

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 koncentrat til 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)-bispesifict 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. Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til injektionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt)

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.

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 doseringsskema i 28-dages cykler som er beskrevet i tabel 1.

Tabel 1 Doseringsskema

Doseringskema	Behandlingscyklus	Dage	Dosis af Epcoritamab (mg) ^a
Ugentligt	Cyklus 1	1	0,16 mg (Optrappingsdosis 1)
		8	0,8 mg (Optrappingsdosis 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

^a0,16 mg er en startdosis, 0,8 mg er en 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 2.

Tabel 2 Epcoritamab præmedicinering

Cyklus	Patient, som kræver præmedicinering	Præmedicinering	Administration
Cyklus 1	Alle patienter	Prednisolon (100 mg oralt eller intravenøst) eller dexamethason (15 mg oralt eller intravenøst) eller tilsvarende	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minutter inden hver ugentlig administration af epcoritamab Samt i tre efterfølgende dage efter hver ugentlig administration af epcoritamab i Cyklus 1
		<ul style="list-style-type: none"> Diphenhydramin (50 mg oralt eller intravenøst) eller tilsvarende Paracetamol (650 til 1.000 mg oralt) 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Prednisolon (100 mg oralt eller intravenøst) eller dexamethason (15 mg oralt eller intravenøst) eller tilsvarende 	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minutter inden næste administration af epcoritamab efter en grad 2- eller 3^a-CRS-hændelse Og i de tre følgende dage efter næste administration af epcoritamab, indtil epcoritamab gives uden efterfølgende CRS af Grad 2 eller højere

^aBehandling af patienter med epcoritamab ophører permanent efter en grad 4-CRS-hændelse.

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 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). Patienten 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. 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).

Dosisændringer og håndtering af bivirkninger

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 3. Patienter, der oplever CRS, skal overvåges oftere under næste planlagte administration af epcoritamab.

Tabel 3 Vejledning til gradering og administration af CRS

Grad^a	Anbefalet behandling	Ændring af epcoritamab dosis
Grad 1 <ul style="list-style-type: none"> Feber (temperatur ≥ 38 °C) 	Giv understøttende behandling såsom antipyretika og intravenøs hydrering Dexamethason ^b kan initieres I tilfælde af høj alder, høj tumorbyrde, cirkulerende tumorceller og feber, der er resistent over for antipyretika <ul style="list-style-type: none"> Anti-cytokin behandling med tocilizumab^d bør overvejes For CRS med samtidig ICANS henvises til Tabel 4	Afbryd epcoritamab indtil bedring af CRS-hændelse
Grad 2 <ul style="list-style-type: none"> Feber (temperatur ≥ 38 °C) og <ul style="list-style-type: none"> Hypotension, som ikke kræver vasopressorer og/eller <ul style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> 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 4	Afbryd epcoritamab indtil bedring af CRS-hændelse

Grad ^a	Anbefalet behandling	Ændring af epcoritamab dosis
<p>Grad 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feber (temperatur ≥ 38 °C) <p>og</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension, som kræver en vasopressor med eller uden vasopressin <p>og/eller</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxi, som kræver ilt med højt flow^f med næsekateeter, ansigtsmaske, åndedrætsmaske uden genindånding eller venturimaske 	<p>Giv understøttende behandling såsom antipyretika og intravenøs hydrering</p> <p>Dexamethason^c bør administreres</p> <p>Anti-cytokin behandling med tocilizumab^d anbefales</p> <p>Hvis CRS er resistent over for dexamethason og tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der bør administreres alternative immunsuppressive midler^g og methylprednisolon 1.000 mg/dag intravenøst indtil klinisk bedring <p>For CRS med samtidig ICANS henvises til Tabel 4</p>	<p>Afbryd epcoritamab indtil bedring af CRS-hændelse</p> <p>I tilfælde af grad 3 CRS, der varer længere end 72 timer, bør epcoritamab seponeres</p> <p>Epcoritamab skal seponeres hvis der er mere end to separate hændelser af grad 3 CRS selvom hver hændelse blev til grad 2 indenfor 72 timer</p>
<p>Grad 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feber (temperatur ≥ 38 °C) <p>og</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension, som kræver ≥ 2 vasopressorer (uden vasopressin) <p>og/eller</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxi, som kræver overtryksventilation (f.eks. CPAP, BiPAP, intubation og mekanisk ventilation) 	<p>Giv understøttende behandling såsom antipyretika og intravenøs hydrering</p> <p>Dexamethason^c bør administreres</p> <p>Anti-cytokin behandling med, tocilizumab^d anbefales</p> <p>Hvis CRS er resistent over for dexamethason og tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der bør administreres alternative immunsuppressive midler^g og methylprednisolon 1.000 mg/dag intravenøst indtil klinisk bedring <p>For CRS med samtidig ICANS henvises til Tabel 4</p>	<p>Seponér epcoritamab permanent</p>
<p>^aCRS graderet i henhold til ASTCT-konsensuskriterier</p> <p>^bDexamethason bør administreres med 10-20 mg pr. dag (eller tilsvarende)</p> <p>^cDexamethason bør administreres med 10-20 mg intravenøst hver 6. time</p> <p>^dTocilizumab 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</p> <p>^eOxygen med lavt flow defineres som oxygen leveret med < 6 l/minut</p> <p>^fOxygen med højt flow defineres som oxygen leveret med ≥ 6 l/minut</p> <p>^gRiegler L et al. (2019)</p>		

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 4.

Tabel 4 Vejledning til gradering og administration af ICANS

Grad ^a	Anbefalet behandling	Ændring af Epcoritamab dosis
<p>Grad 1^b ICE-score^c 7-9^b eller reduceret bevidsthedsniveau^b: vågner spontant</p>	<p>Behandling med dexamethason^d</p> <p>Overvej ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) indtil bedring af ICANS</p> <p>Ingen samtidig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-cytokin behandling anbefales ikke <p>For ICANS med samtidig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandling med dexamethason^d • Vælg om muligt immunsuppressive alternativer^e til tocilizumab 	<p>Afbryd epcoritamab indtil bedring af hændelse</p>
<p>Grad 2^b ICE-score^c 3-6 eller reduceret bevidsthedsniveau^b: vågner ved tale</p>	<p>Behandling med dexamethason^f</p> <p>Overvej ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) indtil bedring af ICANS</p> <p>Ingen samtidig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-cytokin behandling anbefales ikke <p>For ICANS med samtidig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandling med dexamethason^d • Vælg om muligt immunsuppressive alternativer^e til tocilizumab 	<p>Afbryd epcoritamab indtil bedring af hændelse</p>
<p>Grad 3^b ICE-score^c 0-2 eller reduceret bevidsthedsniveau^b: vågner kun ved taktile stimulus, eller</p> <p>krampeanfald^b, enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ethvert klinisk anfald, fokalt eller generaliseret, som løser sig hurtigt, <p>eller</p> <ul style="list-style-type: none"> • ikke-konvulsive anfald på elektroencefalogram (EEG) som bedres ved intervention, eller • forhøjet intrakranielt tryk: fokalt/lokalt ødem^b på neuroradiologi^c 	<p>Behandling med dexamethason^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hvis ingen respons, initieres methylprednisolon 1.000 mg/dag <p>Overvej ikke-sederende lægemidler mod anfald (f.eks. levetiracetam) indtil bedring af ICANS</p> <p>Ingen samtidig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-cytokin behandling anbefales ikke <p>For ICANS med samtidig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandling med dexamethason <ul style="list-style-type: none"> ○ Hvis ingen respons, initieres methylprednisolon 1.000 mg/dag • Vælg om muligt immunsuppressive alternativer^e til tocilizumab 	<p>Seponér epcoritamab permanent</p>
<p>Grad 4^b ICE-score^c,^b 0</p> <p>eller reduceret bevidsthedsniveau^b enten:</p>	<p>Behandling med dexamethason^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hvis ingen respons, initieres methylprednisolon 1.000 mg/dag <p>Overvej ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) indtil bedring af ICANS</p>	<p>Seponér epcoritamab permanent</p>

Grad ^a	Anbefalet behandling	Ændring af Epcoritamab dosis
<ul style="list-style-type: none"> patienten kan ikke vækkes eller kræver kraftige eller gentagne taktile stimuli for at vågne, eller stupor eller koma, eller krampeanfald ^b , enten: <ul style="list-style-type: none"> livstruende længerevarende anfald (> 5 minutter), eller gentagne kliniske eller elektriske anfald uden mellemliggende tilbagevenden til <i>baseline</i>, eller motoriske fund ^b : <ul style="list-style-type: none"> dyb fokalt motorisk svækkelse såsom hemiparese eller paraparese, eller forhøjet intrakranielt tryk/cerebralt ødem ^b , med tegn/symptomer såsom: <ul style="list-style-type: none"> diffust cerebralt ødem på neuroradiologi, eller decerebrat eller dekorikat kropsholdning, eller <ul style="list-style-type: none"> kranienerve VI-parese, eller papilødem, eller Cushings triade 	Ingen samtidig CRS: <ul style="list-style-type: none"> Anti-cytokin behandling anbefales ikke For ICANS med samtidig CRS: <ul style="list-style-type: none"> Behandling med dexamethason <ul style="list-style-type: none"> Hvis ingen respons, initieres methylprednisolon 1.000 mg/dag Vælg om muligt immunsuppressive alternativer ^e til tocilizumab	
<p>^aICANS graderet i henhold til ASTCT ICANS-konsensusgradering</p> <p>^bICANS-graden bestemmes af den mest alvorlige hændelse (ICE-score, bevidsthedsniveau, krampeanfald, motoriske fund, forhøjet ICP/cerebralt ødem), som ikke kan tilskrives andre årsager</p> <p>^cHvis 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.</p> <p>^dDexamethason bør administreres med 10 mg intravenøst hver 12. time</p> <p>^eRiegler L et al. (2019)</p> <p>^fDexamethason 10-20 mg intravenøst hver 12. time</p> <p>^gDexamethason 10-20 mg intravenøst hver 6. time</p>		

Tabel 5 Anbefalet dosisændringer for andre bivirkninger

Bivirkninger ¹	Alvorlighed ¹	Handling
Infektioner (se pkt. 4.4)	Grad 1-4	<ul style="list-style-type: none"> Tilbagehold epcoritamab hos patienter med aktiv infektion, indtil infektionen forsvinder

Bivirkninger ¹	Alvorlighed ¹	Handling
		<ul style="list-style-type: none"> For grad 4, overvej permanent seponering af Tepkinly
Neutropeni eller febril neutropeni (se pkt. 4.8)	Absolut neutrophil mængdetal mindre end $0.5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Tilbagehold epcoritimab indtil absolut neutrophil mængdetal er $0.5 \times 10^9/l$ eller højere
Thrombocytopeni (se pkt 4.8)	Blodpladetal mindre end $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Tilbagehold epcoritimab indtil blodpladetal er $50 \times 10^9/l$ eller højere
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3 eller højere	<ul style="list-style-type: none"> Tilbagehold epcoritimab indtil toksiciteten forsvinder til grad 1 eller <i>baseline</i>
¹ Baseret på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 5.0.		

Manglende eller udskudt dosis

En ny startcyklus (identisk med cyklus 1 med 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).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering anses ikke for nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen studier af epcoritimab 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 epcoritimab 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. Patienterne 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. 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 3). 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).

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

ICANS, herunder en dødelig hændelse, 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. Patienterne 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. 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). 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).

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 betydnende 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.

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 behandlet med Tepkinly, og det er muligt at patienter med CD20-negativ DLBCL kan have mindre fordele sammenlignet med patienter med CD20-positiv DLBCL. De potentielle risici og fordele forbundet med behandling af patienter med CD20-negativ DLBCL med Tepkinly 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.

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 immunrespons, 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 mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af potentialet for ICANS bør patienter 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 med 167 patienter med recideret eller refraktær LBCL 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.

Medianvarigheden af eksponeringen for epcoritamab var 3,7 måneder (interval: 0 til 25 måneder).

De mest almindelige bivirkninger ($\geq 20\%$) var CRS, træthed, neutropeni, reaktioner på injektionsstedet, muskuloskeletale smerter, mavesmerter, pyreksi, kvalme og diarré.

Der opstod alvorlige bivirkninger hos 52 % af patienterne. Den mest almindelige alvorlige bivirkning (≥ 10 %) var cytokinfrigitivessyndrom (31 %). Syv patienter (4,2 %) oplevede en dødelig bivirkning lungebetændelse hos 3 (1,8 %) patienter, virusinfektion hos 3 (1,8 %) patienter og ICANS hos 1 (0,6 %) patient.

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

Der forekom dosisudskydelse på grund af bivirkninger hos 32 % af patienterne. De bivirkninger, der førte til dosisudskydelse (≥ 3 %), var virusinfektioner (9,6 %), CRS (7,2 %), neutropeni (4,8 %), pyreksi (3,0 %) og trombocytopeni (3,0 %).

Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkninger for epcoritamab fra kliniske studier (tabel 6) er opført efter MedDRA-systemorganklasse og baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) og meget sjælden ($< 1/10\ 000$). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

Tabel 6 Bivirkninger rapporteret hos patienter med recidiveret eller refraktær LBCL behandlet med epcoritamab i studiet GCT3013-01

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	Almindelig	Almindelig
Svampeinfektioner ^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	Meget almindelig
Trombocytopeni ^h	Meget almindelig	Almindelig
Lymfopeni ⁱ	Almindelig	Almindelig
Febril neutropeni	Almindelig	Almindelig
Immunsystemet		
Cytokinfrigitivessyndrom ^j	Meget almindelig	Almindelig
Metabolisme og ernæring		
Nedsat appetit	Meget almindelig	Ikke almindelig
Hypofosfatæmi	Almindelig	Almindelig
Hypokaliæmi	Almindelig	Ikke almindelig
Hypomagnesiæmi	Almindelig	
Tumorlysesyndrom ^k	Almindelig	Almindelig
Nervesystemet		
Hovedpine	Meget almindelig	Ikke almindelig
Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom ^j	Almindelig	
Hjerte		
Hjertearytmier ^l	Meget almindelig	Almindelig

Systemorganklasser/foretrukne udtryk eller bivirkning	Alle grader	Grad 3-4
Luftveje, thorax og mediastinum		
Pleuraeffusion	Almindelig	Almindelig
Mave-tarm-kanalen		
Mavesmerter ^m	Meget almindelig	Almindelig
Kvalme	Meget almindelig	Almindelig
Diarré	Meget almindelig	
Opkast	Meget almindelig	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv		
Udslæt ⁿ	Almindelig	
Kløe	Almindelig	
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Muskuloskeletalsmerter ^o	Meget almindelig	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Træthed ^p	Meget almindelig	Almindelig
Reaktioner på injektionsstedet ^q	Meget almindelig	
Pyreksi ^r	Meget almindelig	Ikke almindelig
Ødem ^s	Meget almindelig	Almindelig
Undersøgelser		
Forhøjet alanin-aminotransferase	Almindelig	Ikke 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

^aVirusinfektion omfatter asymptomatisk COVID-19, COVID-19, cytomegalovirusinfektion, cytomegalovirusinfektion reaktivering, viral gastroenteritis, herpes simplex, herpes zoster, og oral herpes

^bLungebetændelse omfatter COVID-19-lungebetændelse og lungebetændelse

^cØvre luftvejsinfektion omfatter laryngitis, faryngitis, respiratorisk syncytialvirusinfektion, rhinitis, rhinovirusinfektion og øvre luftvejsinfektion

^dSvampeinfektion omfatter candidainfektion, øsofageal candidiasis, and oral candidiasis

^eSepsis omfatter bakteræmi, sepsis, and septisk shock

^fNeutropeni omfatter neutropeni og nedsat neutrofil

^gAnæmi omfatter anæmi og nedsat serum ferritin

^hTrombocytopeni omfatter nedsat blodpladetal og trombocytopeni

ⁱLymfopeni omfatter nedsat lymfocytal og lymfopeni

^jCRS- og ICANS-bivirkninger blev graderet ud fra ASTCT's kriterier (American Society for Transplantation and Cellular Therapy)

^kTumorlysesyndrom blev bedømt ud fra Cairo-Bishop

^lHjertearytmier omfatter bradykardi, sinus bradykardi, sinus takykardi, supraventrikulær takykardi og takykardi

^mMavesmerter omfatter abdominalubehag, abdominalsmerter, smerter i nedre del af abdomen, smerter i øvre del af abdomen, og abdominalømhed

ⁿUdslæt omfatter udslæt, erytematøst udslæt, makulopapulært udslæt og pustulært udslæt

^oMuskuloskeletalsmerter omfatter rygsmerter, knoglesmerter, flankesmerter, muskuloskeletale brystmerter, myalgi, nakkesmerter, ikke-kardiale brystmerter, smerter i ekstremiteter og rygsmerter

^pTræthed omfatter asteni, træthed og letargi

^qReaktioner på injektionsstedet omfatter blå mærker på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, hypertrofi på injektionsstedet, inflammation på injektionsstedet, knude på injektionsstedet, smerter på

injektionsstedet, kløe på injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet og nældefeber på injektionsstedet.

*Pyreksi omfatter stigende kropstemperatur og pyreksi

*Ødem omfatter ansigtødem, generaliseret ødem, perifert ødem og perifer hævelse

*Nedsat natrium i blodet omfatter nedsat natrium i blodet og hyponatriæmi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cytokinfrigivelsessyndrom

CRS af enhver grad forekom hos 51 % (85/167) af patienterne behandlet med epcoritamab. Forekomsten af Grad 1 var 31 %, Grad 2 var 17 % og Grad 3 forekom hos 3,0 % af patienterne. Tilbagevendende CRS forekom hos 17 % af patienterne. CRS af enhver grad forekom hos 6,6 % af patienterne efter startdosis (cyklus 1, dag 1), 13 % efter mellemdosis (cyklus 1, dag 8), 44 % efter den første fulde dosis (cyklus 1, dag 15), 4,6 % efter den anden fulde dosis (cyklus 1, dag 22) og 2,8 % 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 11 dage). Mediantiden til indtræden efter den første fulde dosis var 20,2 timer (interval: 0,2 til 7 dage). CRS forsvandt hos 100 % af patienterne, og medianvarigheden af CRS-hændelser var 2 dage (interval 0,1 til 27 dage).

Hos de 85 patienter, der oplevede CRS, omfattede de mest almindelige tegn og symptomer på CRS pyreksi 99 %, hypotension 31 % og hypoxi 19 %. Øvrige tegn og symptomer på CRS hos mere end to patienter omfattede kulderystelser (11 %), takykardi (herunder sinus takykardi (9 %)), dyspnø (3,5 %) og hovedpine (3,5 %). Forbigående stigning i leverenzymmer (ALAT eller ASAT > 3xULN) forekom samtidigt med CRS hos 2,4 % af patienterne med CRS. Se pkt. 4.2 og 4.4 for overvågnings- og ledelsesvejledning.

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom

ICANS forekom hos 6,0 % af patienterne behandlet med epcoritamab, 4,2 % oplevede Grad 1, og 1,2 % oplevede Grad 2. En patient (0,6 %) oplevede en ICANS-hændelse Grad 5 (dødelig). Mediantiden til den første indtræden af ICANS fra starten af epcoritamab-behandlingen (cyklus 1, dag 1) var 16,5 dage (interval: 8 til 141 dage). ICANS forsvandt hos 90 % (9/10) af patienterne med understøttende behandling. Mediantiden til bedring af ICANS var 5 dage (interval: 1 til 9 dage). Hos de 10 patienter med ICANS forekom indtræden af ICANS før CRS hos 20 % af patienterne, samtidigt med CRS hos 40 %, efter indtræden af CRS hos 10 % og i fravær af CRS hos 30 %.

Alvorlige infektioner

Alvorlige infektioner af enhver grad forekom hos 25 % af patienterne 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 %), bakterieæmi (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.

Neutropeni

Neutropeni af enhver grad forekom hos 31 % af patienterne, herunder 23 % Grad 3-4-hændelser. Mediantiden til indtræden af den første hændelse med neutropeni/reduceret antal neutrofile var 65 dage (interval: 1 til 750 dage) med en medianvarighed på 15 dage (interval: 2 til 155 dage). Af de 51 patienter, som oplevede hændelser relateret til neutropeni/reduceret antal neutrofile, modtog 51 % G-CSF til behandling af hændelserne.

Tumorlysesyndrom

TLS forekom hos 1,8 % af patienterne. Hos én patient indtraf det på dag 14 med resolution på dag 17. Hos to yderligere patienter indtraf det på dag 8 og dag 33, og begge hændelser var aktive på dødstidspunktet. Dødsfaldene skyldtes sygdomsprogression.

Tumor-flare

Tumor-flare forekom hos 3,0 % af patienterne som alle var grad 2. Mediantiden til indtræden var 17 dage (interval 9 til 34 dage) og medianvarighed var 15,5 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 antineoplastiske midler, ATC-kode: endnu ikke tildelt

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 cytotoxicitet (ADCC), komplementafhængig cellulær cytotoxicitet (CDC) og antistofafhængig cellulær fagocytose (ADCP).

Farmakodynamisk virkning

Epcoritamab inducerer hurtig og vedvarende udtømning af cirkulerende B-celler (defineret som CD19 B-celletal < 10 celler/ μ l hos forsøgspersoner med påviselige B-celler ved behandlingsstart). Der var 21 % forsøgspersoner (n=33), der havde påviselige cirkulerende B-celler ved behandlingsinitiering. 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.

Efter subkutan administration af epcoritamab forekom der forbigående og beskedne stigninger i cirkulerende niveauer af udvalgte cytokiner (IFN- γ , TNF α , 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.

Immunogenicitet

Anti-produktantistoffer (ADA) blev almindeligvis påvist. I studierne GCT3013-01 og GCT3013-04 var forekomsten af behandlingsfremkaldt ADA ved det godkendte 48 mg doseringsregime i DLBCL-målpopulationen henholdsvis 2,9 % (2,9 % positive, 2,9 % ubestemmelige og 94,3% negative, N=140

evaluerbare patienter) og 2,6 % (2,6 % positive, 2,6 % ubestemmelige og 94,9 % negative, N= 39 evaluerbare patienter). 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

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, inklusive diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL). Studiet omfattede en dosisoptrappingsdel og en udvidelsesdel. Udvidelsesdelen af studiet omfattede en aggressiv non-Hodgkin-lymfom-kohorte (aNHL), en indolent NHL-kohorte (iNHL) og et mantelcellelymfom (MCL) kohorte. Den centrale aNHL-kohorte bestod af patienter med LBCL (N = 157), herunder patienter med DLBCL (N=139, hvoraf 12 patienter havde MYC, BCL2 og/eller BCL6-translokation, dvs. DH/TH), med høj grad t 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-celle neoplasie 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 lymfocytal $< 5 \times 10^9/l$, 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 allogene 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 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 7.

Tabel 7 Demografien og *baseline*-karakteristika af 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 (%)	

Karakteristika	(N=139)
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
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 <i>baseline</i> -tumorbvævsnit 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 10,7 måneder (interval: 0,3 til 17,9 måneder). Medianvarigheden af eksponeringen var 4,1 måneder (interval: 0 til 18 måneder).

Tabel 8 Effektræsultater 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)

Endemål IRC-vurdering	Epcoritamab (N=139)
DOCR ^b	
Median (95 % CI), måneder	NR (12,0, NR)
TTR, median (interval), måneder	1,4 (1; 8,4)
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).

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, efter den anbefalede s.c.-dosis af epcoritamab 48 mg, er det geometriske gennemsnit (% CV) C_{max} for epcoritamab 10,8 mcg/ml (41,7 %), og AUC_{0-7d} er 68,9 dage*mcg/ml (45,1 %) i slutningen af den ugentlige doseringsplan. C_{trough} i Uge 12 er 8,4 (53,3 %) mcg/ml.

Det geometriske gennemsnit (% CV) C_{max} for epcoritamab er 7,52 mcg/ml (41,1 %), og AUC_{0-14d} er 82,6 dage*mcg/ml (49,3 %) i slutningen af q2w-planen. C_{trough} for q2W-planen er 4,1 (73,9 %) mcg/ml.

Det geometriske gennemsnit (% CV) C_{max} for epcoritamab er 4,76 mcg/ml (51,6 %) og AUC_{0-28d} er 74,3 dage*mcg/ml (69,5 %) ved steady-state under q4w-planen. C_{trough} for q4W-planen er 1,2 (130 %) mcg/ml.

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 ($CL_{Cr} \geq 30$ ml/min. til $CL_{Cr} < 90$ ml/min.) og let nedsat leverfunktion (samlet bilirubin \leq ULN og AST $>$ ULN eller samlet bilirubin 1 til 1,5 gange ULN og enhver AST), efter at der er taget højde for forskelle i kropsvægt. Ingen patienter med alvorlig til slutstadiet af nyresygdom ($CL_{Cr} < 30$ ml/min.) eller alvorlig nedsat leverfunktion (samlet bilirubin $>$ 3 gange ULN og enhver AST) er blevet undersøgt. Der foreligger meget begrænsede data for moderat nedsat leverfunktion (samlet bilirubin $>$ 1,5 til 3 gange ULN og enhver AST, N=1). Farmakokinetikken for epcoritamab er derfor ukendt i disse populationer.

Som andre terapeutiske proteiner har kropsvægten (39 til 144 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 (AUC_{0-7d}), som modtog den anbefalede dosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumacetattrihydrat
Eddikesyre
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, 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 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 af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I-hætteglas med en bromobutylgummiprop beklædt med fluorpolymer på kontaktstedet og aluminiumsforsøgling med en lyseblåt flip-off-låg af plast, som indeholder 4 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 doseringskemaet i pkt. 4.2.

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.

Forberedelse af epcoritamab

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

Anvisninger i forberedelse af doserne på 0,16 mg og 0,8 mg epcoritamab

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

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 0,8 mg-mellemdosis – der skal foretages 1 fortynding

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.

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

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

▼ 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)-bispesifict 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. 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.

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 dosisskema

Tepkinly skal administreres i henhold til følgende doseringsskema i 28-dages cykler som er beskrevet i tabel 1.

Tabel 1 Doseringsskema

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)

Doseringsskema	Behandlingscyklus	Dage	Dosis af Epcoritamab (mg) ^a
		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

^a0,16 mg er en startdosis, 0,8 mg er en 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 2.

Tabel 2 Epcoritamab præmedicinering

Cyklus	Patient, som kræver præmedicinering	Præmedicinering	Administration
Cyklus 1	Alle patienter	Prednisolon (100 mg oralt eller intravenøst) eller dexamethason (15 mg oralt eller intravenøst) eller tilsvarende	<ul style="list-style-type: none"> • 30-120 minutter inden hver ugentlig administration af epcoritamab • Samt i tre efterfølgende dage efter hver ugentlig administration af epcoritamab i Cyklus 1
		<ul style="list-style-type: none"> • Diphenhydramin (50 mg oralt eller intravenøst) eller tilsvarende • Paracetamol (650 til 1.000 mg oralt) 	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisolon (100 mg oralt eller intravenøst) eller dexamethason (15 mg oralt eller intravenøst) eller tilsvarende 	<ul style="list-style-type: none"> • 30-120 minutter inden næste administration af epcoritamab efter en grad 2- eller 3^a CRS-hændelse • Og i de tre følgende dage efter næste administration af epcoritamab, indtil epcoritamab gives uden efterfølgende CRS af Grad 2 eller højere

^aBehandling af patienter med epcoritamab ophører permanent efter en grad 4-CRS-hændelse.

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 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). Patienten 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. 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).

Dosisændringer og håndtering af bivirkninger

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 3. Patienter, der oplever CRS, skal overvåges oftere under næste planlagte administration af epcoritamab.

Tabel 3 Vejledning til gradering og administration af CRS

Grad^a	Anbefalet behandling	Ændring af epcoritamab dosis
Grad 1 <ul style="list-style-type: none"> Feber (temperatur ≥ 38 °C) 	Giv understøttende behandling såsom antipyretika og intravenøs hydrering Dexamethason ^b kan initieres I tilfælde af høj alder, høj tumorbyrde, cirkulerende tumorceller og feber, der er resistent over for antipyretika <ul style="list-style-type: none"> Anti-cytokin behandling med tocilizumab^d bør overvejes For CRS med samtidig ICANS henvises til Tabel 4	Afbryd epcoritamab indtil bedring af CRS-hændelse
Grad 2 <ul style="list-style-type: none"> Feber (temperatur ≥ 38 °C) og <ul style="list-style-type: none"> Hypotension, som ikke kræver vasopressorer og/eller <ul style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> Der bør administreres alternative immunsuppressive midler^g og methylprednisolon 1.000 mg/dag intravenøst indtil klinisk bedring 	Afbryd epcoritamab indtil bedring af CRS-hændelse

Grad ^a	Anbefalet behandling	Ændring af epcoritamab dosis
	For CRS med samtidig ICANS henvises til Tabel 4	
<p>Grad 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feber (temperatur ≥ 38 °C) <p>og</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension, som kræver en vasopressor med eller uden vasopressin <p>og/eller</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxi, som kræver ilt med højt flow^f med næsekateter, ansigtsmaske, åndedrætsmaske uden genindånding eller venturimaske 	<p>Giv understøttende behandling såsom antipyretika og intravenøs hydrering</p> <p>Dexamethason^c bør administreres</p> <p>Anti-cytokinbehandling med tocilizumab^d anbefales</p> <p>Hvis CRS er resistent over for dexamethason og tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der bør administreres alternative immunsuppressive midler^g og methylprednisolon 1.000 mg/dag intravenøst indtil klinisk bedring <p>For CRS med samtidig ICANS henvises til Tabel 4</p>	<p>Afbryd epcoritamab indtil bedring af CRS-hændelse</p> <p>I tilfælde af grad 3 CRS, der varer længere end 72 timer, bør epcoritamab seponeres</p> <p>Epcoritamab skal seponeres hvis der er mere end to separate hændelser af grad 3 CRS selvom hver hændelse blev til grad 2 indenfor 72 timer</p>
<p>Grad 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feber (temperatur ≥ 38 °C) <p>og</p> <p>Hypotension, som kræver ≥ 2 vasopressorer (uden vasopressin)</p> <p>og/eller</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxi, som kræver overtryksventilation (f.eks. CPAP, BiPAP, intubation og mekanisk ventilation) 	<p>Giv understøttende behandling såsom antipyretika og intravenøs hydrering</p> <p>Dexamethason^c bør administreres:</p> <p>Anti-cytokin behandling med, tocilizumab^d anbefales</p> <p>Hvis CRS er resistent over for dexamethason og tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der bør administreres alternative immunsuppressive midler^g og methylprednisolon 1.000 mg/dag intravenøst indtil klinisk bedring <p>For CRS med samtidig ICANS henvises til Tabel 4</p>	<p>Seponér epcoritamab permanent</p>
<p>^aCRS graderet i henhold til ASTCT-konsensuskriterier</p> <p>^bDexamethason bør administreres med 10-20 mg pr. dag (eller tilsvarende)</p> <p>^cDexamethason bør administreres med 10-20 mg intravenøst hver 6. time</p> <p>^dTocilizumab 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</p> <p>^eOxygen med lavt flow defineres som oxygen leveret med < 6 l/minut</p> <p>^fOxygen med højt flow defineres som oxygen leveret med ≥ 6 l/minut</p> <p>^gRiegler L et al. (2019)</p>		

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

Overvåg patienter for tegn og symptomer på ICANS. Udeluk andre årsager af neurologiske symptomer. Ved mistanke om ICANS skal der administreres i henhold til anbefalingerne i Tabel 4.

Tabel 4 Vejledning til gradering og administration af ICANS

Grad^a	Anbefalet behandling	Ændring af epcoritamab dosis
<p>Grad 1^b ICE-score^c 7-9^b eller reduceret bevidsthedsniveau^b: vågner spontant</p>	<p>Behandling med dexamethason^d</p> <p>Overvej ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) indtil bedring af ICANS</p> <p>Ingen samtidig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-cytokin-behandling anbefales ikke <p>For ICANS med samtidig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandling med dexamethason^d • Vælg om muligt immunsuppressive alternativer^e til tocilizumab 	<p>Afbryd epcoritamab indtil bedring af hændelse</p>
<p>Grad 2^b ICE-score^c 3-6 eller, reduceret bevidsthedsniveau^b: vågner ved tale</p>	<p>Behandling med dexamethason^f</p> <p>Overvej ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) indtil bedring af ICANS</p> <p>Ingen samtidig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-cytokin behandling anbefales ikke <p>For ICANS med samtidig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandling med dexamethason^d • Vælg om muligt immunsuppressive alternativer^e til tocilizumab 	<p>Afbryd epcoritamab indtil bedring af hændelse</p>
<p>Grad 3^b ICE-score^c 0-2 eller reduceret bevidsthedsniveau^b: vågner kun ved taktil stimulus, eller</p> <p>krampeanfald^b, enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ethvert klinisk anfald, fokalt eller generaliseret, som løser sig hurtigt, eller 	<p>Behandling med dexamethason^g:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hvis ingen respons, initieres methylprednisolon 1.000 mg/dag <p>Overvej ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) indtil bedring af ICANS</p> <p>Ingen samtidig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-cytokin behandling anbefales ikke <p>For ICANS med samtidig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandling med dexamethason <ul style="list-style-type: none"> ○ Hvis ingen respons, initieres methylprednisolon 1.000 mg/dag • Vælg om muligt immunsuppressive alternativer^e til tocilizumab 	<p>Seponér epcoritamab permanent</p>

Grad ^a	Anbefalet behandling	Ændring af epcoritamab dosis
<ul style="list-style-type: none"> ikke-konvulsive anfald på elektroencefalogram (EEG) som løses ved intervention, eller forhøjet intrakranielt tryk: fokalt/lokalt ødem^b på neuroradiologi^c 		
<p>Grad 4^b ICE-score^{c, b} 0</p> <p>eller nedsat bevidsthedsniveau^b enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> patienten kan ikke vækkes eller kræver kraftige eller gentagne taktile stimuli for at vågne, eller stupor eller koma, eller <p>krampeanfald^b, enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> livstruende længerevarende anfald (> 5 minutter), eller gentagne kliniske eller elektriske anfald uden mellemliggende tilbagevenden til baseline, eller <p>motoriske fund^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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, 	<p>Behandling med dexamethason^g</p> <ul style="list-style-type: none"> Hvis ingen respons, initieres methylprednisolon 1.000 mg/dag <p>Overvej ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) indtil bedring af ICANS</p> <p>Ingen samtidig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anti-cytokin behandling anbefales ikke <p>For ICANS med samtidig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Behandling med dexamethason <ul style="list-style-type: none"> Hvis ingen respons, initieres methylprednisolon 1.000 mg/dag Vælg om muligt immunsuppressive alternativer^e til tocilizumab 	<p>Seponér epcoritamab permanent</p>

Grad ^a	Anbefalet behandling	Ændring af epcoritamab dosis
eller <ul style="list-style-type: none"> • 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 5 Anbefalet dosisændringer for andre bivirkninger

Bivirkninger ¹	Alvorlighed ¹	Handling
Infektioner (se pkt. 4.4)	Grad 1-4	<ul style="list-style-type: none"> • Tilbagehold epcoritamab hos patienter med aktiv infektion, indtil infektionen forsvinder • For grad 4, overvej permanent seponering af Tepkinly
Neutropeni eller febril neutropeni (se pkt. 4.8)	Absolut neutrophil mængdetal mindre end $0.5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Tilbagehold epcoritamab indtil absolut neutrophil mængdetal er $0.5 \times 10^9/l$ eller højere
Trombocytopeni (se pkt 4.8)	Blodpladetal mindre end $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Tilbagehold epcoritamab indtil blodpladetal er $50 \times 10^9/l$ eller højere
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3 eller højere	<ul style="list-style-type: none"> • 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

En ny startcyklus (identisk med cyklus 1 med 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).

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. Patienterne 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. 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 3). 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).

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

ICANS, herunder en dødelig hændelse, 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. Patienterne 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. 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). 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).

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.

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 behandlet med Tepkinly og det er muligt at patienter med CD20-negativ DLBCL, kan have mindre fordele sammenlignet med patienter med CD20-positiv DLBCL. De potentielle risici og fordele forbundet med behandling af patienter CD20-negativ DLBCL med Tepkinly 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.

Hjælpstof(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.

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 reproduktionspotentialer 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 mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af potentialet for ICANS bør patienter 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 med 167 patienter med recidiveret eller refraktær LBCL 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.

Medianvarigheden af eksponeringen for epcoritamab var 3,7 måneder (interval: 0 til 25 måneder).

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

Der opstod alvorlige bivirkninger hos 52 % af patienterne. Den mest almindelige alvorlige bivirkning (≥ 10 %) var cytokinfrigivelsessyndrom (31 %). Syv patienter (4,2 %) oplevede en dødelig bivirkning (lungebetændelse hos 3 (1,8 %) patienter), virusinfektion hos 3 (1,8 %) patienter og ICANS hos 1 (0,6 %) patient).

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

Der forekom dosisudskydelse på grund af bivirkninger hos 32 % af patienterne. De bivirkninger, der førte til dosisudskydelser (≥ 3 %), var virusinfektion (9,6 %), CRS (7,2 %), neutropeni (4,8 %), pyreksi (3,0 %) og trombocytopeni (3,0 %).

Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkninger for epcoritamab fra kliniske studier (Tabel 6) er opført efter MedDRA-systemorganklasse og baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) og meget sjælden ($< 1/10\ 000$). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

Tabel 6 Bivirkninger rapporteret hos patienter med recidiveret eller refraktær LBCL behandlet med epcoritamab i studiet GCT3013-01

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	Almindelig	Almindelig
Svampeinfektioner ^d	Almindelig	
Sepsis ^e	Almindelig	Almindelig
Cellulitis	Almindelig	Almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)		
Tumor-flare	Almindelig	
Blod og lymfesystem		
Neutropeni ^f	Meget almindelig	Meget almindelig
Anæmi ^g	Meget almindelig	Meget almindelig
Trombocytopeni ^h	Meget almindelig	Almindelig
Lymfopeni ⁱ	Almindelig	Almindelig
Febril neutropeni	Almindelig	Almindelig
Immunsystemet		
Cytokinfrigivelsessyndrom ⁱ	Meget almindelig	Almindelig
Metabolisme og ernæring		
Nedsat appetit	Meget almindelig	Ikke almindelig
Hypofosfatæmi	Almindelig	Almindelig
Hypokaliæmi	Almindelig	Ikke almindelig
Hypomagnesiæmi	Almindelig	
Tumorlysesyndrom ^k	Almindelig	Almindelig
Nervesystemet		
Hovedpine	Meget almindelig	Ikke almindelig
Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom ^j	Almindelig	
Hjerte		
Hjertearytmier ^l	Meget almindelig	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum		
Pleuraeffusion	Almindelig	Almindelig
Mave-tarm-kanalen		
Mavesmerter ^m	Meget almindelig	Almindelig
Kvalme	Meget almindelig	Almindelig
Diarré	Meget almindelig	
Opkast	Meget almindelig	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv		
Udslæt ⁿ	Almindelig	
Kløe	Almindelig	
Knogler, led, muskler og bindevæv		

Muskuloskeletalsmerter ^o	Meget almindelig	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Træthed ^p	Meget almindelig	Almindelig
Reaktioner på injektionsstedet ^q	Meget almindelig	
Pyreksi ^r	Meget almindelig	Ikke almindelig
Ødem ^s	Meget almindelig	Almindelig
Undersøgelser		
Forhøjet alanin-aminotransferase	Almindelig	Ikke almindelig
Forhøjet aspartat-aminotransferase	Almindelig	Almindelig
Forhøjet blodkreatinin	Almindelig	
Nedsat natrium i blodet	Almindelig	Ikke almindelig
Forhøjet alkalisk-fosfatase	Almindelig	

Bivirkningerne blev graderet ved hjælp af NCI CTCAE, version 5.0

^aVirusinfektion omfatter asymptomatisk COVID-19, COVID-19, cytomegalovirusinfektion, cytomegalovirusinfektion reaktivering, viral gastroenteritis, herpes simplex, herpes zoster, og oral herpes

^bLungebetændelse omfatter COVID-19-lungebetændelse og lungebetændelse

^cØvre luftvejsinfektion omfatter laryngitis, faryngitis, respiratorisk syncytialvirusinfektion, rhinitis, rhinovirusinfektion og øvre luftvejsinfektion

^dSvampeinfektion omfatter candidainfektion, øsofageal candidiasis, and oral candidiasis

^eSepsis omfatter bakteræmi, sepsis, and septisk shock

^fNeutropeni omfatter neutropeni og nedsat neutrofil

^gAnæmi omfatter anæmi og nedsat serum ferritin

^hTrombocytopeni omfatter nedsat blodpladetal og trombocytopeni

ⁱLymfopeni omfatter nedsat lymfocytal og lymfopeni

^jCRS- og ICANS-bivirkninger blev graderet ud fra ASTCT's kriterier (American Society for Transplantation and Cellular Therapy)

^kTumorlysesyndrom blev bedømt ud fra Cairo-Bishop

^lHjertearytmier omfatter bradykardi, sinus bradykardi, sinus takykardi, supraventrikulær takykardi og takykardi

^mMavesmerter omfatter abdominalubehag, abdominalsmerter, smerter i nedre del af abdomen, smerter i øvre del af abdomen, og abdominalømhed

ⁿUdslæt omfatter udslæt, erytematøst udslæt, makulopapulært udslæt og pustulært udslæt

^oMuskuloskeletalsmerter omfatter rygsmerter, knoglesmerter, flankesmerter, muskuloskeletale brystmerter, myalgi, nakkesmerter, ikke-kardiale brystmerter, smerter i ekstremiteter og rygsmerter

^pTræthed omfatter asteni, træthed og letargi

^qReaktioner på injektionsstedet omfatter blå mærker på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, hypertrofi på injektionsstedet, inflammation på injektionsstedet, knude på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, kløe på injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet og nældefeber på injektionsstedet.

^rPyreksi omfatter stigende kropstemperatur og pyreksi

^sØdem omfatter ansigtsødem, generaliseret ødem, perifert ødem og perifer hævelse

^tNedsat natrium i blodet omfatter nedsat natrium i blodet og hyponatriæmi

Beskrivelse af valgte bivirkninger

Cytokinfrigivelsessyndrom

CRS af enhver grad forekom hos 51 % (85/167) af patienterne behandlet med epcoritamab. Forekomsten af Grad 1 var 31 %, Grad 2 var 17 % og Grad 3 forekom hos 3,0 % af patienterne. Tilbagevendende CRS forekom hos 17 % af patienterne. CRS af enhver grad forekom hos 6,6 % af patienterne efter startdosis (cyklus 1, dag 1), 13 % efter mellemdosis (cyklus 1, dag 8), 44 % efter den første fulde dosis (cyklus 1, dag 15), 4,6 % efter den anden fulde dosis (cyklus 1, dag 22) og 2,8 % 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 11 dage). Mediantiden til indtræden efter den første fulde dosis var 20,2 timer (interval: 0,2 til 7 dage). CRS forsvandt hos 100 % af patienterne, og medianvarigheden af CRS-hændelser var 2 dage (interval 0,1 til 27 dage).

Hos de 85 patienter, der oplevede CRS, omfattede de mest almindelige tegn og symptomer på CRS pyreksi 99 %, hypotension 31 % og hypoxi 19 %. Øvrige tegn og symptomer på CRS hos mere end to patienter omfattede kulderystelser (11 %), takykardi (herunder sinus takykardi (9 %)), dyspnø (3,5 %) og hovedpine (3,5 %). Forbigående stigning i leverenzymen (ALAT eller ASAT > 3xULN) forekom samtidigt med CRS hos 2,4 % af patienterne med CRS. Se pkt. 4.2 og 4.4 for overvågnings- og ledelsesvejledning.

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom

ICANS forekom hos 6,0 % af patienterne behandlet med epcoritamab, 4,2 % oplevede Grad 1, og 1,2 % oplevede Grad 2. En patient (0,6 %) 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 16,5 dage (interval: 8 til 141 dage). ICANS forsvandt hos 90 % (9/10) af patienterne med understøttende behandling. Mediantiden til bedring af ICANS var 5 dage (interval: 1 til 9 dage). Hos de 10 patienter med ICANS forekom indtræden af ICANS før CRS hos 20 % af patienterne, samtidigt med CRS hos 40 %, efter indtræden af CRS hos 10 % og i fravær af CRS hos 30 %.

Alvorlige infektioner

Alvorlige infektioner af enhver grad forekom hos 25 % af patienterne 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 %), bakteræmi (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.

Neutropeni

Neutropeni af enhver grad forekom hos 31 % af patienterne, herunder 23 % Grad 3-4-hændelser. Mediantiden til indtræden af den første hændelse med neutropeni/reduceret antal neutrofile var 65 dage (interval: 1 til 750 dage) med en medianvarighed på 15 dage (interval: 2 til 155 dage). Af de 51 patienter, som oplevede hændelser relateret til neutropeni/reduceret antal neutrofile, modtog 51 % G-CSF til behandling af hændelserne.

Tumorlysesyndrom

TLS forekom hos 1,8 % af patienterne. Hos én patient indtraf det på dag 14 med resolution på dag 17. Hos to yderligere patienter indtraf det på dag 8 og dag 33, og begge hændelser var aktive på dødstidspunktet. Dødsfaldene skyldtes sygdomsprogression.

Tumor-flare

Tumor-flare forekom hos 3,0 % af patienterne som alle var grad 2. Mediantiden til indtræden var 17 dage (interval 9 til 34 dage) og medianvarighed var 15,5 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 antineoplastiske midler, ATC-kode: endnu ikke tildelt

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 cytotoxicitet (ADCC), komplementafhængig cellulær cytotoxicitet (CDC) og antistofafhængig cellulær fagocytose (ADCP).

Farmakodynamisk virkning

Epcoritamab inducerede hurtig og vedvarende udtømmning af cirkulerende B-celler (defineret som CD19 B-celletal < 10 celler/ μ l hos forsøgspersoner med påviselige B-celler ved behandlingsstart). Der var 21 % forsøgspersoner (n=33), 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.

Efter subkutan administration af epcoritamab forekom der forbigående og beskedne stigninger i cirkulerende niveauer af udvalgte cytokiner (IFN- γ , TNF α , 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.

Immunogenicitet

Anti-produktantistoffer (ADA) blev almindeligvis påvist. I studierne GCT3013-01 og GCT3013-04 var forekomsten af behandlingsfremkaldt ADA ved det godkendte 48 mg doseringsregime i DLBCL-målpopulationen henholdsvis 2,9 % (2,9 % positive, 2,9 % ubestemmelige og 94,3% negative, N=140 evaluerbare patienter) og 2,6 % (2,6 % positive, 2,6 % ubestemmelige og 94,9 % negative, N= 39 evaluerbare patienter). 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

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 dosisoptrappingsdel og en udvidelsesdel. Udvidelsesdelen af studiet omfattede en aggressiv non-Hodgkin-lymfom-kohorte (aNHL), en indolent NHL-kohorte (iNHL) og et mantelcellelymfom (MCL) kohorte. Den centrale aNHL-kohorte bestod af patienter med LBCL (N = 157), herunder patienter med DLBCL (N=139, hvoraf 12 patienter havde MYC, BCL2 og/eller BCL6-translokation , dvs. DH/TH), med høj grad ~~High Grade~~ 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-celle neoplasie 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 lymfocytal $5 \times 10^9/l$ 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 allogene 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 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 7.

Tabel 7 Demografien og *baseline*-karakteristika af 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 (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)

Karakteristika	(N=139)
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 <i>baseline</i> -tumorbævsnit fra 88 DLBCL-patienter.	

Det primære effekt-endermål var samlet responsrate (ORR) bestemt efter Lugano-kriterierne (2014) som vurderes af IRC (Independent Review Committee). Medianopfølgningstiden var 10,7 måneder (interval: 0,3 til 17,9 måneder). Medianvarigheden af eksponeringen var 4,1 måneder (interval: 0 til 18 måneder).

Tabel 8 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 revisionskomité, ORR = samlet responsrate, PR = delvist respons, TTR = tid til respons	

Endemål IRC-vurdering	Epcoritamab (N=139)
^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).

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, efter den anbefalede s.c.-dosis af epcoritamab 48 mg, er det geometriske gennemsnit (% CV) C_{max} for epcoritamab 10,8 mcg/ml (41,7 %), og AUC_{0-7d} er 68,9 dage*mcg/ml (45,1 %) i slutningen af den ugentlige doseringsplan. C_{trough} i Uge 12 er 8,4 (53,3 %) mcg/ml.

Det geometriske gennemsnit (% CV) C_{max} for epcoritamab er 7,52 mcg/ml (41,1 %), og AUC_{0-14d} er 82,6 dage*mcg/ml (49,3 %) i slutningen af q2w-planen. C_{trough} for q2W-planen er 4,1 (73,9 %) mcg/ml.

Det geometriske gennemsnit (% CV) C_{max} for epcoritamab er 4,76 mcg/ml (51,6 %) og AUC_{0-28d} er 74,3 dage*mcg/ml (69,5 %) ved steady-state under q4w-planen. C_{trough} for q4W-planen er 1,2 (130 %) mcg/ml.

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 ($CL_{Cr} \geq 30$ ml/min. til $CL_{Cr} < 90$ ml/min.) og let nedsat leverfunktion (samlet bilirubin \leq 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 ($CL_{Cr} < 30$ 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 AST, N=1). Farmakokinetikken for epcoritamab er derfor ukendt i disse populationer.

Som andre terapeutiske proteiner har kropsvægten (39 til 144 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 (AUC_{0-7d}), som modtog den anbefalede dosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumacetattrihydrat
Eddikesyre
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, 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 rekonstitution/anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I-hætteglas med en bromobutylgummiprop beklædt med fluorpolymer på kontaktstedet og aluminiumsforsøgling med et orange flip-off-låg 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 doseringskemaet 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

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter markedsføringstilladelsen**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indenfor den angivne tidsramme gennemføre nedenstående foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
PAES: Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal levere den opdaterede CRS for eskaleringsdelen af studie GCT-3013-01	22. december 2023

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: 4. kvartal 2024 Endelig CSR - tidsfrist: 1. kvartal 2029	4. kvartal /2024 1. kvartal 2029
For at bekræfte epcoritamabs sikkerhed og virkning til behandling af recidiverende eller refraktær DLBCL efter to eller flere systemiske	3. kvartal 2026

Beskrivelse	Tidsfrist
behandlingslinjer skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende den endelige CSR for den centrale aNHL-kohorte fra studie GCT3013-01.	

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tepkinly 4 mg/0,8 ml koncentrat til 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)

Koncentrat til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse

Kun til engangsbrug.

Fortyndes før brug.

Læs indlægssedlen inden brug.

[Åbn her](#)

Find mere information og vejledning 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

HÆTTEGLASLABEL

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tepkinly 4 mg/0,8 ml koncentrat, sterilt
epcoritamab
s.c. efter fortynding

2. ADMINISTRATION

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

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 og vejledning 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 KLASSEFIKATION 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

HÆTTEGLASLABEL

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 koncentrat til 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-celle lymfom (DLBCL), 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 (lymfoceller). 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 med lægemidler, der stimulerer T-celler.
– Før hver injektion under huden kan du få lægemidler, som hjælper med at reducere mulige virkninger af cytokinfrigivelsessyndrom.
- **ICANS (immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom)** – Symptomerne kan omfatte besvær med at bruge sproget (herunder at tale, forstå, skrive og læse), døsigthed, forvirring/desorientering, muskelsvaghed, krampeanfald, hævelse i en del af hjernen og hukommelsestab.
- **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”.
- **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.

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.

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 prednisolon eller tilsvarende
- Et antihistamin – såsom diphenhydramin
- Paracetamol

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.

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
 - døsigthed
 - 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)
- nedsat appetit
- uregelmæssig hjerterytme
- smerter i knogler, led, ledbånd og muskler
- smerter i maveområdet
- hovedpine
- kvalme
- diarré
- opkastning
- 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)

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)
- infektion i de øvre luftveje (luftvejsinfektion)
- ømme hævede lymfekirtler, brystmerter, 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)
- fald i en type hvide blodlegemer kaldet lymfocytter, som kan påvirke kroppens evne til at bekæmpe infektion (lymfopeni)
- en hurtig nedbrydning af tumorceller, der resulterer i kemiske ændringer i blodet og beskadigelse af organer, herunder nyrer, hjerte og lever (tumorlysesyndrom)
- ekstra væske omkring lungerne, der kan gøre det svært at trække vejret (pleural effusion)
- udslæt
- 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 koncentreret opløsning og skal fortyndes inden brug.
- 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 fortyndingsopløsningen 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: natriumacetat trihydrat, eddikesyre, sorbitol (E420), polysorbitat 80, vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "Tepkinly indeholder natrium" og "Tepkinly indeholder sorbitol").

Udseende og pakningsstørrelser

Tepkinly er et koncentrat til 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

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 hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom (Northern Ireland)
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

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 Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Du kan også finde detaljerede og opdaterede oplysninger om dette lægemiddel ved at scanne den QR-kode, der er angivet nedenfor eller på den ydre æske, ved brug af en smartphone. Disse oplysninger er også tilgængelige 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 Lægemiddelagents 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 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. 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 0,16 mg startdosis – der skal foretages 2 fortyndinger

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 0,8 mg-mellemdosis – der skal foretages 1 fortynding

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.

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-celle lymfom (DLBCL), 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 (lymfoceller). 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 med lægemidler, der stimulerer T-celler.
– Før hver injektion under huden kan du få medicin, som hjælper med at reducere mulige virkninger af cytokinfrigivelsessyndrom.
- **ICANS (immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom)** – Symptomerne kan omfatte besvær med at bruge sproget (herunder at tale, forstå, skrive og læse), dødsghed, forvirring/desorientering, muskelsvaghed, krampeanfald, hævelse i en del af hjernen og hukommelsestab.
- **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".
- **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.

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.

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 prednisolon eller tilsvarende
- Et antihistamin – såsom diphenhydramin
- Paracetamol

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.

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
 - døsigthed
 - 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)
- nedsat appetit
- uregelmæssig hjerterytme
- smerter i knogler, led, ledbånd og muskler
- smerter i maveområdet
- hovedpine
- kvalme
- diarré
- opkastning
- 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)

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)
- infektion i de øvre luftveje (luftvejsinfektion)
- ømme hævede lymfekirtler, brystmerter, 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)
- fald i en type af hvide blodlegemer kaldet lymfocytter, som kan påvirke kroppens evne til at bekæmpe infektion (lymfopeni)
- en hurtig nedbrydning af tumorceller, der resulterer i kemiske ændringer i blodet og beskadigelse af organer, herunder nyrer, hjerte og lever (tumorlysesyndrom)
- ekstra væske omkring lungerne, der kan gøre det svært at trække vejret (pleural effusion)
- udslæt
- 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), polysorbitat 80, vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "Tepkinly indeholder natrium" og "Tepkinly indeholder sorbitol").

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

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 hf.
Tel: +354 535 7000

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 22983201

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

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 Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Du kan også finde detaljerede og opdaterede oplysninger om dette lægemiddel ved at scanne den QR-kode, der er angivet nedenfor eller på den ydre æske, ved brug af en smartphone. Disse oplysninger er også tilgængelige 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 Lægemiddelagents 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 <ol style="list-style-type: none"> 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.