitalet.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, eller apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tepkinly
3. Sådan skal du bruge Tepkinly
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse af Tepkinly

Hvad er Tepkinly?

Tepkinly er et lægemiddel mod kræft, der indeholder det aktive stof epcoritamab. Tepkinly anvendes alene (monoterapi) til behandling af voksne patienter, som har en blodkræft kaldet diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) eller follikulært lymfom (FL), når sygdommen er vendt tilbage eller ikke har reageret på tidligere behandling efter mindst to tidligere behandlinger.

Sådan virker Tepkinly

Epcoritamab er udviklet specielt til at hjælpe dit eget immunsystem med at angribe kræftceller (lymfomceller). Epcoritamab virker ved at binde sig til din krops immunceller og kræftceller, koble dem sammen, så dit immunsystem kan ødelægge kræftcellerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tepkinly

Brug ikke Tepkinly

Hvis du er allergisk over for epcoritamab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tepkinly (angivet i punkt 6).
Er du i tvivl, så spørg din læge eller sygeplejerske, før du tager Tepkinly.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Tepkinly, hvis du

- har aktuelle eller tidligere problemer med dit nervesystem – såsom krampeanfald
- har en infektion
- skal have en vaccine, eller du ved, at du måske skal have en inden for den nærmeste fremtid.

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis et af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl), før du tager Tepkinly.

Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever symptomer på nogen af de bivirkninger, der er angivet nedenfor, under eller efter behandling med Tepkinly. Du kan have brug for yderligere medicinsk behandling.

- **Cytokinfrigivelsessyndrom –** en livstruende tilstand, der giver feber, opkastning åndedrætsbesvær/åndenød, kulderystelser, hjertebanken, hovedpine og svimmelhed/ørhed og er forbundet medlægemidler, der stimulerer T-celler.
  - Før hver injektion under huden kan du få lægemidler, som hjælper med at reducere mulige virkninger af cytokinfrigivelsessyndrom.
- **Hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)** — en sjælden tilstand, hvor immunsystemet producerer for mange af ellers normale infektionsbekæmpende celler kaldet histiocytter og lymfocytter. Det kan føre til forstørret lever og/eller milt, hjerteproblemer og nyreabnormiteter. Symptomerne kan være feber, hududslæt, hævede lymfekirtler, åndedrætsproblemer og let ved at få blå mærker. Fortæl straks lægen, hvis du oplever disse symptomer på samme tid.
- **ICANS (immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom)**
  - Symptomerne kan omfatte besvær med at bruge sproget (herunder at tale, forstå, skrive og læse), døsighed, forvirring/desorientering, muskelsvaghed, krampeanfald, hævelse i en del af hjernen og hukommelsestab.
- **Infektioner** – du kan opleve tegn på infektion, som for eksempel feber på 38 °C eller derover, kulderystelser, hoste eller vandladningssmerter, som kan variere alt efter, hvor i kroppen infektionen er.
- **Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)** – Symptomer på denne alvorlige og potentiel dødelige tilstand i hjernen kan omfatte sløret syn, tab af syn eller dobbeltsyn, talebesvær, svaghed eller klodsethed i en arm eller et ben, en ændring i måden du går på eller problemer med din balance, ændring af personlighed, ændring i tænkemåde, hukommelse eller orientering, som fører til forvirring. Disse symptomer kan starte adskillige måneder efter behandlingen er afsluttet, og de udvikles normalt langsomt og gradvist over uger og måneder. Det er vigtigt, at dine pårørende eller omsorgspersoner også er klar over disse symptomer, da de kan bemærke symptomer, som du ikke er opmærksom på.
- **Tumorlysesyndrom –** nogle personer kan få usædvanlige mængder af visse salte i blodet på grund af hurtig nedbrydning af kræftceller under behandlingen. Det kaldes tumorlysesyndrom (TLS).
  - Din læge eller sygeplejerske vil tage blodprøver for at måle, om du har denne tilstand. Før hver injektion under huden er det vigtigt, at du har fået tilstrækkeligt med væske, og du vil måske få andre lægemidler, der kan hjælpe med at nedbringe høje mængder urinsyre og hjælpe med at mindske eventuelle virkninger af tumorlysesyndrom.
- **Tumor-flare –** efterhånden som din kræftsygdom ødelægges, kan den reagere og se ud til at blive værre - dette kaldes ”tumor-flare reaktion”.

Børn og unge

Tepkinly anbefales ikke til børn og unge under 18 år, da der ikke foreligger oplysninger om brug i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Tepkinly

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager eller bruger andre lægemidler, for nylig har taget eller brugt andre lægemidler eller planlægger at tage eller bruge andre lægemidler. Dette omfatter medicin, som fås uden recept, og naturlægemidler.

Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Brug ikke Tepkinly under graviditet, da det kan påvirke dit ufødte barn. Din læge vil måske bede dig om at få foretaget en graviditetstest, før behandlingen påbegyndes.

Prævention

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention for at undgå at blive gravid, mens du tager Tepkinly, og i mindst 4 måneder efter din sidste dosis Tepkinly. Hvis du bliver gravid i denne periode, skal du straks tale med din læge.

Tal med din læge eller sygeplejerske om egnede præventionsmetoder.

Amning

Du må ikke amme under behandling med Tepkinly og i mindst 4 måneder efter sidste dosis. Det er ikke kendt, om Tepkinly går over i modermælken, eller om det kan påvirke dit barn.

Frugtbarhed

Tepkinlys virkning på mandlig og kvindelig frugtbarhed er ukendt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

På grund af muligheden for symptomer på ICANS skal du være forsigtig, når du kører bil, cykler eller bruger tunge eller potentielt farlige maskiner. Hvis du i øjeblikket har sådanne symptomer, skal du undgå disse aktiviteter og kontakte din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet. Se punkt 4 for at få flere oplysninger om bivirkninger.

Tepkinly indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige 'natriumfri'.

Tepkinly indeholder sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 21,9 mg sorbitol pr. dosisenhed, svarende til 27,33 mg/ml.

Tepkinly indeholder polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 0,42 mg polysorbat 80 i hvert hætteglas svarende til 0,4 mg/ml. Polysorbat 80 kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl det til lægen, hvis du har en eller flere kendte allergier.

3. Sådan får du Tepkinly

En læge med erfaring i behandling af kræft vil tage sig af din behandling. Følg den behandlingsplan, som din læge har forklaret dig.

Tepkinly vil blive givet til dig af en læge eller sygeplejerske som en injektion under huden.
Tepkinly vil blive givet i cykler på 28 dage efter en doseringsplan, som din læge har givet dig.

Du får Tepkinly efter følgende plan

Cyklus	**Doseringsskema**
Cyklus 1 til 3	Ugentligt
Cyklus 4 til 9	Hver anden uge
Cyklus 10 og efterfølgende	Hver fjerde uge

Du vil måske få andre lægemidler, før du får Tepkinly. Dette skal hjælpe med at forhindre reaktioner, som for eksempel cytokinfrigivelsessyndrom og feber i cyklus 1 (og potentielt fremtidige cykler). Disse lægemidler kan omfatte

- Kortikosteroider – såsom dexamethason, prednisolon eller tilsvarende
- Et antihistamin – såsom diphenhydramin
- Paracetamol

Den første måned (cyklus 1), du får Tepkinly:

- Det er vigtigt, at du er godt hydreret. Derfor vil din læge måske fortælle dig, at du skal drikke rigeligt med vand dagen før og dagen efter, at du får Tepkinly. Den dag, du får Tepkinly, vil din læge måske give dig væske gennem en kanyle, der er anlagt i din blodåre (intravenøst).
- Hvis du tager et lægemiddel mod for højt blodtryk, vil din læge måske bede dig om at stoppe med at tage det i kort tid, mens du får Tepkinly.

Hvis du har diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)
Den første fulde dosis (48 mg) Tepkinly gives i 1. cyklus, på dag 15. Din læge vil overvåge, hvordan din behandling virker, og side til dig at du skal opholde dig på et hospital i 24 timer efter den første fulde dosis (48 mg), da det er i det tidsrum, hvor der er størst sandsynlighed for, at reaktioner som CRS, ICANS og feber opstår.

Hvis du har follikulært lymfom (FL)
Du vil få den første fulde dosis (48 mg) Tepkinly i 1. cyklus, på dag 22.

Du vil få Tepkinly, så længe din læge mener, du har gavn af behandlingen.

Din læge kan udsætte eller helt stoppe din behandling med Tepkinly, hvis du har visse bivirkninger.

Hvis du har glemt at bruge Tepkinly
Hvis du har glemt eller udebliver fra dit lægebesøg, skal du straks lave en ny aftale. For at behandlingen skal være effektiv, er det meget vigtigt ikke at springe en dosis over.

Hvis du holder op med at bruge Tepkinly
Stop ikke behandlingen med Tepkinly, medmindre du har talt om dette med din læge. Dette skyldes, at det kan gøre din tilstand værre, hvis du standser behandlingen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever et eller flere af symptomerne på følgende alvorlige bivirkninger. Du vil måske kun få et eller få nogle af disse symptomer.

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) (meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
Symptomerne kan omfatte

- feber
- opkastning
- svimmelhed eller ørhed
- kulderystelser
- hurtig hjerterytme
- åndedrætsbesvær/åndenød
- hovedpine

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) (almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- virkninger på nervesystemet kan i begyndelsen være svage, og symptomerne kan opstå dage eller uger efter, at du har fået injektionen. Nogle af disse symptomer kan være tegn på en alvorlig immunreaktion kaldet "immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom" (ICANS). Symptomerne kan omfatte
  - vanskeligheder ved at tale eller skrive
  - døsighed
  - forvirring/desorientering
  - muskelsvækkelse
  - krampeanfald
  - hukommelsestab

Tumorlysesyndrom (TLS) (**almindelig:** kan forekomme hos 1 ud af 10 personer)
Symptomerne kan omfatte

- feber
- kulderystelser
- opkastning
- forvirring
- åndenød
- krampeanfald
- uregelmæssig hjerterytme
- mørk eller uklar urin
- usædvanlig træthed
- muskel- eller ledsmerter

Andre bivirkninger
Fortæl det straks til din læge eller sygeplejerske, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger, eller hvis de bliver værre**.**

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- virusinfektion
- lungebetændelse (lungeinfektion)
- infektion i de øvre luftveje (luftvejsinfektion)
- nedsat appetit
- smerter i knogler, led, ledbånd og muskler
- smerter i maveområdet
- hovedpine
- kvalme
- diarré
- udslæt
- træthed

- reaktioner på injektionsstedet
- feber
- hævelse

Påvises i blodprøver
- lave niveauer af en type hvide blodlegemer, der bekæmper infektion (neutropeni)
- lave niveauer af røde blodlegemer, hvilket kan forårsage træthed, bleg hud og åndenød (anæmi)
- lave niveauer af blodplader, hvilket kan medføre blødning og blå mærker (trombocytopeni)
- fald i en type hvide blodlegemer kaldet lymfocytter, som kan påvirke kroppens evne til at bekæmpe infektion (lymfopeni)

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer
- feber på grund af infektion, når du har lave niveauer af hvide blodlegemer (febril neutropeni)
- ømme hævede lymfekirtler, brystsmerter, hoste eller åndedrætsbesvær, smerter på tumorstedet (tumor-flare)
- svampeinfektioner (forårsaget af en type kim kaldet en svamp)
- hudinfektioner
- livstruende reaktion kroppen har på en infektion (sepsis)
- en hurtig nedbrydning af tumorceller, der resulterer i kemiske ændringer i blodet og beskadigelse af organer, herunder nyrer, hjerte og lever (tumorlysesyndrom)
- uregelmæssig hjerterytme
- ekstra væske omkring lungerne, der kan gøre det svært at trække vejret (pleural effusion)
- opkastning
- kløe (pruritus)

Påvises i blodprøver
- lavt indhold af fosfat i blodet, kalium, magnesium eller natrium
- øget niveau i blodet af kreatinin. Et nedbrydningsprodukt fra muskelvæv
- en stigning i blodet af lever proteiner som kan vise problemer med leveren

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Tepkinly opbevares af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet på hospitalet eller klinikken.
Sådan opbevares Tepkinly korrekt
- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2-8 °C).
- Må ikke nedfryses.
- Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
- Tepkinly 4 mg/0,8 ml er en opløsning, som kan fortyndes inden brug.
  - **Fortyndes før subkutan anvendelse for dosis på 0,16 mg og 0,8 mg.**
  - **Dosis på 3 mg kræver ikke fortynding.**

- Hvis den forberedte opløsning ikke bruges med det samme, kan den opbevares ved 2-8 °C i op til 24 timer fra forberedelsestidspunktet.
- Inden for disse 24 timer kan den forberedte opløsning opbevares i op til 12 timer ved stuetemperatur (20-25 °C) fra starten af dosis forberedelse til administration.
- Lad opløsningen varme op til stuetemperatur inden brug.

Din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet smider al ubrugt medicin ud i henhold til lokale krav. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tepkinly indeholder:
- Aktivt stof: epcoritamab. Hvert 0,8 ml hætteglas indeholder 4 mg epcoritamab i en koncentration på 5 mg/ml.
- Øvrige hjælpestoffer: natriumacetattrihydrat, eddikesyre, sorbitol (E420), polysorbat 80, vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "Tepkinly indeholder natrium", "Tepkinly indeholder sorbitol" og "Tepkinly indeholder polysorbat 80").

Udseende og pakningsstørrelser

Tepkinly er en injektionsvæske, opløsning. Det er en farveløs til svagt gul opløsning, der leveres i et hætteglas af glas.

Hver karton indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

България
АбВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

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

Danmark

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

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

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.
Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

Den nyeste godkendte indlægsseddel og patientkort for dette lægemiddel er tilgængelig ved at scanne QR-koden i denne indlægsseddel og på den ydre æske med en smartphone. Den samme information er også tilgængelig via følgende URL: www.tepkinly.eu.

QR-kode skal anføres

Hvis du vil lytte til eller anmode om en kopi af denne indlægsseddel på <brailleskrift>, <stort format> eller <lyd>, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Læs hele dette afsnit omhyggeligt igennem før forberedelse af epcoritamab. **Visse doser** (startdosis (0,16 mg) og mellemdosis (0,8 mg)) af epcoritamab kræver **fortynding** før administration. Alle nedenstående instruktioner skal følges, da fejlagtig forberedelse kan medføre en forkert dosis. Epcoritamab kan fortyndes ved to forskellige metoder, som er enten hætteglas-metoden eller sprøjte-metoden.

Epcoritamab forberedes og administreres som en subkutan injektion.
Hvert hætteglas med epcoritamab er kun beregnet til engangsbrug.

Hvert hætteglas indeholder et overskud, som gør det muligt at trække den angivne mængde op.

Epcoritamab skal fortyndes og administreres af en sundhedsperson ved brug af aseptisk teknik. Det er ikke nødvendigt at filtrere den fortyndede opløsning.

Epcoritamab skal efterses visuelt for partikulært materiale og misfarvning før administration. Injektionsvæsken, opløsningen skal være en farveløs til let gul opløsning. Må ikke anvendes, hvis opløsningen er misfarvet eller uklar, eller hvis der er fremmedlegemer til stede.

Forberedelse af fortyndet epcoritamab ved anvendelse af tomt sterilt hætteglas-metoden

Instruktioner i forberedelse af 0,16 mg startdosis – **der skal foretages 2 fortyndinger – tomt sterilt hætteglas-metoden**
Brug en sprøjte, et hætteglas og en kanyle i passende størrelse til hvert overførselstrin.

1) Forbered hætteglas med Tepkinly
   a) Udtag et 4 mg/0,8 ml Tepkinly-hætteglas med det **lyseblå** låg fra køleskabet.
   b) Lad hætteglasset opnå stuetemperatur i højst en time.
   c) Hvirvl forsigtigt hætteglasset med Tepkinly rundt.

Hætteglasset **MÅ IKKE** vortex-mixes eller rystes kraftigt.

2) Foretag den første fortynding
   a) Mærk et tomt hætteglas i passende størrelse som "**fortynding A**".
   b) Overfør **0,8 ml Tepkinly** til hætteglasset mærket **fortynding A**.
   c) Overfør **4,2 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %)** til hætteglasset mærket **fortynding A**. Den første fortyndede opløsning indeholder 0,8 mg/ml epcoritamab.
   d) Hvirvl forsigtigt hætteglasset mærket **fortynding A** rundt i 30-45 sekunder.

3) Foretag den anden fortynding

a) Mærk et tomt hætteglas i passende størrelse som **"fortynding B"**.
b) Overfør **2 ml opløsning** fra hætteglasset med **fortynding A** til hætteglasset mærket **fortynding B**. Hætteglasset med **fortynding A** skal ikke bruges mere og skal kasseres.
c) Overfør **8 ml steril natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %)** til hætteglasset mærket **opløsning B** for at fremstille en endelig koncentration på 0,16 mg/ml.
d) Hvirvl forsigtigt hætteglasset med **fortynding B** rundt i 30-45 sekunder.

4) Optræk dosis
Træk 1 ml af det fortyndede epcoritamab op fra hætteglasset med fortynding B op i en sprøjte. Hætteglasset mærket fortynding B skal ikke bruges mere og skal kasseres.

5) Mærkning af sprøjte
Mærk sprøjten med lægemiddelnavn, dosisstyrken (0,16 mg), dato og tidspunktet på dagen.

6) Bortskaf hætteglasset og en eventuel ubrugt portion Tepkinly i henhold til de lokale retningslinjer.

Instruktioner i forberedelse af første mellemdosis på 0,8 mg – **der skal foretages 1 fortynding– tomt sterilt hætteglas-metoden**
Brug en sprøjte, et hætteglas og en kanyle i passende størrelse til hvert overførselstrin.
1) Forbered hætteglas med Tepkinly
a) Udtag et 4 mg/0,8 Tepkinly-hætteglas med det **lyseblå** låg fra køleskabet.
b) Lad hætteglasset opnå stuetemperatur i højst en time.
c) Hvirvl forsigtigt hætteglasset med Tepkinly rundt.
Hætteglasset **MÅ IKKE** vortex-mixes eller rystes kraftigt.

2) Foretag fortynding
a) Mærk et tomt hætteglas i passende størrelse som **"fortynding A"**.
b) Overfør **0,8 ml Tepkinly** til hætteglasset mærket **fortynding A**.
c) Overfør **4,2 ml steril natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %)** til hætteglasset mærket **fortynding A** for at fremstille en endelig koncentration på 0,8 mg/ml.
d) Hvirvl forsigtigt hætteglasset med **fortynding A** rundt i 30-45 sekunder.

3) Optræk dosis
Træk **1,0 ml af det fortyndede epcoritamab** fra hætteglasset med **fortynding A** op i en sprøjte. Hætteglasset med fortynding A skal ikke bruges mere og skal kasseres.

4) Mærkning af sprøjte
Mærk sprøjten med lægemiddelnavn, dosisstyrken (0,8 mg), dato og tidspunktet på dagen.

5) Bortskaf hætteglasset og en eventuel ubrugt portion Tepkinly i henhold til de lokale retningslinjer.

Forberedelse af fortyndet epcoritamab ved anvendelse af steril sprøjte-metoden

Instruktioner i forberedelse af 0,16 mg-startdosis – **der skal foretages 2 fortyndinger – steril sprøjte-metode**
Brug en sprøjte og en kanyle i passende størrelse til hvert overførselstrin.

1) Forbered hætteglas med Tepkinly
a) Udtag et 4 mg/0,8 ml Tepkinly-hætteglas med det **lyseblå** låg fra køleskabet.
b) Lad hætteglasset opnå stuetemperatur i højst 1 time.
c) Hvirvl forsigtigt hætteglasset med Tepkinly rundt.
Hætteglasset **MÅ IKKE** vortex-mixes eller rystes kraftigt.

2) Foretag den første fortynding
a) Mærk en sprøjte i passende størrelse som "**fortynding A**".

b) Træk **4,2 ml steril natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %)** op i sprøjten mærket **fortynding A**. Inkludér ca. 0,2 ml luft i sprøjten.
c) I en ny sprøjte mærket "**sprøjte 1**" trækkes **0,8 ml epcoritamab** op.
d) Forbind de to sprøjter med hinanden, og tryk de 0,8 ml epcoritamab ind i sprøjten mærket **fortynding A**. Den første fortyndede opløsning indeholder 0,8 mg/ml epcoritamab.
e) Bland forsigtigt ved at vende de forbundne sprøjter 180 grader 5 gange.
f) Skil sprøjterne ad, og kassér **sprøjte 1**.

3) Foretag den anden fortynding
a) Mærk en sprøjte i passende størrelse som "**fortynding B**".
b) Træk **8 ml steril natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %)** op i sprøjten mærket **fortynding B**. Inkludér ca. 0,2 ml luft i sprøjten.
c) Mærk en anden sprøjte i passende størrelse som "**sprøjte 2**".
d) Forbind **sprøjte 2** med sprøjten mærket **fortynding A**, og overfør **2 ml opløsning** til **sprøjte 2**. Sprøjten mærket **fortynding A** skal ikke bruges mere og skal kasseres.
e) Forbind **sprøjte 2** med sprøjten mærket **fortynding B**, og tryk **2 ml opløsning** ind i sprøjten mærket **fortynding B** for at fremstille en endelig koncentration på 0,16 mg/ml.
f) Bland forsigtigt ved at vende de forbundne sprøjter 180 grader 5 gange.
g) Skil sprøjterne ad, og kassér **sprøjte 2**.

4) Optræk dosis
Forbind og overfør **1 ml af det fortyndede epcoritamab** fra sprøjten mærket **fortynding B** til en ny sprøjte. Sprøjten mærket **fortynding B** skal ikke bruges mere og skal kasseres.

5) Mærkning af sprøjte
Mærk sprøjten med produktnavn, dosisstyrke (0,16 mg), dato og tidspunktet på dagen.

6) Bortskaf hætteglasset og en eventuel ubrugt portion Tepkinly i henhold til de lokale retningslinjer.

<u>Instruktioner i forberedelse af 0,8 mg-mellemdosis - **der skal foretages 1 fortynding – steril sprøjte-metode**</u>
Brug en sprøjte og en kanyle i passende størrelse til hvert overførselstrin.

1) Forbered hætteglas med Tepkinly
a) Udtag et 4 mg/0,8 ml Tepkinly-hætteglas med det **lyseblå** låg fra køleskabet.
b) Lad hætteglasset opnå stuetemperatur i højst 1 time.
c) Hvirvl forsigtigt hætteglasset med Tepkinly rundt.
Hætteglasset **MÅ IKKE** vortex-mixes eller rystes kraftigt.

2) Foretag fortyndingen
a) Mærk en sprøjte i passende størrelse som "**fortynding A**".
b) Træk **4,2 ml steril natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %)** op i sprøjten mærket **fortynding A**. Inkludér ca. 0,2 ml luft i sprøjten.
c) I en ny sprøjte mærket "**sprøjte 1**" trækkes **0,8 ml epcoritamab** op.
d) Forbind de to sprøjter, og tryk **0,8 ml epcoritamab** ind i sprøjten mærket **fortynding A** for at fremstille en endelig koncentration på 0,8 mg/ml.
e) Bland forsigtigt ved at vende de forbundne sprøjter 180 grader 5 gange.
f) Skil sprøjterne ad, og kassér **sprøjte 1**.

3) Optræk dosis
Forbind en ny sprøjte med sprøjten mærket **fortynding A**, og overfør **1 ml af det fortyndede epcoritamab** til en ny sprøjte. Sprøjten mærket **fortynding A** skal ikke bruges mere og skal kasseres.

4) Mærkning af sprøjte
Mærk sprøjten med produktnavn, dosisstyrke (0,8 mg), dato og tidspunktet på dagen.

5) Bortskaf hætteglasset og en eventuel ubrugt portion Tepkinly i henhold til de lokale retningslinjer.

Forberedelse af 3 mg epcoritamab dosis

Instruktioner i forberedelse af anden mellemdosis på 3 mg (**der skal ikke foretages fortynding**)
Epcoritamab 3 mg-dosis skal kun anvendes til FL-patienter.
1) Forbered hætteglas med Tepkinly
a) Udtag et 4 mg/0,8 ml Tepkinly-hætteglas med det **lyseblå** låg fra køleskabet.
b) Lad hætteglasset opnå stuetemperatur i højst 1 time.
c) Hvirvl forsigtigt hætteglasset med Tepkinly rundt.
Hætteglasset **MÅ IKKE** vortex-mixes eller rystes kraftigt.

2) Optræk dosis
Træk **0,6 ml** epcoritamab op i en sprøjte.

3) Mærkning af sprøjte
Mærk sprøjten med dosisstyrken (3 mg), dato og tidspunktet på dagen.

4) Bortskaf hætteglasset og en eventuel ubrugt portion Tepkinly i henhold til de lokale retningslinjer.

Sporbarhed
For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Indlægsseddel: Information til patienten

Tepkinly 48 mg injektionsvæske, opløsning
epcoritamab

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et patientkort. Læs det omhyggeligt og følg instruktionerne. Hav altid dette kort på dig.
- Vis altid patientkortet til lægen eller sygeplejersken når du ser dem, eller hvis du tager på hospitalet.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, eller apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tepkinly
3. Sådan skal du bruge Tepkinly
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse af Tepkinly

Hvad er Tepkinly?

Epkinly er et lægemiddel mod kræft, der indeholder det aktive stof epcoritamab. Epkinly anvendes alene (monoterapi) til behandling af voksne patienter, som har en blodkræft kaldet diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) eller follikulært lymfom (FL), når sygdommen er vendt tilbage eller ikke har reageret på tidligere behandling efter mindst to tidligere behandlinger.

Sådan virker Tepkinly

Epcoritamab er udviklet specielt til at hjælpe dit eget immunsystem med at angribe kræftceller (lymfomceller). Epcoritamab virker ved at binde sig til din krops immunceller og kræftceller, koble dem sammen, så dit immunsystem kan ødelægge kræftcellerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tepkinly

Brug ikke Tepkinly

Hvis du er allergisk over for epcoritamab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tepkinly (angivet i punkt 6).
Er du i tvivl, så spørg din læge eller sygeplejerske, før du tager Tepkinly.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Tepkinly, hvis du

- har aktuelle eller tidligere problemer med dit nervesystem – såsom krampeanfald
- har en infektion
- skal have en vaccine, eller du ved, at du måske skal have en inden for den nærmeste fremtid.

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis et af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl), før du tager Tepkinly.

Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever symptomer på et eller flere af de bivirkninger, der er angivet nedenfor, under eller efter behandling med Tepkinly. Du kan have brug for yderligere medicinsk behandling.

- **Cytokinfrigivelsessyndrom –** en livstruende tilstand, der giver feber, opkastning åndedrætsbesvær/åndenød, kulderystelser, hjertebanken, hovedpine og svimmelhed/ørhed og er forbundet medlægemidler, der stimulerer T-celler.
    - Før hver injektion under huden kan du få medicin, som hjælper med at reducere mulige virkninger af cytokinfrigivelsessyndrom.
- **Hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)** — en sjælden tilstand, hvor immunsystemet producerer for mange af ellers normale infektionsbekæmpende celler kaldet histiocytter og lymfocytter. Det kan føre til forstørret lever og/eller milt, hjerteproblemer og nyreabnormiteter. Symptomerne kan være feber, hududslæt, hævede lymfekirtler, åndedrætsproblemer og let ved at få blå mærker. Fortæl straks lægen, hvis du oplever disse symptomer på samme tid.
- **ICANS (immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom)**
    - Symptomerne kan omfatte besvær med at bruge sproget (herunder at tale, forstå, skrive og læse), døsighed, forvirring/desorientering, muskelsvaghed, krampeanfald, hævelse i en del af hjernen og hukommelsestab.
- **Infektioner** – du kan opleve tegn på infektion, som for eksempel feber på 38 °C eller derover, kulderystelser, hoste eller vandladningssmerter, som kan variere alt efter, hvor i kroppen infektionen er.
- **Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)** – Symptomer på denne alvorlige og potentiel dødelige tilstand i hjernen kan omfatte sløret syn, tab af syn eller dobbeltsyn, talebesvær, svaghed eller klodsethed i en arm eller et ben, en ændring i måden du går på eller problemer med din balance, ændring af personlighed, ændring i tænkemåde, hukommelse eller orientering, som fører til forvirring. Disse symptomer kan starte adskillige måneder efter behandlingen er afsluttet, og de udvikles normalt langsomt og gradvist over uger og måneder. Det er vigtigt, at dine pårørende eller omsorgspersoner også er klar over disse symptomer, da de kan bemærke symptomer, som du ikke er opmærksom på.
- **Tumorlysesyndrom –** nogle personer kan få usædvanlige mængder af visse salte i blodet på grund af hurtig nedbrydning af kræftceller under behandlingen. Det kaldes tumorlysesyndrom (TLS).
    - Din læge eller sygeplejerske vil tage blodprøver for at måle, om du har denne tilstand. Før hver injektion under huden er det vigtigt, at du har fået tilstrækkeligt med væske, og du vil måske få andre lægemidler, der kan hjælpe med at nedbringe høje mængder urinsyre og hjælpe med at mindske eventuelle virkninger af tumorlysesyndrom.
- **Tumor-flare –** efterhånden som din kræftsygdom ødelægges, kan den reagere og se ud til at blive værre - dette kaldes ”tumor-flare reaktion”.

Børn og unge

Tepkinly anbefales ikke til børn og unge under 18 år, da der ikke foreligger oplysninger om brug i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Tepkinly

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager eller bruger andre lægemidler, for nylig har taget eller brugt andre lægemidler eller planlægger at tage eller bruge andre lægemidler. Dette omfatter medicin, som fås uden recept, og naturlægemidler.

Graviditet

Hvis du er gravid har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Brug ikke Tepkinly under graviditet, da det kan påvirke dit ufødte barn. Din læge vil måske bede dig om at få foretaget en graviditetstest, før behandlingen påbegyndes.

Prævention
Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention for at undgå at blive gravid, mens du tager Tepkinly, og i mindst 4 måneder efter din sidste dosis Tepkinly. Hvis du bliver gravid i denne periode, skal du straks tale med din læge.

Tal med din læge eller sygeplejerske om egnede præventionsmetoder.

Amning

Du må ikke amme under behandling med Tepkinly og i mindst 4 måneder efter sidste dosis. Det er ikke kendt, om Tepkinly går over i modermælken, eller om det kan påvirke dit barn.

Frugtbarhed

Tepkinlys virkning på mandlig og kvindelig frugtbarhed er ukendt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

På grund af muligheden for symptomer på ICANS skal du være forsigtig, når du kører bil, cykler eller bruger tunge eller potentielt farlige maskiner. Hvis du i øjeblikket har sådanne symptomer, skal du undgå disse aktiviteter og kontakte din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet. Se punkt 4 for at få flere oplysninger om bivirkninger.

Tepkinly indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige 'natriumfri'.

Tepkinly indeholder sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 21,9 mg sorbitol pr. dosisenhed, svarende til 27,33 mg/ml.

Tepkinly indeholder polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 0,42 mg polysorbat 80 i hvert hætteglas svarende til 0,4 mg/ml. Polysorbat 80 kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl det til lægen, hvis du har en eller flere kendte allergier.

3. Sådan får du Tepkinly

En læge med erfaring i behandling af kræft vil tage sig af din behandling. Følg den behandlingsplan, som din læge har forklaret dig.

Tepkinly vil blive givet til dig af en læge eller sygeplejerske, som en injektion under huden.
Tepkinly vil blive givet i cykler på 28 dage efter en doseringsplan, som din læge har givet dig.

Du får Tepkinly efter følgende plan

Cyklus	**Doseringsskema**
Cyklus 1 til 3	Ugentligt
Cyklus 4 til 9	Hver anden uge
Cyklus 10 og efterfølgende	Hver fjerde uge

Du vil måske få andre lægemidler, før du får Tepkinly. Dette skal hjælpe med at forhindre reaktioner, som for eksempel cytokinfrigivelsessyndrom og feber i cyklus 1 (og potentielt fremtidige cykler). Disse andre lægemidler kan omfatte

- Kortikosteroider – såsom dexamethason, prednisolon eller tilsvarende
- Et antihistamin – såsom diphenhydramin
- Paracetamol

Den første måned (cyklus 1), du får Tepkinly:

- Det er vigtigt, at du er godt hydreret. Derfor vil din læge måske fortælle dig, at du skal drikke rigeligt med vand dagen før og dagen efter, at du får Tepkinly. Den dag, du får Tepkinly, vil din læge måske give dig væske gennem en kanyle, der er anlagt i din blodåre (intravenøst).
- Hvis du tager et lægemiddel mod for højt blodtryk, vil din læge måske bede dig om at stoppe med at tage det i kort tid, mens du får Tepkinly.

Hvis du har diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)
Den første fulde dosis (48 mg) Tepkinly gives i 1. cyklus på dag 15. Din læge vil overvåge, hvordan din behandling virker og bede dig, opholde dig på et hospital i 24 timer efter den første fulde dosis (48 mg), da det er i det tidsrum, der er størst sandsynlighed for, at reaktioner som CRS, ICANS og feber opstår.

Hvis du har follikulært lymfom (FL)
Du vil få den første fulde dosis (48 mg) Tepkinly i 1. cyklus, på dag 22.

Du vil blive givet Tepkinly, så længe din læge mener, du har gavn af behandlingen.

Din læge kan udsætte eller helt stoppe din behandling med Tepkinly, hvis du har visse bivirkninger.

Hvis du har glemt at bruge Tepkinly
Hvis du har glemt eller udebliver fra dit lægebesøg, skal du straks lave en ny aftale. For at behandlingen skal være effektiv, er det meget vigtigt ikke at springe en dosis over.

Hvis du holder op med at bruge Tepkinly
Stop ikke behandlingen med Tepkinly, medmindre du har talt om dette med din læge. Dette skyldes, at det kan gøre din tilstand værre, hvis du standser behandlingen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever en eller flere af symptomerne på følgende alvorlige bivirkninger. Du vil måske kun få et eller få nogle af disse symptomer.

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) (meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
Symptomerne kan omfatte

- feber
- opkastning
- svimmelhed eller ørhed
- kulderystelser
- hurtig hjerterytme
- åndedrætsbesvær/åndenød
- hovedpine

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) (almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- virkninger på nervesystemet kan i begyndelsen være svage, og symptomerne kan opstå dage eller uger efter, at du har fået injektionen. Nogle af disse symptomer kan være tegn på en alvorlig immunreaktion kaldet "immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom" (ICANS). Symptomerne kan omfatte
  - vanskeligheder ved at tale eller skrive
  - døsighed
  - forvirring/desorientering
  - muskelsvækkelse
  - krampeanfald
  - hukommelsestab

Tumorlysesyndrom (TLS) (**Almindelig:** kan forekomme hos 1 ud af 10 personer)
Symptomerne kan omfatte

- feber
- kulderystelser
- opkastning
- forvirring
- åndenød
- krampeanfald
- uregelmæssig hjerterytme
- mørk eller uklar urin
- usædvanlig træthed
- muskel- eller ledsmerter

Andre bivirkninger
Fortæl det straks til din læge eller sygeplejerske, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger eller hvis de bliver værre**.**

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- virusinfektion
- lungebetændelse (lungeinfektion)
- infektion i de øvre luftveje (luftvejsinfektion)
- nedsat appetit
- smerter i knogler, led, ledbånd og muskler
- smerter i maveområdet
- hovedpine
- kvalme
- diarré
- udslæt
- træthed
- reaktioner på injektionsstedet

- feber
- hævelse

Påvises i blodprøver
- lave niveauer af en type hvide blodlegemer, der bekæmper infektion (neutropeni)
- lave niveauer af røde blodlegemer, hvilket kan forårsage træthed, bleg hud og åndenød (anæmi)
- lave niveauer af blodplader, hvilket kan medføre blødning og blå mærker (trombocytopeni)
- fald i en type af hvide blodlegemer kaldet lymfocytter, som kan påvirke kroppens evne til at bekæmpe infektion (lymfopeni)

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer
- feber på grund af infektion, når du har lave niveauer af hvide blodlegemer (febril neutropeni)
- ømme hævede lymfekirtler, brystsmerter, hoste eller åndedrætsbesvær, smerter på tumorstedet (tumor-flare)
- svampeinfektioner (forårsaget af en type kim kaldet en svamp)
- hudinfektioner
- livstruende reaktion kroppen har på en reaktion (sepsis)
- en hurtig nedbrydning af tumorceller, der resulterer i kemiske ændringer i blodet og beskadigelse af organer, herunder nyrer, hjerte og lever (tumorlysesyndrom)
- uregelmæssig hjerterytme
- ekstra væske omkring lungerne, der kan gøre det svært at trække vejret (pleural effusion)
- opkastning
- kløe (pruritus)

Påvises i blodprøver
- lavt indhold af fosfat i blodet, kalium, magnesium eller natrium
- øget niveau i blodet af kreatinin. Et nedbrydningsprodukt fra muskelvæv
- en stigning i blodet af lever proteiner som kan vise problemer med leveren

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Tepkinly opbevares af lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet på hospitalet eller klinikken.
Sådan opbevares Tepkinly korrekt
- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2-8 °C).
- Må ikke nedfryses.
- Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
- Hvis den forberedte opløsning ikke bruges med det samme, kan den opbevares ved 2-8 °C i op til 24 timer fra forberedelsestidspunktet.
- Inden for disse 24 timer kan den forberedte epcoritamab-opløsning opbevares i op til 12 timer ved stuetemperatur (20-25 °C) fra starten af dosisforberedelse til administration.

- Lad opløsningen varme op til stuetemperatur inden brug.

Din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet smider al ubrugt medicin ud i henhold til lokale krav. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tepkinly indeholder
- Aktivt stof: epcoritamab. Hvert 0,8 ml hætteglas indeholder 48 mg epcoritamab i en koncentration på 60 mg/ml.
- Øvrige hjælpestoffer: natriumacetattrihydrat, eddikesyre, sorbitol (E420), polysorbat 80, vand til injektionsvæsker (se punkt 2 ”Tepkinly indeholder natrium”, ”Tepkinly indeholder sorbitol” og ”Tepkinly indeholder polysorbat 80”).

Udseende og pakningsstørrelser

Tepkinly er en injektionsvæske, opløsning. Det er en farveløs til svagt gul opløsning, der leveres i et hætteglas af glas.

Hver karton indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

България
АбВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

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

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

Deutschland

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

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

Nederland

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

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

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.
Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

Den nyeste godkendte indlægsseddel og patientkort for dette lægemiddel er tilgængelig ved at scanne QR-koden i denne indlægsseddel og på den ydre æske med en smartphone. Den samme information er også tilgængelig via følgende URL: www.tepkinly.eu.

QR-kode skal anføres

Hvis du vil lytte til eller anmode om en kopi af denne indlægsseddel på <brailleskrift>, <stort format> eller <lyd>, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Epcoritamab forberedes og administreres som en subkutan injektion.
Hvert hætteglas med epcoritamab er kun beregnet til engangsbrug.

Hvert hætteglas indeholder et overskud, som gør det muligt at trække den angivne mængde op.

Epcoritamab skal forberedes og administreres af en sundhedsperson ved brug af aseptisk teknik - **ingen fortynding nødvendig**

Hætteglasset med Tepkinly 48 mg leveres som en brugsklar opløsning, der ikke skal fortyndes før administration. Det er ikke nødvendigt at filtrere opløsningen.

Epcoritamab skal efterses visuelt for partikulært materiale og misfarvning før administration. Koncentratet skal være en farveløs til let gul opløsning. Må ikke anvendes, hvis opløsningen er misfarvet eller uklar, eller hvis der er fremmedlegemer til stede.

1) Forbered hætteglas med Tepkinly a) Udtag et 48 mg Tepkinly-hætteglas med det **orange** låg fra køleskabet. b) Lad hætteglasset nå stuetemperatur i højst 1 time. c) Hvirvl forsigtigt hætteglasset med Tepkinly rundt. Hætteglasset **MÅ IKKE** vortex-mixes eller rystes kraftigt.
2) Optræk dosis Træk 0,8 ml Tepkinly op i en sprøjte.
3) Mærkning af sprøjte Mærk sprøjten med lægemiddelnavn, dosisstyrken (48 mg), dato og tidspunktet på dagen.
4) Bortskaf hætteglasset og en eventuel ubrugt portion Tepkinly i henhold til de lokale retningslinjer.

Opbevaring af forberedt Tepkinly

- Brug Tepkinly-opløsningen straks, eller opbevar den i et køleskab, og beskyt den mod lys i op til 24 timer ved 2-8 °C fra forberedelsestidspunktet.
- Inden for disse 24 timer kan Tepkinly-opløsningen opbevares i op til 12 timer ved stuetemperatur fra starten på forberedelse af dosis til administration.
- Minimer eksponering for dagslys.
- Lad Tepkinly-opløsningen nå stuetemperatur før administration.
- Bortskaf ubrugt Tepkinly-opløsning efter den tilladte opbevaringstid.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.