ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tepkinly 4 mg/0,8 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 0,8-ml-Durchstechflasche enthält 4 mg Epcoritamab in einer Konzentration von 5 mg/ml.

Jede Durchstechflasche enthält ein Überfüllungsvolumen, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.

Epcoritamab ist ein humanisierter bispezifischer Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper gegen CD3- und CD20-Antigene, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Tepkinly-Durchstechflasche enthält 21,9 mg Sorbitol und 0,42 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Farblose bis leicht gelbliche Lösung, pH 5,5 und Osmolalität von etwa 211 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom (FL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Tepkinly darf nur unter Aufsicht eines in der Krebstherapie erfahrenen Arztes angewendet werden. Es sollte mindestens 1 Dosis Tocilizumab zur Behandlung bei Auftreten eines CRS verfügbar sein, bevor Epcoritamab in Zyklus 1 gegeben wird. Eine zusätzliche Dosis Tocilizumab sollte innerhalb von 8 Stunden nach Gabe der ersten Tocilizumab-Dosis verfügbar sein.

Dosierung

Empfohlene Prämedikation und Dosierungsschema

Tepkinly ist entsprechend folgendem Aufdosierungsschema in 28-tägigen Zyklen zu verabreichen. Hierbei wird in Tabelle 1 das Schema für Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom und in Tabelle 2 das Schema für Patienten mit follikulärem Lymphom beschrieben.

Tabelle 1 Zweistufiges Aufdosierungsschema von Tepkinly für Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom

Dosierungsschema	Behandlungszyklus	Tage	Epcoritamab-Dosis (mg)[a]
Wöchentlich	Zyklus 1	1	0,16 mg (Step-up-Dosis 1)
		8	0,8 mg (Step-up-Dosis 2)
		15	48 mg (erste volle Dosis)
		22	48 mg
Wöchentlich	Zyklus 2–3	1, 8, 15, 22	48 mg
Alle 2 Wochen	Zyklus 4–9	1, 15	48 mg
Alle 4 Wochen	Zyklus 10 und folgende	1	48 mg
[a] 0,16 mg ist eine Initialdosis, 0,8 mg eine Zwischendosis und 48 mg eine volle Dosis.			

Tabelle 2 Dreistufiges Aufdosierungsschema von Tepkinly für Patienten mit follikulärem Lymphom

Dosierungsschema	Behandlungszyklus	Tage	Epcoritamab-Dosis (mg)[a]
Wöchentlich	Zyklus 1	1	0,16 mg (Step-up-Dosis 1)
		8	0,8 mg (Step-up-Dosis 2)
		15	3 mg (Step-up-Dosis 3)
		22	48 mg (erste volle Dosis)
Wöchentlich	Zyklus 2–3	1, 8, 15, 22	48 mg
Alle 2 Wochen	Zyklus 4–9	1, 15	48 mg
Alle 4 Wochen	Zyklus 10 und folgende	1	48 mg
[a] 0,16 mg ist eine Initialdosis, 0,8 mg eine Zwischendosis, 3 mg eine zweite Zwischendosis und 48 mg eine volle Dosis.			

Tepkinly sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet werden.

Einzelheiten zur empfohlenen Vormedikation bei Zytokinfreisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome*, CRS) sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 3 Epcoritamab-Vormedikation

Zyklus	Vormedikation erforderlich	Vormedikation	Verabreichung
Zyklus 1	alle Patienten	Dexamethason[b] (15 mg oral oder intravenös) oder Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent	• 30–120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab • und an drei aufeinander folgenden Tagen nach jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab in Zyklus 1

		• Diphenhydramin (50 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent • Paracetamol (650 bis 1 000 mg oral)	• 30–120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab
Zyklus 2 und danach	Patienten, bei denen unter der vorherigen Dosis ein CRS des Grads 2 oder 3[a] aufgetreten ist	Dexamethason[b] (15 mg oral oder intravenös) oder Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent	• 30–120 Minuten vor der nächsten Anwendung von Epcoritamab nach einem CRS-Ereignis des Grads 2 oder 3[a] • und an drei aufeinander folgenden Tagen nach der nächsten Anwendung von Epcoritamab, bis nach Anwendung von Epcoritamab kein CRS jeglichen Grades auftritt
[a] Die Behandlung mit Epcoritamab wird nach einem CRS-Ereignis des Grads 4 dauerhaft abgebrochen. [b] Basierend auf der Optimierungsstudie GCT3013-01 ist Dexamethason das bevorzugte Corticosteroid zur CRS-Prophylaxe.			

Eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) und Herpes-Virus-Infektionen wird insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Steroiden dringend empfohlen.

Tepkinly sollte nur bei ausreichend hydrierten Patienten angewendet werden.

<u>Es wird dringend empfohlen, dass alle Patienten während Zyklus 1 die folgenden Empfehlungen zur Flüssigkeitsaufnahme einhalten, sofern dies nicht medizinisch kontraindiziert ist:</u>

- Aufnahme von 2 bis 3 l Flüssigkeit innerhalb 24 Stunden vor jeder Anwendung von Epcoritamab
- Absetzen blutdrucksenkender Medikamente für 24 Stunden vor jeder Anwendung von Epcoritamab
- Gabe von 500 ml isotonischer intravenöser (IV) Flüssigkeit am Tag der Anwendung von Epcoritamab vor der Verabreichung; UND
- Aufnahme von 2 bis 3 l Flüssigkeit innerhalb 24 Stunden nach jeder Verabreichung von Epcoritamab.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines klinischen Tumorlysesyndroms (*clinical tumour lysis syndrome*, CTLS) wird eine Flüssigkeitszufuhr sowie eine vorbeugende Behandlung mit einem Harnsäure senkenden Mittel empfohlen.

Die Patienten sind nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder eines immunzellassoziierten Neurotoxizitätssyndroms (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) zu überwachen und gemäß den aktuellen Leitlinien zu behandeln. Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome eines CRS und ICANS aufzuklären und anzuweisen, unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS und ICANS auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit DLBCL sind nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufzunehmen, um sie auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder ICANS zu überwachen.

<u>Dosisanpassungen und Behandlung von Nebenwirkungen</u>

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)
Bei Patienten, die mit Epcoritamab behandelt werden, kann sich ein CRS entwickeln.
Andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie sind abzuklären und entsprechend zu behandeln.
Bei Verdacht auf ein CRS sind die Empfehlungen in Tabelle 4 einzuhalten. Patienten, bei denen ein CRS auftritt, sollten während der nächsten geplanten Epcoritamab-Verabreichung häufiger überwacht werden.

Tabelle 4 Leitlinie für die CRS-Einstufung und -Behandlung

Grad[a]	**Empfohlene Therapie**	**Dosisanpassung von Epcoritamab**
Grad 1 • Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C)	Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason[b] kann angewendet werden Bei fortgeschrittenem Alter, hoher Tumorlast, zirkulierenden Tumorzellen, Antipyretika-refraktärem Fieber: • eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab[d] sollte erwogen werden Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe **Tabelle 5**	Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen
Grad 2 • Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C) und • Hypotonie, die keine Vasopressoren erfordert und/oder • Hypoxie, die eine Sauerstoffgabe mit geringer Durchflussrate[e] mittels Nasenkanüle oder Blow-by erfordert	Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason[b] sollte erwogen werden Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab[d] wird empfohlen Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist: • alternative Immunsuppressiva[g] und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe **Tabelle 5**	Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen
Grad 3 • Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C)	Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr	Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen Falls ein CRS von Grad 3 länger als 72 Stunden

Grad[a]	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
und • Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert und/oder • Hypoxie, die eine Sauerstoffgabe mit hoher Durchflussrate[f] mittels Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Non-Rebreather-Maske oder Venturi-Maske erfordert	Dexamethason[c] sollte angewendet werden Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab[d] wird empfohlen Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist: • alternative Immunsuppressiva[g] und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe **Tabelle 5**	andauert, sollte Epcoritamab abgesetzt werden. Bei mehr als 2 Einzelereignissen mit einem CRS von Grad 3, auch falls jedes Ereignis innerhalb von 72 Stunden auf Grad 2 zurückging, sollte Epcoritamab abgesetzt werden.
Grad 4 • Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C) und • Hypotonie, die ≥ 2 Vasopressoren erfordert (ausgenommen Vasopressin) und/oder • Hypoxie, die eine Überdruckbeatmung erfordert (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung)	Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason[c] sollte angewendet werden Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab[d] wird empfohlen Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist: • alternative Immunsuppressiva[g] und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe **Tabelle 5**	Epcoritamab dauerhaft absetzen

[a] CRS-Einstufung gemäß ASTCT-Konsensuskriterien
[b] Dexamethason sollte in einer Dosis von 10–20 mg pro Tag (oder Äquivalent) angewendet werden.
[c] Dexamethason sollte in einer Dosis von 10–20 mg intravenös alle 6 Stunden verabreicht werden.
[d] Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (maximal 800 mg pro Dosis). Bei Bedarf erneute Gabe von Tocilizumab nach frühestens 8 Stunden. Maximal 2 Dosen in 24 Stunden
[e] Sauerstoffgabe mit geringer Durchflussrate ist definiert als Sauerstoffgabe mit einer Durchflussrate von < 6 l/Minute
[f] Sauerstoffgabe mit hoher Durchflussrate ist definiert als Sauerstoffgabe mit einer Durchflussrate von ≥ 6 l/Minute
[g] Riegler L et al. (2019)

Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen. Andere Ursachen von neurologischen Symptomen müssen ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf ein ICANS sind die Empfehlungen in Tabelle 5 einzuhalten.

Tabelle 5 Leitlinie für die ICANS-Einstufung und -Behandlung

Grad[a]	**Empfohlene Therapie**	**Dosisanpassung von Epcoritamab**
Grad 1[b] ICE-Score[c] 7–9[b] oder eingetrübtes Bewusstsein[b]: spontan erweckbar	Behandlung mit Dexamethason[d] Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam) Kein gleichzeitiges CRS: • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS: • Behandlung mit Dexamethason[d] • Alternative immunsupprimierende Therapie[e] anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich	Epcoritamab bis zum Abklingen des Ereignisses aussetzen
Grad 2[b] ICE-Score[c] 3–6 oder eingetrübtes Bewusstsein[b]: durch Ansprache erweckbar	Behandlung mit Dexamethason[f] Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam) Kein gleichzeitiges CRS*:* • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS*:* • Behandlung mit Dexamethason[d] • Alternative immunsupprimierende Therapie[e] anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich	Epcoritamab bis zum Abklingen des Ereignisses aussetzen
Grad 3[b] ICE-Score[c] 0–2 oder eingetrübtes Bewusstsein[b]: nur durch taktile Reize erweckbar, oder	Behandlung mit Dexamethason[g] • bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1 000 mg/Tag einleiten Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam)	Epcoritamab dauerhaft absetzen

Grad[a]	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
Krampfanfälle[b], entweder: • fokale oder generalisierte klinische Krampfanfälle, die rasch abklingen, oder • nicht konvulsive Krampfanfälle im Elektroenzephalogramm (EEG), die nach Intervention abklingen, oder erhöhter intrakranieller Druck: fokales/lokales Ödem[b] in der Neurobildgebung[c]	Kein gleichzeitiges CRS: • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS: • Behandlung mit Dexamethason ○ Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1 000 mg/Tag einleiten • Alternative immunsupprimierende Therapie[e] anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich	
Grad 4[b] **ICE-Score[c, b] 0** oder eingetrübtes Bewusstsein[b], entweder: • Patient ist nicht oder nur durch kräftige oder repetitive taktile Reize erweckbar oder • Stupor oder Koma oder Krampfanfälle[b], entweder: • lebensbedrohlicher längerer Krampfanfall (> 5 Minuten) oder • repetitive klinische oder elektrische Krampfanfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zur Baseline oder Motorische Befunde[b]: • tiefe fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese oder	Behandlung mit Dexamethason[g] • Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1 000 mg/Tag einleiten Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam) Kein gleichzeitiges CRS: • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS: • Behandlung mit Dexamethason ○ bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1 000 mg/Tag einleiten • Alternative immunsupprimierende Therapie[e] anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich	Epcoritamab dauerhaft absetzen

Grad[a]	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
erhöhter intrakranieller Druck/zerebrales Ödem[b], mit Anzeichen/Symptomen wie: • diffuses zerebrales Ödem in der Neurobildgebung oder • Dezerebrations- oder Dekortikationshaltung oder • Lähmung des VI. Hirnnervs oder • Papillenödem oder • Cushing-Triade		
[a] ICANS-Einstufung gemäß konsentiertem ICANS-Grading-System der ASTCT [b] Der ICANS-Grad wird durch das schwerste Ereignis bestimmt (ICE-Score, Bewusstseinslage, Krampfanfälle, motorische Befunde, erhöhter intrakranieller Druck/zerebrales Ödem), das nicht auf andere Ursachen zurückzuführen ist. [c] Wenn der Patient erweckbar und in der Lage ist, die Beurteilung hinsichtlich einer Immuneffektorzell-assoziierten Enzephalopathie (*immune effector cell-associated encephalopathy*, ICE) zu absolvieren, Folgendes beurteilen: Orientierung (bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); Benennen (3 Gegenstände benennen, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); Befolgen von Anweisungen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie die Zunge heraus“ = 1 Punkt); Schreiben (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt); Aufmerksamkeit (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht erweckbar und nicht fähig ist, die ICE-Beurteilung zu absolvieren (ICANS-Grad 4): 0 Punkte. [d] Dexamethason sollte in einer Dosis von 10 mg intravenös alle 12 Stunden verabreicht werden. [e] Riegler L et al. (2019) [f] Dexamethason 10–20 mg intravenös alle 12 Stunden [g] Dexamethason 10–20 mg intravenös alle 6 Stunden		

Tabelle 6 Empfohlene Dosisanpassungen bei anderen Nebenwirkungen

Nebenwirkung[1]	Schweregrad[1]	Vorgehen
Infektionen (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1-4	• Behandlung mit Epcoritamab bei Patienten mit aktiver Infektion aussetzen, bis die Infektion abgeklungen ist • bei Grad 4 ein dauerhaftes Absetzen von Epcoritamab in Betracht ziehen
Neutropenie oder febrile Neutropenie (siehe Abschnitt 4.8)	absolute Neutrophilenzahl (ANC) von < 0,5 x 10^9/l	Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die ANC ≥ 0,5 x 10^9/l beträgt
Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.8.)	Thrombozytenzahl von < 50 x 10^9/l	Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die Thrombozytenzahl ≥ 50 x 10^9/l beträgt
andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 3 oder höher	Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die Toxizität auf

		Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist
[1] gemäß *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE), Version 5.0		

Versäumte oder verzögerte Anwendung

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
Ein erneuter Initialzyklus (identisch mit Zyklus 1 mit Standard-CRS-Prophylaxe) ist erforderlich:

- wenn zwischen der Initialdosis (0,16 mg) und der Zwischendosis (0,8 mg) mehr als 8 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen der Zwischendosis (0,8 mg) und der ersten vollen Dosis (48 mg) mehr als 14 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen den vollen Dosen (48 mg) mehr als 6 Wochen vergangen sind.

Nach dem erneuten Initialzyklus sollte der Patient die Behandlung an Tag 1 des nächsten geplanten Behandlungszyklus fortsetzen (nach dem Zyklus, in dem die verzögerte Anwendung stattfand).

Follikuläres Lymphom
Ein erneuter Initialzyklus (identisch mit Zyklus 1 mit Standard-CRS-Prophylaxe) ist erforderlich:

- wenn zwischen der Initialdosis (0,16 mg) und der Zwischendosis (0,8 mg) mehr als 8 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen der Zwischendosis (0,8 mg) und der zweiten Zwischendosis (3 mg) mehr als 8 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen der zweiten Zwischendosis (3 mg) und der ersten vollen Dosis (48 mg) mehr als 14 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen zwei vollen Dosen (48 mg) mehr als 6 Wochen vergangen sind.

Nach dem erneuten Initialzyklus sollte der Patient die Behandlung an Tag 1 des nächsten geplanten Behandlungszyklus fortsetzen (nach dem Zyklus, in dem die verzögerte Anwendung stattfand).

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz nicht für erforderlich gehalten. Epcoritamab wurde bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz nicht untersucht.
Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz nicht für erforderlich gehalten. Epcoritamab wurde bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (definiert als Gesamtbilirubin > 3-Faches der oberen Normgrenze (*upper limit of normal*, ULN) und jeglicher AST-Wert) nicht untersucht, und es liegen nur begrenzte Daten von Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (definiert als Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert) vor. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tepkinly bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tepkinly wird subkutan angewendet. Es wird ausschließlich als subkutane Injektion verabreicht, vorzugsweise in den unteren Bauchbereich oder in den Oberschenkel. Ein Wechsel der Injektionsstelle von links nach rechts oder umgekehrt wird empfohlen, insbesondere während des wöchentlichen Anwendungsschemas (d. h. Zyklus 1–3).

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, sind Fälle eines CRS, das lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, aufgetreten. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen eines CRS zählen Fieber, Hypotonie und Hypoxie. Weitere Anzeichen und Symptome eines CRS, die bei mehr als 2 Patienten beobachtet wurden, umfassten Schüttelfrost, Tachykardie, Kopfschmerzen und Dyspnoe.

Die meisten CRS-Ereignisse traten in Zyklus 1 auf und standen mit der ersten vollen Dosis von Epcoritamab in Zusammenhang. Zur Minderung des CRS-Risikos sind prophylaktisch Corticosteroide zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten müssen nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden.

Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS ist eine unterstützende Behandlung mit Tocilizumab und/oder Corticosteroiden wie erforderlich einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 4). Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines CRS aufgeklärt und angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren und unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten. Die Behandlung des CRS kann je nach Schwere des CRS entweder eine vorübergehende Verzögerung oder ein Absetzen von Epcoritamab erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit DLBCL sind nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufzunehmen, um sie auf Anzeichen und Symptome eines CRS zu überwachen.

Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, traten Fälle eines ICANS auf, darunter ein tödliches Ereignis. Ein ICANS kann sich in Form von Aphasie, Bewusstseinsstörungen, kognitiven Beeinträchtigungen, motorischer Schwäche, Krampfanfällen und zerebralen Ödemen äußern.

Die meisten ICANS-Fälle traten innerhalb von Zyklus 1 der Behandlung mit Epcoritamab auf, einige jedoch mit verzögertem Beginn.

Die Patienten müssen nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines ICANS überwacht werden.
Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines ICANS ist eine Behandlung mit Corticosteroiden und nicht sedierenden Antikonvulsiva wie erforderlich einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines ICANS sowie über das möglicherweise verzögerte Einsetzen der Ereignisse informiert werden. Die Patienten sind anzuweisen, sich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen und unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines ICANS auftreten. Die Behandlung mit Epcoritamab ist wie empfohlen entweder aufzuschieben oder abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit DLBCL sind nach Verabreichung der Dosis von 48 mg an Tag 15 von Zyklus 1 für 24 Stunden stationär aufzunehmen, um sie auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen.

Schwerwiegende Infektionen

Die Behandlung mit Epcoritamab kann das Infektionsrisiko erhöhen. In klinischen Studien wurden bei mit Epcoritamab behandelten Patienten schwere oder tödliche Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Anwendung von Epcoritamab bei Patienten mit klinisch bedeutsamen aktiven systemischen Infektionen ist zu vermeiden.
Gegebenenfalls sind vor und während der Behandlung mit Epcoritamab prophylaktische Antimikrobiotika zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sind vor und nach der Anwendung von Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen und entsprechend zu behandeln. Im Fall einer febrilen Neutropenie sollten die Patienten auf eine Infektion untersucht und entsprechend den lokalen Leitlinien mit Antibiotika, Flüssigkeitszufuhr und sonstigen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS wurde bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).
Es wird empfohlen, dass Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein TLS Flüssigkeit und eine prophylaktische Behandlung mit harnsäuresenkenden Arzneimitteln erhalten. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines TLS hin überwacht werden, insbesondere Patienten mit hoher Tumorlast oder schnell proliferierenden Tumoren und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die laborchemischen Blutwerte sollten überwacht und Auffälligkeiten umgehend behandelt werden.

Tumor-Flare-Reaktion

Bei Patienten, die mit Epcoritamab behandelt wurden, wurde über eine Tumor-Flare-Reaktion berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Symptomen können lokale Schmerzen und Schwellungen gehören. In Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus von Epcoritamab ist eine Tumor-Flare-Reaktion wahrscheinlich auf den Einstrom von T-Zellen in die Tumorgebiete nach der Verabreichung von Epcoritamab zurückzuführen.

Es wurden keine spezifischen Risikofaktoren für eine Tumor-Flare-Reaktion identifiziert. Bei Patienten mit voluminösen Tumoren, die sich in unmittelbarer Nähe der Atemwege und/oder eines lebenswichtigen Organs befinden, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko einer Beeinträchtigung und Morbidität aufgrund eines Masseneffekts als Folge eines Tumor Flare. Mit Epcoritamab behandelte Patienten sollten überwacht und auf Tumor-Flare-Reaktionen an kritischen Körperstellen untersucht werden.

CD20-negative Erkrankung

Zu Patienten mit CD20-negativem DLBCL und Patienten mit CD20-negativem FL, die mit Epcoritamab behandelt wurden, liegen nur begrenzte Daten vor, und es ist möglich, dass Patienten mit CD20-negativem DLBCL und Patienten mit CD20-negativem FL im Vergleich zu Patienten mit CD20-positivem DLBCL bzw. Patienten mit CD20-positivem FL einen geringeren Nutzen haben. Die potenziellen Risiken und Vorteile einer Behandlung von Patienten mit CD20-negativem DLBCL und FL mit Epcoritamab sollten abgewogen werden.

Patientenkarte

Der Arzt muss den Patienten über das Risiko eines CRS und ICANS sowie über alle Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS informieren. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn bei ihnen Anzeichen und Symptome von CRS und/oder ICANS auftreten. Den Patienten ist eine Patientenkarte auszuhändigen und sie sollten angewiesen werden, die Karte jederzeit bei sich zu haben. Diese Karte beschreibt die Symptome von CRS und ICANS, die, falls sie auftreten, den Patienten veranlassen sollten, sofort einen Arzt aufzusuchen.

Immunisierung

Lebendimpfstoffe und/oder attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen während der Behandlung mit Epcoritamab nicht verabreicht werden. Es wurden keine Studien bei Patienten durchgeführt, die Lebendimpfstoffe erhalten haben.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 21,9 mg Sorbitol pro Durchstechflasche entsprechend 27,33 mg/ml.

Dieses Arzneimittel enthält 0,42 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche entsprechend 0,4 mg/ml. Polysorbat 80 kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.
Die vorübergehende Erhöhung bestimmter proinflammatorischer Zytokine durch Epcoritamab kann die Aktivitäten der CYP450-Enzyme unterdrücken. Wenn bei Patienten, die mit CYP450-Substraten mit enger therapeutischer Breite behandelt werden, eine Therapie mit Epcoritamab eingeleitet wird, sollte ein therapeutisches Monitoring erwogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Vor Beginn der Behandlung mit Epcoritamab ist der Schwangerschaftsstatus bei Frauen im gebärfähigen Alter zu überprüfen.

Schwangerschaft

Aufgrund seines Wirkmechanismus könnte Epcoritamab bei Anwendung in der Schwangerschaft eine Schädigung des Fötus hervorrufen, darunter B-Zell-Lymphozytopenie und Veränderungen der normalen Immunantwort. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Epcoritamab bei Schwangeren vor. Mit Epcoritamab wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt. IgG1-Antikörper

wie Epcoritamab können die Plazenta passieren und so zu einer Exposition des Fötus führen. Schwangere sind über das potenzielle Risiko für den Fötus zu informieren.
Epcoritamab wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung praktizieren, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epcoritamab in die Muttermilch übergeht oder Auswirkungen auf die Milchbildung hat. Da IgGs bekanntermaßen in der Muttermilch vorhanden sind, kann das Neugeborene über die Muttermilch mit Epcoritamab in Berührung kommen. Während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Mit Epcoritamab wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Die Auswirkungen von Epcoritamab auf die Fertilität von Männern und Frauen sind nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Epcoritamab hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund der Möglichkeit eines ICANS sind die Patienten darauf hinzuweisen, beim Autofahren, Radfahren oder Bedienen von schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen Vorsicht walten zu lassen (bzw. im Fall von Symptomen auf diese Tätigkeiten zu verzichten).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Epcoritamab wurde in der nicht randomisierten einarmigen Studie GCT3013-01 bei 382 Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktärem großzelligen B-Zell-Lymphom (N=167), follikulären Lymphom (N=129) und follikulären Lymphom (dreistufiges Aufdosierungsschema N=86) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie untersucht. Berücksichtigt wurden alle Patienten, die in die 48-mg-Gruppe aufgenommen wurden und mindestens eine Dosis Epcoritamab erhielten. Die Dauer der Behandlung mit Epcoritamab betrug im Median 4,9 Monate (Spannweite: <1-30 Monate).

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) waren CRS, Reaktionen an der Injektionsstelle, Ermüdung/Fatigue, virale Infektionen, Neutropenie, Schmerzen des Bewegungsapparates, Fieber und Diarrhö.

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 50 % der Patienten auf. Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung (≥ 10 %) war CRS (34 %). Bei 14 Patienten (3,7 %) kam es zu einer tödlichen Nebenwirkung (Pneumonie bei 9 Patienten (2,4 %), virale Infektionen bei 4 Patienten (1,0 %) und ICANS bei 1 Patienten (0,3 %)).

Nebenwirkungen, die zum Behandlungsabbruch führten, traten bei 6,8 % der Patienten auf. Die Behandlung mit Epcoritamab wurde bei 14 (3,7 %) Patienten aufgrund einer Pneumonie, bei 8 Patienten (2,1 %) aufgrund einer viralen Infektion, bei 2 (0,5 %) Patienten aufgrund von Ermüdung/Fatigue und bei jeweils 1 (0,3 %) Patienten aufgrund eines CRS, ICANS oder Diarrhö abgebrochen.

Bei 42 % der Patienten wurde die Anwendung aufgrund von Nebenwirkungen aufgeschoben. Nebenwirkungen, die zu einer Verzögerung der Anwendung (≥ 3 %) führten, waren virale Infektionen (17 %), CRS (11 %), Neutropenie (5,2 %), Pneumonie (4,7 %), Infektion der oberen Atemwege (4,2 %) und Fieber (3,7 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Epcoritamab aus klinischen Studien (Tabelle 7) sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt und anhand folgender Konvention gegliedert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000) und sehr selten (< 1/10 000).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 7 Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem LBCL oder FL, die in der Studie GCT3013-01 mit Epcoritamab behandelt wurden

Systemorganklasse/bevorzugter Begriff oder Nebenwirkung	Alle Grade	Grad 3–4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
virale Infektion[a]	sehr häufig	häufig
Pneumonie[b]	sehr häufig	häufig
Infektion der oberen Atemwege[c]	sehr häufig	häufig
Pilzinfektionen[d]	häufig	
Sepsis[e]	häufig	häufig
Zellulitis	häufig	häufig
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Tumor-Flare-Reaktion	häufig	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Neutropenie[f]	sehr häufig	sehr häufig
Anämie[g]	sehr häufig	häufig
Thrombozytopenie[h]	sehr häufig	häufig
Lymphopenie[i]	sehr häufig	häufig
febrile Neutropenie	häufig	häufig
Erkrankungen des Immunsystems		
Zytokinfreisetzungssyndrom[j]	sehr häufig	häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
verminderter Appetit	sehr häufig	gelegentlich
Hypokaliämie	häufig	häufig
Hypophosphatämie	häufig	häufig
Hypomagnesiämie	häufig	gelegentlich
Tumorlysesyndrom[k]	häufig	gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	sehr häufig	gelegentlich
Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom[j]	häufig	
Herzerkrankungen		
Herzrhythmusstörungen[l]	häufig	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Pleuraerguss	häufig	häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhö	sehr häufig	gelegentlich
Abdominalschmerzen[m]	sehr häufig	häufig
Übelkeit	sehr häufig	gelegentlich
Erbrechen	häufig	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag[n]	sehr häufig	
Pruritus	häufig	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Schmerzen des Bewegungsapparates[o]	sehr häufig	häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Reaktionen an der Injektionsstelle[p]	sehr häufig	
Ermüdung/Fatigue[q]	sehr häufig	häufig
Fieber[r]	sehr häufig	häufig
Ödem[s]	sehr häufig	häufig
Untersuchungen		
Alaninaminotransferase erhöht	häufig	häufig
Aspartataminotransferase erhöht	häufig	häufig
Kreatininwert im Blut erhöht	häufig	

Natriumgehalt im Blut vermindert[t]	häufig	gelegentlich
Alkalische Phosphatase erhöht	häufig	

Unerwünschte Ereignisse wurden anhand NCI CTCAE Version 5.0 eingestuft.
[a] Virusinfektion umfasst COVID-19, Cytomegalovirus-Chorioretinitis, Cytomegalievirus-Colitis, Cytomegalievirus-Infektion, Reaktivierung einer Cytomegalievirus-Infektion, virale Gastroenteritis, Herpes simplex, Herpes-simplex-Reaktivierung, Herpesvirus-Infektion, Herpes zoster, oralen Herpes, postakutes COVID-19-Syndrom und Varicella-Zoster-Virusinfektion.
[b] Pneumonie umfasst COVID-19-Pneumonie und Pneumonie.
[c] Infektion der oberen Atemwege umfasst Laryngitis, Pharyngitis, Infektion mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus, Rhinitis, Rhinovirusinfektion und Infektion der oberen Atemwege.
[d] Pilzinfektionen umfasst Candida-Infektionen, Ösophagus-Candidiasis, orale Candidiasis und oropharyngeale Candidiasis.
[e] Sepsis umfasst Bakteriämie, Sepsis und septischen Schock.
[f] Neutropenie umfasst Neutropenie und verringerte Neutrophilenzahl.
[g] Anämie umfasst Anämie und Serumferritin vermindert.
[h] Thrombozytopenie umfasst Thrombozytenzahl vermindert und Thrombozytopenie.
[i] Lymphopenie umfasst verminderte Lymphozytenzahl und Lymphopenie.
[j] Unerwünschte Ereignisse wurden anhand der Konsensuskriterien der *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) eingestuft.
[k] Klinisches Tumorlysesyndrom wurde nach Cairo-Bishop eingestuft.
[l] Herzrhythmusstörungen umfasst Bradykardie, Sinusbradykardie, Sinustachykardie, supraventrikuläre Tachykardie und Tachykardie.
[m] Abdominalschmerzen umfasst Bauchbeschwerden, Bauchschmerzen, Unterleibsschmerzen, Oberbauchschmerzen und Druckempfindlichkeit im Unterleib.
[n] Ausschlag umfasst Ausschlag, erythematösen Ausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulösen Ausschlag, papulösen Ausschlag, juckenden Ausschlag, pustulösen Ausschlag und vesikulären Ausschlag.
[o] Schmerzen des Bewegungsapparates umfasst Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Flankenschmerzen, muskuloskelettale Brustschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Muskelschmerzen, Nackenschmerzen, nicht kardiale Brustschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten und Rückenschmerzen.
[p] Reaktionen an der Injektionsstelle umfasst Hämatom an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Hypertrophie der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Raumforderung an der Injektionsstelle, Knoten an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle und Urtikaria an der Injektionsstelle.
[q] Ermüdung/Fatigue umfasst Asthenie, Fatigue und Lethargie.
[r] Fieber umfasst erhöhte Körpertemperatur und Fieber.
[s] Ödem umfasst Gesichtsödeme, generalisierte Ödeme, Ödeme, periphere Ödeme, periphere Schwellungen, Schwellungen und Schwellung des Gesichts.
[t] Verminderter Natriumgehalt im Blut umfasst verringerten Natriumgehalt im Blut und Hyponatriämie.

<u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u>

Zytokinfreisetzungssyndrom

<u>Zweistufiges Aufdosierungsschema (Großzelliges B-Zell-Lymphom und Follikuläres Lymphom)</u>
In der Studie GCT3013-01 trat ein CRS jeglichen Grads bei 58 % (171/296) der mit Epcoritamab nach dem zweistufigen Aufdosierungsschema behandelten Patienten mit Großzelligem B-Zell-Lymphom und Follikulärem Lymphom auf. Die Inzidenz eines CRS des Grads 1 belief sich auf 35 %, des Grads 2 auf 21 % und des Grads 3 auf 2,4 % der Patienten. Bei 21 % der Patienten wurde ein wiederkehrendes CRS beobachtet. Ein CRS jeglichen Grads trat bei 9,8 % der Patienten nach der Initialdosis (Zyklus 1 Tag 1), bei 13 % nach der Zwischendosis (Zyklus 1 Tag 8), bei 51 % nach der ersten vollen Dosis (Zyklus 1 Tag 15), bei 6,5 % nach der zweiten vollen Dosis (Zyklus 1 Tag 22) und bei 3,7 % nach der dritten

vollen Dosis (Zyklus 2 Tag 1) oder später auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS nach der letzten verabreichten Epcoritamab-Dosis betrug 2 Tage (Spannweite: 1 bis 12 Tage). Die mediane Dauer bis zum Auftreten des CRS nach der ersten vollen Dosis betrug 19,3 Stunden (Spannweite: <0,1 bis 7 Tage). Das CRS klang bei 99 % der Patienten wieder ab, und die mediane Dauer der CRS-Ereignisse lag bei 2 Tagen (Spannweite: 1 bis 54 Tage).

Bei den 171 Patienten, bei denen ein CRS auftrat, waren die häufigsten Anzeichen und Symptome eines CRS Fieber (99 %), Hypotonie (32 %) und Hypoxie (16 %). Weitere Anzeichen und Symptome eines CRS, die bei ≥3 % der Patienten beobachtet wurden, bestanden in Schüttelfrost (11 %), Tachykardie (einschließlich Sinustachykardie (11 %)), Kopfschmerzen (8,2 %), Übelkeit (4,7 %) und Erbrechen (4,1 %). Bei 4,1 % der Patienten ging das CRS mit vorübergehend erhöhten Leberenzymwerten (ALT oder AST > 3 x ULN) einher. Siehe Leitlinie für die Überwachung und Behandlung, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Dreistufiges Aufdosierungsschema (Follikuläres Lymphom)
In der Studie GCT3013-01 trat ein CRS jeglichen Grads bei 49 % (42/86) der mit Epcoritamab nach dem für follikuläres Lymphom empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema behandelten Patienten auf. Die Inzidenz eines CRS des Grads 1 belief sich auf 40 %, des Grads 2 auf 9 %. Es wurden keine CRS-Ereignisse des Grads ≥ 3 berichtet. Bei 23 % der Patienten wurde ein rekurrentes CRS beobachtet. Die meisten CRS-Ereignisse traten während Zyklus 1 auf, in dem bei 48 % der Patienten ein Ereignis berichtet wurde. In Zyklus 1 trat ein CRS bei 12 % der Patienten nach der Initialdosis (Zyklus 1 Tag 1) auf, bei 5,9 % der Patienten nach der Zwischendosis (Zyklus 1 Tag 8), bei 15 % der Patienten nach der zweiten Zwischendosis (Zyklus 1 Tag 15) und bei 37 % der Patienten nach der ersten vollen Dosis (Zyklus 1 Tag 22). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS nach der letzten verabreichten Epcoritamab-Dosis betrug 59 Stunden (Spannweite: 1 bis 8 Tage). Die mediane Dauer bis zum Auftreten des CRS nach der ersten vollen Dosis betrug 61 Stunden (Spannweite: 1 bis 8 Tage). Das CRS klang bei 100 % der Patienten wieder ab, und die mediane Dauer der CRS-Ereignisse lag bei 2 Tagen (Spannweite: 1 bis 14 Tage).

Schwerwiegende Nebenwirkungen aufgrund von CRS traten bei 28 % der Patienten auf, die Epcoritamab erhielten. Bei 19 % der Patienten, die Epcoritamab erhielten, kam es aufgrund von CRS zu Dosisverzögerungen.

Bei den 42 Patienten, bei denen unter der empfohlenen Dosis ein CRS auftrat, waren die häufigsten (≥ 10 %) Anzeichen und Symptome eines CRS Fieber (100 %) und Hypotonie (14 %). Zusätzlich zur Anwendung von Corticosteroiden wurde bei 12 % der Patienten Tocilizumab zur Behandlung des CRS-Ereignisses eingesetzt.

Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom

In der Studie GCT3013-01 trat bei 4,7 % (18/382) der mit Epcoritamab behandelten Patienten ein ICANS auf; bei 3,1 % handelte es sich um ein ICANS des Grads 1 und bei 1,3 % um ein ICANS des Grads 2. Bei einem Patienten (0,3 %) kam es zu einem ICANS-Ereignis des Grads 5 (tödlicher Verlauf). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines ICANS nach Beginn der Epcoritamab-Behandlung (Zyklus 1 Tag 1) betrug 18 Tage (Spannweite: 8 bis 141 Tage). Das ICANS klang bei 94 % (17/18) der Patienten unter unterstützender Behandlung ab. Die mediane Zeit bis zum Abklingen des ICANS lag bei 2 Tagen (Spannweite: 1 bis 9 Tage). Bei den 18 Patienten mit ICANS setzte das ICANS in 11 % der Fälle vor dem CRS ein, in 44 % parallel zum CRS, in 17 % nach dem CRS und in 28 % ohne CRS.

Schwerwiegende Infektionen

Großzelliges B-Zell-Lymphom
In der Studie GCT3013-01 wurden bei 25 % (41/167) der mit Epcoritamab behandelten Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom schwerwiegende Infektionen jeglichen Grads beobachtet. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen schlossen COVID-19 (6,6 %), COVID-19-Pneumonie (4,2 %), Pneumonie (3,6 %), Sepsis (2,4 %), Infektion der oberen Atemwege (1,8 %), Bakteriämie

(1,2 %) und septischen Schock (1,2 %) ein. Die Zeitspanne von Beginn der Behandlung mit Epcoritamab (Zyklus 1 Tag 1) bis zum Auftreten der ersten schwerwiegenden Infektion betrug im Median 56 Tage (Spannweite: 4 bis 631 Tage); die mediane Dauer lag bei 15 Tagen (Spannweite: 4 bis 125 Tage). Bei 7 (4,2 %) Patienten traten Infektionen des Grads 5 auf.

Follikuläres Lymphom
In der Studie GCT3013-01 wurden bei 32 % (68/215) der mit Epcoritamab behandelten Patienten mit follikulärem Lymphom schwerwiegende Infektionen jeglichen Grads beobachtet. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen schlossen COVID-19 (8,8 %), COVID-19-Pneumonie (5,6 %), Pneumonie (3,7 %), Harnwegsinfektionen (1,9 %) und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (1,4 %) ein. Die Zeitspanne von Beginn der Behandlung mit Epcoritamab (Zyklus 1 Tag 1) bis zum Auftreten der ersten schwerwiegenden Infektion betrug im Median 81 Tage (Spannweite: 1 bis 636 Tage); die mediane Dauer lag bei 18 Tagen (Spannweite: 4 bis 249 Tage). Infektionen vom Grad 5 traten bei 8 (3,7 %) Patienten auf, von denen 6 (2,8 %) auf COVID-19 oder eine COVID-19-Pneumonie zurückzuführen waren.

Neutropenie
In der Studie GCT3013-01 trat eine Neutropenie jeglichen Grads bei 28 % (105/382) der Patienten auf, darunter Ereignisse des Grads 3–4 in 23 % der Fälle. Die Zeitspanne bis zum Auftreten der ersten Neutropenie/verminderten Neutrophilenzahl betrug im Median 65 Tage (Spannweite: 2 bis 750 Tage); die mediane Dauer lag bei 15 Tagen (Spannweite: 2 bis 415 Tage). Von den 105 Patienten, bei denen es zu einer Neutropenie/verminderten Neutrophilenzahl kam, erhielten 61 % G-CSF zur Behandlung dieser Ereignisse.

Tumorlysesyndrom
In der Studie GCT3013-01 trat bei 1,0 % (4/382) der Patienten ein TLS auf. Die Zeitspanne bis zum Einsetzen betrug im Median 18 Tage (Spannweite 8 bis 33 Tage), und die mediane Dauer betrug 3 Tage (Spannweite 2 bis 4 Tage).

Tumor-Flare-Reaktion
In der Studie GCT3013-01 trat bei 1,6 % (6/382) der Patienten eine Tumor-Flare-Reaktion auf, in allen Fällen Grad 2. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 19,5 Tage (Spannweite 9 bis 34 Tage) und die mediane Dauer betrug 9 Tage (Spannweite 1 bis 50 Tage).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete unterstützende Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX27

Wirkmechanismus

Epcoritamab ist ein humanisierter bispezifischer IgG1-Antikörper, der an ein spezifisches extrazelluläres Epitop von CD20 auf B-Zellen und an CD3 auf T-Zellen bindet. Die Wirkung von

Epcoritamab beruht auf der gleichzeitigen Einbindung von CD20-exprimierenden Krebszellen und CD3-exprimierenden endogenen T-Zellen durch Epcoritamab, wodurch eine spezifische T-Zell-Aktivierung und eine T-Zell-vermittelte Abtötung von CD20-exprimierenden Zellen induziert werden.

Die Fc-Region von Epcoritamab wird ausgeschaltet, um zielunabhängige Immuneffektormechanismen zu verhindern, wie z. B. antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), komplementabhängige zelluläre Zytotoxizität (*complement-dependent cellular cytotoxicity*, CDC) und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP).

Pharmakodynamische Wirkungen

Epcoritamab induzierte einen schnellen und anhaltenden Abbau zirkulierender B-Zellen (definiert als CD19-B-Zellzahl ≤ 10 Zellen/µl) bei den Patienten mit nachweisbaren B-Zellen zu Behandlungsbeginn. Bei 21 % der Patienten (N = 33) mit DLBCL und bei 50 % der Patienten (N = 56) mit FL waren zu Behandlungsbeginn zirkulierende B-Zellen nachweisbar. Eine vorübergehende Verringerung zirkulierender T-Zellen wurde unmittelbar nach jeder Dosis in Zyklus 1 beobachtet, gefolgt von einer T-Zell-Expansion in den nachfolgenden Zyklen.

In der Studie GCT3013-01 kam es nach subkutaner Anwendung von Epcoritamab nach dem empfohlenen zweistufigen Aufdosierungsschema bei Patienten mit LBCL zu einer vorübergehenden und moderaten Erhöhung der zirkulierenden Konzentrationen ausgewählter Zytokine (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 und IL-10), hauptsächlich nach der ersten vollen Dosis (48 mg), die 1 bis 4 Tage nach der Verabreichung ihren Spitzenwert erreichte. Die Zytokinwerte gingen vor der nächsten vollen Dosis wieder zur Baseline zurück, dennoch wurden auch nach Zyklus 1 erhöhte Zytokinwerte beobachtet.
In der Studie GCT3013-01 blieben die mit dem CRS-Risiko zusammenhängenden medianen IL-6-Werte nach subkutaner Anwendung von Epcoritamab nach dem empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema bei Patienten mit FL nach jeder Dosis in Zyklus 1 und darüber hinaus konstant niedrig, insbesondere nach der ersten vollen Dosis, verglichen mit Patienten, die das zweistufige Aufdosierungsschema erhielten.

Immunogenität

Anti-Wirkstoff-Antikörper (*antidrug antibodies*, ADA) wurden häufig nachgewiesen. Die Inzidenz der unter Behandlung auftretenden ADA betrug mit dem zweistufigen Aufdosierungsschema (0,16/0,8/48 mg) in der kombinierten DLBCL- und FL-Population in den Studien GCT3013-01 und GCT3013-04 jeweils 3,4 % (3,4 % positiv, 93,9 % negativ und 2,7 % unbestimmbar, N = 261 auswertbare Patienten) bzw. 3,3 % (3,3 % positiv, 95 % negativ und 1,7 % unbestimmbar, N = 60 auswertbare Patienten).
In der Studie GCT3013-01 lag die Inzidenz der unter Behandlung auftretenden ADA mit dem dreistufigen Aufdosierungsschema (0,16/0,8/3/48 mg) in der FL-Optimierungskohorte bei 7 % (7 % positiv, 91,5 % negativ und 1,4 % unbestimmbar, N = 71 auswertbare Patienten). Ein Patient wird als unbestimmbar eingestuft, wenn der Patient zu Studienbeginn als ADA-positiv bestätigt ist, während der Behandlung jedoch kein bestätigtes positives Ergebnis vorliegt oder wenn in den Behandlungsunterlagen bestätigt wurde, dass der Titer gleich oder niedriger als der Ausgangswert ist. Es wurden keine Hinweise auf einen Einfluss von ADA auf Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet, die Daten dazu sind jedoch noch begrenzt. Neutralisierende Antikörper wurden nicht untersucht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
Bei der Studie GCT3013-01 handelte es sich um eine offene, multizentrische, einarmige Studie mit mehreren Kohorten, in der Epcoritamab als Monotherapie bei Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären großzelligen B-Zell-Lymphom (LBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, einschließlich Patienten mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL),

beurteilt wurde. Die Studie gliedert sich in einen Teil mit Dosiseskalation und in einen Erweiterungsteil. Der Erweiterungsteil der Studie umfasste eine Kohorte mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (aNHL), eine Kohorte mit indolentem NHL (iNHL) und eine Kohorte mit Mantelzell-Lymphom (MCL). Die pivotale aNHL-Kohorte bestand aus Patienten mit LBCL (N = 157), einschließlich Patienten mit DLBCL (N = 139, davon hatten 12 Patienten MYC-, BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements, d. h. DH/TH), mit hochgradigem B-Zell-Lymphom (HGBCL) (N = 9), mit follikulärem Lymphom Grad 3B (FL) (N = 5) und Patienten mit primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL) (N = 4). In der DLBCL-Kohorte wiesen 29 % (40/139) der Patienten ein aufgrund eines indolenten Lymphoms transformiertes DLBCL auf. In die Studie wurden Patienten aufgenommen, bei denen ein anhand eines repräsentativen Pathologieberichts dokumentiertes CD20-B-Zell-Neoplasma nach WHO-Klassifizierung 2016 oder 2008 vorlag, eine vorherige autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) fehlgeschlagen war oder die für eine autologe HSCT nicht in Frage kamen, sowie Patienten mit einer Lymphozytenzahl $< 5 \times 10^9$/l und Patienten, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper erhalten hatten.
Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) durch ein Lymphom, Patienten mit vorheriger allogener HSCT oder Transplantation eines festen Organs, bestehenden chronischen Infektionen sowie Patienten mit bekannter beeinträchtigter T-Zell-Immunität, einer Kreatinin-Clearance von weniger als 45 ml/min, Alaninaminotransferase-Werten von über dem 3-Fachen der oberen Normgrenze, kardialer Auswurffraktion von weniger als 45 % und bekannten klinisch bedeutsamen kardiovaskulären Erkrankungen. Die Wirksamkeit wurde bei 139 Patienten mit DLBCL untersucht, die in Zyklen von 4 Wochen, d. h. 28 Tagen, mindestens eine Dosis Epcoritamab s.c. erhalten hatten. Die Epcoritamab-Monotherapie wurde gemäß dem empfohlenen zweistufigen Aufdosierungsschema wie folgt verabreicht:

- Zyklus 1: Epcoritamab 0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, 48 mg an Tag 15 und Tag 22
- Zyklus 2–3: Epcoritamab 48 mg an Tag 1, 8, 15 und 22
- Zyklus 4–9: Epcoritamab 48 mg an Tag 1 und 15
- Zyklus 10 und folgende: Epcoritamab 48 mg an Tag 1

Die Patienten erhielten Epcoritamab bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Die demografischen Daten und Ausgangsmerkmale sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8 Demografische Daten und Ausgangsmerkmale der Patienten mit DLBCL in der Studie GCT3013-01

Merkmale	**(N = 139)**
Alter	
Median, Jahre (min., max.)	66 (22; 83)
< 65 Jahre, n (%)	66 (47)
65 bis < 75 Jahre, n (%)	44 (32)
≥ 75 Jahre, n (%)	29 (21)
Männer, n (%)	85 (61)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%):	
Kaukasisch	84 (60)
Asiatisch	27 (19)
Sonstige	5 (4)
nicht berichtet	23 (17)
ECOG-Performance-Status, n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Krankheitsstadium[c] bei Erstdiagnose, n (%)	
III	16 (12)

IV	86 (62)
Anzahl der vorherigen Linien einer Lymphom-Therapie	
Median (min., max.)	3 (2; 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
DLBCL-Anamnese; n (%)	
de-novo-DLBCL	97 (70)
aus einem indolenten Lymphom transformiertes DLBCL	40 (29)
FISH-Analyse gemäß Zentrallabor[d], N = 88	
Double-Hit-/Triple-Hit-Lymphom, n (%)	12 (14)
vorherige autologe HSCT	26 (19)
vorherige Therapie; n (%)	
vorherige CAR-T	53 (38)
primär refraktäre Erkrankung[a]	82 (59)
refraktär gegenüber ≥ 2 aufeinander folgenden Linien einer vorherigen Lymphom-Therapie[b]	104 (75)
refraktär gegenüber der letzten Linie einer systemischen antineoplastischen Therapie[b]	114 (82)
refraktär gegenüber einer vorherigen Anti-CD20-Therapie	117 (84)
refraktär gegenüber CAR-T	39 (28)

[a] Eine Erkrankung gilt als primär refraktär, wenn der Patient auf eine Frontline-Lymphom-Therapie nicht angesprochen hat.
[b] Eine Erkrankung gilt als refraktär, wenn der Patient entweder eine Krankheitsprogression während der Therapie oder eine Krankheitsprogression innerhalb von < 6 Monaten nach Abschluss der Therapie erlitten hat. Eine Erkrankung gilt als rezidivierend, wenn sie ≥ 6 Monate nach Abschluss der Therapie wieder aufgetreten ist.
[c] Stadieneinteilung nach Ann-Arbor-Klassifikation.
[d] Anhand verfügbarer diagnostischer Baseline-Tumorgewebeschnitte von 88 DLBCL-Patienten wurde eine Post-hoc-FISH-Analyse im Zentrallabor durchgeführt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR), die von einer unabhängigen Bewertungskommission (*independent review committee*, IRC) gemäß Lugano-Kriterien (2014) bewertet wurde. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 15,7 Monate (Spannweite: 0,3–23,5 Monate). Die mediane Expositionsdauer lag bei 4,1 Monaten (Spannweite: 0–23 Monate).

Tabelle 9 Wirksamkeitsergebnisse in der Studie GCT3013-01 bei Patienten mit DLBCL[a]

Endpunkt IRC-Beurteilung	**Epcoritamab (N = 139)**
ORR[b], n (%)	86 (62)
(95 %-KI)	(53,3; 70)
CR[b], n (%)	54 (39)
(95 %-KI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95 %-KI)	(16,3; 30,9)
DOR[b]	
Median (95 %-KI), Monate	15,5 (9,7; n. e.)
DOCR[b]	
Median (95 %-KI), Monate	n. e. (12,0; n. e.)

TTR, Median (Spannweite), Monate	1,4 (1; 8,4)
KI = Konfidenzintervall; CR = komplettes Ansprechen (*complete response*); DOR = Ansprechdauer (*duration of response*); DOCR = Dauer des kompletten Ansprechens (*duration of complete response*); IRC = unabhängige Bewertungskommission (*independent review committee*); ORR = Gesamtansprechrate (*overall response rate*); PR = partielles Ansprechen (*partial response*); TTR = Zeit bis zum Ansprechen (*time to response*) [a] gemäß Lugano-Kriterien (2014) nach Einschätzung einer unabhängigen Bewertungskommission (IRC) [b] beinhaltete Patienten mit initialer Krankheitsprogression gemäß Lugano oder unbestimmtem Ansprechen nach LYRIC, die später PR/CR erreichten	

Die mediane Zeit bis zum CR betrug 2,6 Monate (Spannweite: 1,2–10,2 Monate).

Follikuläres Lymphom

Bei der Studie GCT3013-01 handelte es sich um eine offene, multizentrische, einarmige Studie mit mehreren Kohorten, in der Epcoritamab als Monotherapie bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie untersucht wurde. Die Studie gliedert sich in einen Teil mit Dosiseskalation, einen Erweiterungsteil und einen Teil zur dreistufigen Dosiserhöhung/-optimierung. Der Erweiterungsteil der Studie umfasste eine Kohorte mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (aNHL), eine Kohorte mit indolentem NHL (iNHL) und eine Kohorte mit Mantelzell-Lymphom (MCL). Die pivotale iNHL-Kohorte schloss Patienten mit FL ein. Bei den in die Studie aufgenommenen Patienten musste ein reifes CD20+-B-Zell-Neoplasma gemäß WHO-Klassifikation 2016 oder WHO-Klassifikation 2008 anhand eines repräsentativen Pathologieberichts mit histologisch bestätigtem FL 1–3A bei Erstdiagnose ohne klinische oder pathologische Anzeichen einer Transformation nachgewiesen worden sein. Bei allen Patienten war die Erkrankung nach der letzten vorherigen Therapielinie rezidivierend bzw. refraktär. Zuvor wurden sie mit mindestens zwei Linien einer systemischen antineoplastischen Therapie behandelt, einschließlich mindestens einer monoklonalen Anti-CD20-Antikörper-Therapie und einem Alkylans oder Lenalidomid. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) durch ein Lymphom**,** Patienten mit vorheriger allogener HSCT oder Transplantation eines festen Organs, bestehenden aktiven Infektionserkrankungen, Patienten mit bekannter beeinträchtigter T-Zell-Immunität, einer Kreatinin-Clearance von weniger als 45 ml/min, Alaninaminotransferasewerten von über dem 3-Fachen der oberen Normgrenze und einer kardialen Auswurffraktion von weniger als 45 %. Die Wirksamkeit wurde bei 128 Patienten untersucht, die Epcoritamab subkutan (s.c.) in Zyklen von 4 Wochen, d. h. 28 Tagen, erhalten hatten. Epcoritamab wurde als Monotherapie in einem zweistufigen Aufdosierungsschema wie folgt verabreicht:

- Zyklus 1: Epcoritamab 0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, 48 mg an Tag 15 und Tag 22
- Zyklus 2–3: Epcoritamab 48 mg an Tag 1, 8, 15 und 22
- Zyklus 4–9: Epcoritamab 48 mg an Tag 1 und 15
- Zyklus 10 und folgende: Epcoritamab 48 mg an Tag 1

Die Patienten erhielten Epcoritamab bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Die mediane Anzahl der eingeleiteten Zyklen betrug 8, und 60 % der Patienten erhielten 6 Zyklen.

Die demografischen Daten und Ausgangsmerkmale sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Demografische Daten und Ausgangsmerkmale der Patienten mit FL in der Studie GCT3013-01

Merkmale	**(N = 128)**
Alter	
Median, Jahre (min., max.)	65 (39; 84)
< 65 Jahre, n (%)	61 (48)
65 bis < 75 Jahre, n (%)	50 (39)
≥ 75 Jahre, n (%)	17 (13)
Männer, (%)	79 (62)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasisch	77 (60)
Asiatisch	7 (6)
Sonstige	2 (1,6)
Nicht berichtet	42 (33)
ECOG-Performance-Status, n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)	
Median (min., max.)	3 (2; 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Ann-Arbor-Klassifikation; (%)	
Stadium III–IV	109 (85)
FLIPI bei Baseline, n (%)	
2	31 (24)
3–5	78 (61)
Größere Tumormasse, n (%)	33 (26)
Vorherige Therapien, n (%)	
Autologe Stammzelltransplantation	24 (19)
Chimäre Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie	6 (5)
Rituximab plus Lenalidomid	27 (21)
PI3K-Inhibitor	29 (23)
Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten nach der ersten systemischen Therapie	67 (52)
Refraktär gegenüber:	
≥ 2 aufeinanderfolgende Linien einer vorheriger Lymphom-Therapie	70 (55)
der letzte Linie einer systemischen antineoplastischen Therapie	88 (69)
einer vorherigen monoklonale Anti-CD20-Antikörpertherapie	101 (79)
einer monoklonalen Anti-CD20-Antikörper- als auch einer Alkylanstherapie	90 (70)

Die Wirksamkeit wurde auf Grundlage der Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) gemäß Lugano-Kriterien (2014) nach Einschätzung einer unabhängigen Bewertungskommission (*Independent Review Committee*, IRC) bestimmt. Die mediane Nachbeobachtungszeit bis zum DOR betrug 16,2 Monate. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Wirksamkeitsergebnisse in der Studie GCT3013-01 bei Patienten mit FL

Endpunkt [a] **IRC-Beurteilung**	**Epcoritamab** **(N = 128)**

ORR[b], n (%)	106 (83)
(95 %-KI)	(75,1; 88,9)
CR[b], n (%)	81 (63)
(95 %-KI)	(54,3; 71,6)
PR[b], n (%)	25 (20)
(95 %-KI)	(13,1; 27,5)
DOR[b]	
Median (95 %-KI), Monate	21,4 (13,7, n. e.)
DOCR[b]	
Median (95 %-KI), Monate	n. e. (21,4; n. e.)
Geschätzte Rate nach 12 Monaten (95 %-KI)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, Median (Spannweite), Monate	1,4 (1; 3)

CR = komplettes Ansprechen (*complete response*); DOR = Ansprechdauer (*duration of response*); DOCR = Dauer des kompletten Ansprechens (*duration of complete response*); IRC = unabhängige Bewertungskommission (*independent review committee*); KI = Konfidenzintervall; ORR = Gesamtansprechrate (*overall response rate*); PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); PR = partielles Ansprechen (*partial response*); TTR = Zeit bis zum Ansprechen (*time to response*)
[a] Gemäß Lugano-Kriterien (2014) nach Einschätzung einer unabhängigen Bewertungskommission (IRC)
[b] Beinhaltete Patienten mit initialer Krankheitsprogression gemäß Lugano oder unbestimmtem Ansprechen nach LYRIC, die später PR/CR erreichten.

Die mediane Zeit bis zum CR betrug 1,5 Monate (Spannweite: 1,2–11,1 Monate).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für die zugelassene Indikation eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Epcoritamab in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von reifen B-Zell-Malignomen gemäß pädiatrischem Prüfkonzept (*Paediatric Investigation Plan*, PIP) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Populationspharmakokinetik nach subkutaner Verabreichung von Epcoritamab wurde durch ein Zwei-Kompartiment-Modell mit subkutaner Resorption erster Ordnung und zielvermittelter Elimination des Wirkstoffs beschrieben. Es wurde eine mäßige bis hohe pharmakokinetische Variabilität von Epcoritamab beobachtet, die durch eine interindividuelle Variabilität (IIV) mit einem Variationskoeffizienten (VarK) zwischen 25,7 % und 137,5 % für die PK-Parameter von Epcoritamab gekennzeichnet ist.

In der Studie GCT3013-01 betrug der geometrische Mittelwert (% VarK) der C_{max} von Epcoritamab bei Patienten mit LBCL basierend auf individuell geschätzten Expositionen anhand populationspharmakokinetischer Modellierung nach dem empfohlenen zweistufigen Aufdosierungsschema mit einer subkutanen Dosis von 48 mg Epcoritamab am Ende des wöchentlichen

Dosierungsschemas 10,8 µg/ml (41,7 %) und die $AUC_{0–7d}$ 68,9 Tag*µg/ml (45,1 %). Die C_{Trough} in Woche 12 beläuft sich auf 8,4 (53,3 %) µg/ml.

Am Ende des zweiwöchentlichen Schemas beträgt der geometrische Mittelwert (% VarK) der C_{max} von Epcoritamab 7,52 µg/ml (41,1 %) und die AUC_{0-14d} 82,6 Tag*µg/ml (49,3 %). Die C_{Trough} für das zweiwöchentliche Schema beläuft sich auf 4,1 (73,9 %) µg/ml.
Während des vierwöchentlichen Schemas liegt der geometrische Mittelwert (% VarK) der C_{max} von Epcoritamab bei 4,76 µg/ml (51,6 %) und die AUC_{0-28d} bei 74,3 Tag*µg/ml (69,5 %) im Fließgleichgewicht. Die C_{Trough} für das vierwöchentliche Schema beträgt 1,2 (130 %) µg/ml.

Die Expositionsparameter von Epcoritamab bei Patienten mit FL entsprachen den Expositionsparametern, die bei Patienten mit LBCL beobachtet wurden. Die Epcoritamab-Exposition ist bei FL-Patienten, die das dreistufige Aufdosierungsschema erhielten, vergleichbar mit den Patienten, die das zweistufige Aufdosierungsschema erhielten, abgesehen von zu erwartenden vorübergehend niedrigeren Talspiegelkonzentrationen in Zyklus 1 Tag 15 nach der zweiten Zwischendosis (3 mg) des dreistufigen Aufdosierungsschemas, verglichen mit der ersten vollen Dosis von 48 mg des zweistufigen Aufdosierungsschemas.

Resorption

Die Spitzenkonzentrationen wurden bei Patienten mit LBCL, die die volle Dosis von 48 mg erhielten, etwa nach 3-4 Tagen (T_{max}) erreicht.

Verteilung

Der geometrische Mittelwert (% VarK) des zentralen Verteilungsvolumens liegt bei 8,27 l (27,5 %) und das scheinbare Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht beträgt 25,6 l (81,8 %), basierend auf populationspharmakokinetischer Modellierung.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Epcoritamab wurde nicht direkt untersucht. Wie bei anderen Therapeutika auf Basis von Proteinen wird erwartet, dass Epcoritamab über katabole Stoffwechselwege in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Epcoritamab durchläuft wahrscheinlich eine saturierbare zielvermittelte Clearance. Der geometrische Mittelwert (% VarK) der Clearance (l/Tag) beträgt 0,441 (27,8 %). Die Halbwertzeit von Epcoritamab ist konzentrationsabhängig. Der aus der populationspharmakokinetischen Modellierung abgeleitete geometrische Mittelwert der Halbwertszeit von Epcoritamab (volle Dosis von 48 mg) lag je nach Anwendungshäufigkeit im Bereich von 22 bis 25 Tagen.

Besondere Patientengruppen

Nach Bereinigung um Unterschiede des Körpergewichts wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen des Alters (20–89 Jahre), Geschlechts oder der ethnischen Zugehörigkeit (weiß, asiatisch und sonstige), von leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (CrCl ≥ 30 ml/min bis CrCl < 90 ml/min) und leichter Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Gesamtbilirubin 1- bis 1,5-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert) auf die Pharmakokinetik von Epcoritamab beobachtet (AUC in Zyklus 1 innerhalb von etwa 36 %). Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) oder schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin > 3-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert) wurden nicht untersucht. Es liegen nur sehr begrenzte Daten von Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert, N = 1) vor. Die Pharmakokinetik von Epcoritamab ist daher in diesen Populationen nicht bekannt.

Wie bei anderen Therapeutika auf Basis von Proteinen besitzt das Körpergewicht (39–172 kg) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Epcoritamab. Auf Basis einer Expositions-Wirkungs-Analyse und klinischer Daten ist die Auswirkung des Körpergewichts auf die Exposition bei Patienten mit entweder niedrigem Körpergewicht (z. B. 46 kg) oder hohem Körpergewicht (z. B. 105 kg) und über Körpergewichtskategorien hinweg (< 65 kg, 65 bis < 85 kg, ≥ 85 kg) nicht klinisch relevant.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Epcoritamab wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Pharmakologie und/oder Toxikologie

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität von Epcoritamab durchgeführt.
Bei Cynomolgusaffen wurden Wirkungen beobachtet, die im Allgemeinen mit dem pharmakologischen Wirkmechanismus von Epcoritamab in Einklang standen. Diese Befunde umfassten dosisabhängige klinische Anzeichen (u. a. Erbrechen, verminderte Aktivität und Mortalität bei hohen Dosen) sowie Zytokinfreisetzung, reversible hämatologische Veränderungen, reversible B-Zell-Depletion im peripheren Blut und reversible Verminderung der lymphatischen Zellularität im sekundären lymphatischen Gewebe.

Mutagenität

Mit Epcoritamab wurden keine Studien zur Mutagenität durchgeführt.

Kanzerogenität

Mit Epcoritamab wurden keine Studien zur Kanzerogenität durchgeführt.

Beeinträchtigung der Fertilität

Mit Epcoritamab wurden keine tierexperimentellen Studien zur Fertilität durchgeführt. In einer 5-wöchigen Studie zur allgemeinen Toxizität nach intravenöser Gabe verursachte Epcoritamab in Dosen von bis zu 1 mg/kg/Woche jedoch keine toxikologischen Veränderungen der Reproduktionsorgane von männlichen oder weiblichen Cynomolgusaffen. Die AUC-Expositionen (zeitlich gemittelt über 7 Tage) unter der hohen Dosis bei Cynomolgusaffen waren vergleichbar mit denen von Patienten ($AUC_{0–7d}$), die die empfohlene Dosis erhielten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure
Sorbitol (E 420)
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln und/oder Verdünnungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Verdünntes oder zubereitetes Epcoritamab
Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Geschieht dies nicht, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und dürfen normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Die Exposition gegenüber Tageslicht ist zu minimieren. Vor der Anwendung soll die Epcoritamab-Lösung Raumtemperatur annehmen. Nach Ablauf des zulässigen Aufbewahrungszeitraums ist nicht verwendete Epcoritamab-Lösung zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach erstem Öffnen/ Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Brombutylgummistopfen, der am Kontaktpunkt mit Fluorpolymer beschichtet ist, und einem Aluminiumsiegel mit hellblauer Flip-off-Kappe aus Plastik, die 4 mg pro 0,8 ml Injektionslösung enthält.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Epcoritamab muss von medizinischem Fachpersonal zubereitet und als subkutane Injektion verabreicht werden.
Jede Durchstechflasche Epcoritamab ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Jede Durchstechflasche enthält ein Überfüllungsvolumen, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.

Epcoritamab wird in Form von 28-tägigen Zyklen und gemäß dem Dosierungsschema in Abschnitt 4.2 angewendet.

Epcoritamab sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen kontrolliert werden. Die Injektionslösung sollte eine farblose bis leicht gelbe Lösung sein. Nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt oder trüb ist oder wenn Fremdpartikel vorhanden sind.

Zubereitung von Epcoritamab

Die Zubereitung von Epcoritamab muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die verdünnte Lösung muss nicht filtriert werden.

Anweisungen zur Zubereitung der Initialdosis (0,16 mg) – **2 Verdünnungsschritte erforderlich**
Für jeden Transferschritt eine Spritze, Durchstechflasche und Nadel geeigneter Größe verwenden.

1) Durchstechflasche mit Epcoritamab vorbereiten a) Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Epcoritamab 4 mg/0,8 ml mit der **hellblauen** Kappe aus dem Kühlschrank. b) Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen. c) Die Durchstechflasche mit Epcoritamab vorsichtig schwenken. Die Durchstechflasche **NICHT** verwirbeln oder kräftig schütteln.
2) Durchführung der ersten Verdünnung a) Kennzeichnen Sie eine leere Durchstechflasche von geeigneter Größe als **„Verdünnung A“**. b) Überführen Sie **0,8 ml Epcoritamab** in die Durchstechflasche mit **Verdünnung A**. c) Überführen Sie **4,2 ml sterile 9 mg/ml- (0,9 %) -Natriumchlorid-Lösung** in die Durchstechflasche mit **Verdünnung A**. Die initial verdünnte Lösung enthält 0,8 mg/ml Epcoritamab. d) Die Durchstechflasche mit **Verdünnung A** 30–45 Sekunden lang sanft schwenken.
3) Durchführung der zweiten Verdünnung a) Kennzeichnen Sie eine leere Durchstechflasche von geeigneter Größe als **„Verdünnung B“**. b) Überführen Sie **2 ml Lösung** aus der als **Verdünnung A** gekennzeichneten Durchstechflasche in die Durchstechflasche mit **Verdünnung B**. Die Durchstechflasche mit **Verdünnung A** wird nicht mehr benötigt und sollte entsorgt werden. c) Überführen Sie **8 ml sterile 9 mg/ml- (0,9 %)-Natriumchloridlösung** in die Durchstechflasche mit **Verdünnung B**, um eine endgültige Konzentration von 0,16 mg/ml zu erreichen. d) Die Durchstechflasche mit **Verdünnung B** 30–45 Sekunden lang sanft schwenken.
4) Entnahme der Dosis Ziehen Sie **1 ml der verdünnten Epcoritamab-Lösung** aus der Durchstechflasche mit **Verdünnung B** in eine Spritze auf. Die Durchstechflasche mit **Verdünnung B** wird nicht mehr benötigt und sollte entsorgt werden.
5) Spritze kennzeichnen Vermerken Sie die Produktbezeichnung, die Wirkstärke (0,16 mg), das Datum und die Tageszeit auf der Spritze. Zur Aufbewahrung von verdünntem Epcoritamab siehe Abschnitt 6.3.
6) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Epcoritamab sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anweisungen zur Zubereitung der Zwischendosis (0,8 mg) – **1 Verdünnungsschritt erforderlich**
Für jeden Transferschritt eine Spritze, Durchstechflasche und Nadel geeigneter Größe verwenden.

1) Durchstechflasche mit Epcoritamab vorbereiten a) Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Epcoritamab 4 mg/0,8 ml mit der **hellblauen** Kappe aus dem Kühlschrank. b) Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen. c) Die Durchstechflasche mit Epcoritamab vorsichtig schwenken. Die Durchstechflasche **NICHT** verwirbeln oder kräftig schütteln.
2) Durchführung der Verdünnung a) Kennzeichnen Sie eine leere Durchstechflasche von geeigneter Größe als **„Verdünnung A“**. b) Überführen Sie **0,8 ml Epcoritamab** in die Durchstechflasche mit **Verdünnung A**.

c) Überführen Sie **4,2 ml sterile 9 mg/ml- (0,9 %) Natriumchloridlösung** in die Durchstechflasche mit **Verdünnung A**, um eine endgültige Konzentration von 0,8 mg/ml zu erreichen. d) Die Durchstechflasche mit **Verdünnung A** 30–45 Sekunden lang sanft schwenken.
3) Entnahme der Dosis Ziehen Sie **1 ml der verdünnten Epcoritamab-Lösung** aus der Durchstechflasche mit **Verdünnung A** in eine Spritze auf. Die Durchstechflasche mit **Verdünnung A** wird nicht mehr benötigt und sollte entsorgt werden.
4) Spritze kennzeichnen Vermerken Sie die Produktbezeichnung, die Wirkstärke (0,8 mg), das Datum und die Tageszeit auf der Spritze. Zur Aufbewahrung von verdünntem Epcoritamab siehe Abschnitt 6.3.
5) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Epcoritamab sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

<u>Anweisungen zur Zubereitung der zweiten Zwischendosis (3 mg) – **Keine Verdünnung erforderlich**</u>
Eine Epcoritamab-Dosis von 3 mg ist nur für FL-Patienten erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

1) Durchstechflasche mit Epcoritamab vorbereiten a) Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Epcoritamab 4 mg/0,8 ml mit der **hellblauen** Kappe aus dem Kühlschrank. b) Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen. c) Die Durchstechflasche mit Epcoritamab vorsichtig schwenken. Die Durchstechflasche **NICHT** verwirbeln oder kräftig schütteln.
2) Entnahme der Dosis Ziehen Sie **0,6 ml Epcoritamab** in eine Spritze auf.
3) Spritze kennzeichnen Vermerken Sie die Produktbezeichnung, die Wirkstärke (3 mg), das Datum und die Tageszeit auf der Spritze. Zur Aufbewahrung von zubereitetem Epcoritamab siehe Abschnitt 6.3.
4) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen von Epcoritamab sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/23/1759/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. September 2023
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juli 2024

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tepkinly 48 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 0,8-ml-Durchstechflasche enthält 48 mg Epcoritamab in einer Konzentration von 60 mg/ml.

Jede Durchstechflasche enthält ein Überfüllungsvolumen, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.

Epcoritamab ist ein humanisierter bispezifischer Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper gegen CD3- und CD20-Antigene, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Tepkinly-Durchstechflasche enthält 21,9 mg Sorbitol und 0,42 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Farblose bis leicht gelbliche Lösung, pH 5,5 und Osmolalität von etwa 211 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (*diffuse large B-cell lymphoma,* DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom (FL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Tepkinly darf nur unter Aufsicht eines in der Krebstherapie erfahrenen Arztes angewendet werden. Es sollte mindestens 1 Dosis Tocilizumab zur Behandlung bei Auftreten eines CRS verfügbar sein, bevor Epcoritamab in Zyklus 1 gegeben wird. Eine zusätzliche Dosis Tocilizumab sollte innerhalb von 8 Stunden nach Gabe der ersten Tocilizumab-Dosis verfügbar sein.

Dosierung

Empfohlene Prämedikation und Dosierungsschema

Tepkinly ist entsprechend folgendem Aufdosierungsschema in 28-tägigen Zyklen zu verabreichen. Hierbei wird in Tabelle 1 das Schema für Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom und in Tabelle 2 das Schema für Patienten mit follikulärem Lymphom beschrieben.

Tabelle 1 Zweistufiges Aufdosierungsschema von Tepkinly für Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom

Dosierungsschema	Behandlungszyklus	Tage	Epcoritamab-Dosis (mg)[a]
Wöchentlich	Zyklus 1	1	0,16 mg (Step-up-Dosis 1)
		8	0,8 mg (Step-up-Dosis 2)
		15	48 mg (erste volle Dosis)
		22	48 mg
Wöchentlich	Zyklus 2–3	1, 8, 15, 22	48 mg
Alle 2 Wochen	Zyklus 4–9	1, 15	48 mg
Alle 4 Wochen	Zyklus 10 und folgende	1	48 mg
[a] 0,16 mg ist eine Initialdosis, 0,8 mg eine Zwischendosis und 48 mg eine volle Dosis.			

Tabelle 2 Dreistufiges Aufdosierungsschema von Tepkinly für Patienten mit follikulärem Lymphom

Dosierungsschema	Behandlungszyklus	Tage	Epcoritamab-Dosis (mg)[a]
Wöchentlich	Zyklus 1	1	0,16 mg (Step-up-Dosis 1)
		8	0,8 mg (Step-up-Dosis 2)
		15	3 mg (Step-up-Dosis 3)
		22	48 mg (erste volle Dosis)
Wöchentlich	Zyklus 2–3	1, 8, 15, 22	48 mg
Alle 2 Wochen	Zyklus 4–9	1, 15	48 mg
Alle 4 Wochen	Zyklus 10 und folgende	1	48 mg
[a] 0,16 mg ist eine Initialdosis, 0,8 mg eine Zwischendosis, 3 mg eine zweite Zwischendosis und 48 mg eine volle Dosis.			

Tepkinly sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet werden.

Einzelheiten zur empfohlenen Vormedikation bei Zytokinfreisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome*, CRS) sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 3 Epcoritamab-Vormedikation

Zyklus	Vormedikation erforderlich	Vormedikation	Verabreichung
Zyklus 1	alle Patienten	Dexamethason[b] (15 mg oral oder intravenös) oder Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent	• 30–120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab • und an drei aufeinander folgenden Tagen nach jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab in Zyklus 1

		• Diphenhydramin (50 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent • Paracetamol (650 bis 1 000 mg oral)	• 30–120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab
Zyklus 2 und danach	Patienten, bei denen unter der vorherigen Dosis ein CRS des Grads 2 oder 3[a] aufgetreten ist	Dexamethason[b] (15 mg oral oder intravenös) oder Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent	• 30–120 Minuten vor der nächsten Anwendung von Epcoritamab nach einem CRS-Ereignis des Grads 2 oder 3[a] • und an drei aufeinander folgenden Tagen nach der nächsten Anwendung von Epcoritamab, bis nach Anwendung von Epcoritamab kein CRS jeglichen Grades auftritt
[a] Die Behandlung mit Epcoritamab wird nach einem CRS-Ereignis des Grads 4 dauerhaft abgebrochen. [b] Basierend auf der Optimierungsstudie GCT3013-01 ist Dexamethason das bevorzugte Corticosteroid zur CRS-Prophylaxe.			

Eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) und Herpes-Virus-Infektionen wird insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Steroiden dringend empfohlen.

Tepkinly sollte nur bei ausreichend hydrierten Patienten angewendet werden.

Es wird dringend empfohlen, dass alle Patienten während Zyklus 1 die folgenden Empfehlungen zur Flüssigkeitsaufnahme einhalten, sofern dies nicht medizinisch kontraindiziert ist:

- Aufnahme von 2 bis 3 l Flüssigkeit innerhalb 24 Stunden vor jeder Anwendung von Epcoritamab
- Absetzen blutdrucksenkender Medikamente für 24 Stunden vor jeder Anwendung von Epcoritamab
- Gabe von 500 ml isotonischer intravenöser (IV) Flüssigkeit am Tag der Anwendung von Epcoritamab vor der Verabreichung; UND
- Aufnahme von 2 bis 3 l Flüssigkeit innerhalb 24 Stunden nach jeder Verabreichung von Epcoritamab.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines klinischen Tumorlysesyndroms (*clinical tumour lysis syndrome*, CTLS) wird eine Flüssigkeitszufuhr sowie eine vorbeugende Behandlung mit einem Harnsäure senkenden Mittel empfohlen.

Die Patienten sind nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder eines immunzellassoziierten Neurotoxizitätssyndroms (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) zu überwachen und gemäß den aktuellen Leitlinien zu behandeln. Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome eines CRS und ICANS aufzuklären und anzuweisen, unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS und ICANS auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit DLBCL sind nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufzunehmen, um sie auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder ICANS zu überwachen.

Dosisanpassungen und Behandlung von Nebenwirkungen

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)
Bei Patienten, die mit Epcoritamab behandelt werden, kann sich ein CRS entwickeln.
Andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie sind abzuklären und entsprechend zu behandeln.
Bei Verdacht auf ein CRS sind die Empfehlungen in Tabelle 4 einzuhalten. Patienten, bei denen ein CRS auftritt, sollten während der nächsten geplanten Epcoritamab-Verabreichung häufiger überwacht werden.

Tabelle 4 Leitlinie für die CRS-Einstufung und -Behandlung

Grad[a]	**Empfohlene Therapie**	**Dosisanpassung von Epcoritamab**
Grad 1 • Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C)	Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason[b] kann angewendet werden Bei fortgeschrittenem Alter, hoher Tumorlast, zirkulierenden Tumorzellen, Antipyretika-refraktärem Fieber: • eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab[d] sollte erwogen werden Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe **Tabelle 5**	Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen
Grad 2 • Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C) und • Hypotonie, die keine Vasopressoren erfordert und/oder • Hypoxie, die eine Sauerstoffgabe mit geringer Durchflussrate[e] mittels Nasenkanüle oder Blow-by erfordert	Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason[b] sollte erwogen werden Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab[d] wird empfohlen Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist: • alternative Immunsuppressiva[g] und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe **Tabelle 5**	Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen

Grad[a]	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
Grad 3 • Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C) und • Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert und/oder • Hypoxie, die eine Sauerstoffgabe mit hoher Durchflussrate[f] mittels Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Non-Rebreather-Maske oder Venturi-Maske erfordert	Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason[c] sollte angewendet werden Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab[d] wird empfohlen Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist: • alternative Immunsuppressiva[g] und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe **Tabelle 5**	Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen Falls ein CRS von Grad 3 länger als 72 Stunden andauert, sollte Epcoritamab abgesetzt werden. Bei mehr als 2 Einzelereignissen mit einem CRS von Grad 3, auch falls jedes Ereignis innerhalb von 72 Stunden auf Grad 2 zurückging, sollte Epcoritamab abgesetzt werden.
Grad 4 • Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C) und • Hypotonie, die ≥ 2 Vasopressoren erfordert (ausgenommen Vasopressin) und/oder • Hypoxie, die eine Überdruckbeatmung erfordert (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung)	Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason[c] sollte angewendet werden Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab[d] wird empfohlen Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist: • alternative Immunsuppressiva[g] und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe **Tabelle 5**	Epcoritamab dauerhaft absetzen

Grad[a]	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
[a] CRS-Einstufung gemäß ASTCT-Konsensuskriterien [b] Dexamethason sollte in einer Dosis von 10–20 mg pro Tag (oder Äquivalent) angewendet werden. [c] Dexamethason sollte in einer Dosis von 10–20 mg intravenös alle 6 Stunden verabreicht werden. [d] Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (maximal 800 mg pro Dosis). Bei Bedarf erneute Gabe von Tocilizumab nach frühestens 8 Stunden. Maximal 2 Dosen in 24 Stunden [e] Sauerstoffgabe mit geringer Durchflussrate ist definiert als Sauerstoffgabe mit einer Durchflussrate von < 6 l/Minute. [f] Sauerstoffgabe mit hoher Durchflussrate ist definiert als Sauerstoffgabe mit einer Durchflussrate von ≥ 6 l/Minute. [g] Riegler L et al. (2019)		

Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen. Andere Ursachen von neurologischen Symptomen müssen ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf ein ICANS sind die Empfehlungen in Tabelle 5 einzuhalten.

Tabelle 5 Leitlinie für die ICANS-Einstufung und -Behandlung

Grad[a]	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
Grad 1[b] ICE-Score[c] 7–9[b] oder eingetrübtes Bewusstsein[b]: spontan erweckbar	Behandlung mit Dexamethason[d] Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam) Kein gleichzeitiges CRS: • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS: • Behandlung mit Dexamethason[d] • Alternative immunsupprimierende Therapie[e] anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich	Epcoritamab bis zum Abklingen des Ereignisses aussetzen
Grad 2[b] ICE-Score[c] 3–6 oder eingetrübtes Bewusstsein[b]: durch Ansprache erweckbar	Behandlung mit Dexamethason[f] Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam) Kein gleichzeitiges CRS: • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS: • Behandlung mit Dexamethason[d] • Alternative immunsupprimierende Therapie[e] anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich	Epcoritamab bis zum Abklingen des Ereignisses aussetzen

Grad[a]	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
Grad 3[b] ICE-Score[c] 0–2 oder eingetrübtes Bewusstsein[b]: nur durch taktile Reize erweckbar, oder Krampfanfälle[b], entweder: • fokale oder generalisierte klinische Krampfanfälle, die rasch abklingen, oder • nicht konvulsive Krampfanfälle im Elektroenzephalogramm (EEG), die nach Intervention abklingen, oder erhöhter intrakranieller Druck: fokales/lokales Ödem[b] in der Neurobildgebung[c]	Behandlung mit Dexamethason[g] • Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1 000 mg/Tag einleiten Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam) Kein gleichzeitiges CRS: • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS: • Behandlung mit Dexamethason ○ Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1 000 mg/Tag einleiten • Alternative immunsupprimierende Therapie[e] anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich	Epcoritamab dauerhaft absetzen
Grad 4[b] ICE-Score[c, b] 0 oder eingetrübtes Bewusstsein[b], entweder: • Patient ist nicht oder nur durch kräftige oder repetitive taktile Reize erweckbar oder • Stupor oder Koma oder Krampfanfälle[b], entweder: • lebensbedrohlicher längerer Krampfanfall (> 5 Minuten) oder • repetitive klinische oder elektrische Krampfanfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zur Baseline	Behandlung mit Dexamethason[g] • Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1 000 mg/Tag einleiten Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam) Kein gleichzeitiges CRS: • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS: • Behandlung mit Dexamethason ○ bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1 000 mg/Tag einleiten • Alternative immunsupprimierende Therapie[e] anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich	Epcoritamab dauerhaft absetzen

Grad[a]	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
oder Motorische Befunde[b]: • tiefe fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese oder erhöhter intrakranieller Druck/zerebrales Ödem[b], mit Anzeichen/Symptomen wie: • diffuses zerebrales Ödem in der Neurobildgebung oder • Dezerebrations- oder Dekortikationshaltung oder • Lähmung des VI. Hirnnervs oder • Papillenödem oder • Cushing-Triade		

[a] ICANS-Einstufung gemäß konsentiertem ICANS-Grading-System der ASTCT
[b] Der ICANS-Grad wird durch das schwerste Ereignis bestimmt (ICE-Score, Bewusstseinslage, Krampfanfälle, motorische Befunde, erhöhter intrakranieller Druck/zerebrales Ödem), das nicht auf andere Ursachen zurückzuführen ist.
[c] Wenn der Patient erweckbar und in der Lage ist, die Beurteilung hinsichtlich einer Immuneffektorzell-assoziierten Enzephalopathie (*immune effector cell-associated encephalopathy*, ICE) zu absolvieren, Folgendes beurteilen: Orientierung (bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); Benennen (3 Gegenstände benennen, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); Befolgen von Anweisungen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie die Zunge heraus“ = 1 Punkt); Schreiben (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt); Aufmerksamkeit (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht erweckbar und nicht fähig ist, die ICE-Beurteilung zu absolvieren (ICANS-Grad 4): 0 Punkte.
[d] Dexamethason sollte in einer Dosis von 10 mg intravenös alle 12 Stunden verabreicht werden.
[e] Riegler L et al. (2019)
[f] Dexamethason 10–20 mg intravenös alle 12 Stunden
[g] Dexamethason 10–20 mg intravenös alle 6 Stunden

Tabelle 6 Empfohlene Dosisanpassungen bei anderen Nebenwirkungen

Nebenwirkung[1]	Schweregrad[1]	Vorgehen
Infektionen (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1-4	• Behandlung mit Epcoritamab bei Patienten mit aktiver Infektion aussetzen, bis die Infektion abgeklungen ist

		• bei Grad 4 ein dauerhaftes Absetzen von Epcoritamab in Betracht ziehen
Neutropenie oder febrile Neutropenie (siehe Abschnitt 4.8)	absolute Neutrophilenzahl (ANC) von < 0,5 x 10^9/l	Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die ANC ≥ 0,5 x 10^9/l beträgt
Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.8.)	Thrombozytenzahl von < 50 x 10^9/l	Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die Thrombozytenzahl ≥ 50 x 10^9/l beträgt
andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 3 oder höher	Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die Toxizität auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist
[1] gemäß *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE), Version 5.0		

Versäumte oder verzögerte Anwendung

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
Ein erneuter Initialzyklus (identisch mit Zyklus 1 mit Standard-CRS-Prophylaxe) ist erforderlich:

- wenn zwischen der Initialdosis (0,16 mg) und der Zwischendosis (0,8 mg) mehr als 8 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen der Zwischendosis (0,8 mg) und der ersten vollen Dosis (48 mg) mehr als 14 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen den vollen Dosen (48 mg) mehr als 6 Wochen vergangen sind.

Nach dem erneuten Initialzyklus sollte der Patient die Behandlung an Tag 1 des nächsten geplanten Behandlungszyklus fortsetzen (nach dem Zyklus, in dem die verzögerte Anwendung stattfand).

Follikuläres Lymphom
Ein erneuter Initialzyklus (identisch mit Zyklus 1 mit Standard-CRS-Prophylaxe) ist erforderlich:

- wenn zwischen der Initialdosis (0,16 mg) und der Zwischendosis (0,8 mg) mehr als 8 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen der Zwischendosis (0,8 mg) und der zweiten Zwischendosis (3 mg) mehr als 8 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen der zweiten Zwischendosis (3 mg) und der ersten vollen Dosis (48 mg) mehr als 14 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen zwei vollen Dosen (48 mg) mehr als 6 Wochen vergangen sind.

Nach dem erneuten Initialzyklus sollte der Patient die Behandlung an Tag 1 des nächsten geplanten Behandlungszyklus fortsetzen (nach dem Zyklus, in dem die verzögerte Anwendung stattfand).

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz nicht für erforderlich gehalten. Epcoritamab wurde bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz nicht untersucht. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz nicht für erforderlich gehalten. Epcoritamab wurde bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (definiert als Gesamtbilirubin > 3-Faches der oberen Normgrenze (*upper limit of normal*, ULN) und jeglicher AST-Wert) nicht untersucht, und es liegen nur begrenzte Daten von Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (definiert als Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert) vor. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tepkinly bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tepkinly wird subkutan angewendet. Es wird ausschließlich als subkutane Injektion verabreicht, vorzugsweise in den unteren Bauchbereich oder in den Oberschenkel. Ein Wechsel der Injektionsstelle von links nach rechts oder umgekehrt wird empfohlen, insbesondere während des wöchentlichen Anwendungsschemas (d. h. Zyklus 1–3).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, sind Fälle eines CRS, das lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, aufgetreten. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen eines CRS zählen Fieber, Hypotonie und Hypoxie. Weitere Anzeichen und Symptome eines CRS, die bei mehr als 2 Patienten beobachtet wurden, umfassten Schüttelfrost, Tachykardie, Kopfschmerzen und Dyspnoe.

Die meisten CRS-Ereignisse traten in Zyklus 1 auf und standen mit der ersten vollen Dosis von Epcoritamab in Zusammenhang. Zur Minderung des CRS-Risikos sind prophylaktisch Corticosteroide zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten müssen nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden.
Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS ist eine unterstützende Behandlung mit Tocilizumab und/oder Corticosteroiden wie erforderlich einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 4).
Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines CRS aufgeklärt und angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren und unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn

zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten. Die Behandlung des CRS kann je nach Schwere des CRS entweder eine vorübergehende Verzögerung oder ein Absetzen von Epcoritamab erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit DLBCL sind nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufzunehmen, um sie auf Anzeichen und Symptome eines CRS zu überwachen.

Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, traten Fälle eines ICANS auf, darunter ein tödliches Ereignis. Ein ICANS kann sich in Form von Aphasie, Bewusstseinsstörungen, kognitiven Beeinträchtigungen, motorischer Schwäche, Krampfanfällen und zerebralen Ödemen äußern.

Die meisten ICANS-Fälle traten innerhalb von Zyklus 1 der Behandlung mit Epcoritamab auf, einige jedoch mit verzögertem Beginn.

Die Patienten müssen nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines ICANS überwacht werden.
Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines ICANS ist eine Behandlung mit Corticosteroiden und nicht sedierenden Antikonvulsiva wie erforderlich einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines ICANS sowie über das möglicherweise verzögerte Einsetzen der Ereignisse informiert werden. Die Patienten sind anzuweisen, sich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen und unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines ICANS auftreten. Die Behandlung mit Epcoritamab ist wie empfohlen entweder aufzuschieben oder abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit DLBCL sind nach Verabreichung der Dosis von 48 mg an Tag 15 von Zyklus 1 für 24 Stunden stationär aufzunehmen, um sie auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen.

Schwerwiegende Infektionen

Die Behandlung mit Epcoritamab kann das Infektionsrisiko erhöhen. In klinischen Studien wurden bei mit Epcoritamab behandelten Patienten schwere oder tödliche Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Anwendung von Epcoritamab bei Patienten mit klinisch bedeutsamen aktiven systemischen Infektionen ist zu vermeiden.
Gegebenenfalls sind vor und während der Behandlung mit Epcoritamab prophylaktische Antimikrobiotika zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sind vor und nach der Anwendung von Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen und entsprechend zu behandeln. Im Fall einer febrilen Neutropenie sollten die Patienten auf eine Infektion untersucht und entsprechend den lokalen Leitlinien mit Antibiotika, Flüssigkeitszufuhr und sonstigen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS wurde bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein TLS Flüssigkeit und eine prophylaktische Behandlung mit harnsäuresenkenden Arzneimitteln erhalten. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines TLS hin überwacht werden, insbesondere Patienten mit hoher Tumorlast oder schnell proliferierenden Tumoren und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die laborchemischen Blutwerte sollten überwacht und Auffälligkeiten umgehend behandelt werden.

Tumor-Flare-Reaktion

Bei Patienten, die mit Epcoritamab behandelt wurden, wurde über eine Tumor-Flare-Reaktion berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Symptomen können lokale Schmerzen und Schwellungen gehören. In Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus von Epcoritamab ist eine Tumor-Flare-Reaktion wahrscheinlich auf den Einstrom von T-Zellen in die Tumorgebiete nach der Verabreichung von Epcoritamab zurückzuführen.

Es wurden keine spezifischen Risikofaktoren für eine Tumor-Flare-Reaktion identifiziert. Bei Patienten mit voluminösen Tumoren, die sich in unmittelbarer Nähe der Atemwege und/oder eines lebenswichtigen Organs befinden, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko einer Beeinträchtigung und Morbidität aufgrund eines Masseneffekts als Folge eines Tumor Flare. Mit Epcoritamab behandelte Patienten sollten überwacht und auf Tumor-Flare-Reaktionen an kritischen Körperstellen untersucht werden.

CD20-negative Erkrankung

Zu Patienten mit CD20-negativem DLBCL und Patienten mit CD20-negativem FL, die mit Epcoritamab behandelt wurden, liegen nur begrenzte Daten vor, und es ist möglich, dass Patienten mit CD20-negativem DLBCL und Patienten mit CD20-negativem FL im Vergleich zu Patienten mit CD20-positivem DLBCL bzw. Patienten mit CD20-positivem FL einen geringeren Nutzen haben. Die potenziellen Risiken und Vorteile einer Behandlung von Patienten mit CD20-negativem DLBCL und FL mit Epcoritamab sollten abgewogen werden.

Patientenkarte

Der Arzt muss den Patienten über das Risiko eines CRS und ICANS sowie über alle Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS informieren. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn bei ihnen Anzeichen und Symptome von CRS und/oder ICANS auftreten. Den Patienten ist eine Patientenkarte auszuhändigen und sie sollten angewiesen werden, die Karte jederzeit bei sich zu haben. Diese Karte beschreibt die Symptome von CRS und ICANS, die, falls sie auftreten, den Patienten veranlassen sollten, sofort einen Arzt aufzusuchen.

Immunisierung

Lebendimpfstoffe und/oder attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen während der Behandlung mit Epcoritamab nicht verabreicht werden. Es wurden keine Studien bei Patienten durchgeführt, die Lebendimpfstoffe erhalten haben.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 21,9 mg Sorbitol pro Durchstechflasche entsprechend 27,33 mg/ml.

Dieses Arzneimittel enthält 0,42 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche entsprechend 0,4 mg/ml. Polysorbat 80 kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die vorübergehende Erhöhung bestimmter proinflammatorischer Zytokine durch Epcoritamab kann die Aktivitäten der CYP450-Enzyme unterdrücken. Wenn bei Patienten, die mit CYP450-Substraten mit enger therapeutischer Breite behandelt werden, eine Therapie mit Epcoritamab eingeleitet wird, sollte ein therapeutisches Monitoring erwogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter /Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Vor Beginn der Behandlung mit Epcoritamab ist der Schwangerschaftsstatus bei Frauen im gebärfähigen Alter zu überprüfen.

Schwangerschaft

Aufgrund seines Wirkmechanismus könnte Epcoritamab bei Anwendung in der Schwangerschaft eine Schädigung des Fötus hervorrufen, darunter B-Zell-Lymphozytopenie und Veränderungen der normalen Immunantwort. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Epcoritamab bei Schwangeren vor. Mit Epcoritamab wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt. IgG1-Antikörper wie Epcoritamab können die Plazenta passieren und so zu einer Exposition des Fötus führen. Schwangere sind über das potenzielle Risiko für den Fötus zu informieren.
Epcoritamab wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung praktizieren, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epcoritamab in die Muttermilch übergeht oder Auswirkungen auf die Milchbildung hat. Da IgGs bekanntermaßen in der Muttermilch vorhanden sind, kann das Neugeborene über die Muttermilch mit Epcoritamab in Berührung kommen. Während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Mit Epcoritamab wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Die Auswirkungen von Epcoritamab auf die Fertilität von Männern und Frauen sind nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Epcoritamab hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund der Möglichkeit eines ICANS sind die Patienten darauf hinzuweisen, beim Autofahren, Radfahren oder Bedienen von schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen Vorsicht walten zu lassen (bzw. im Fall von Symptomen auf diese Tätigkeiten zu verzichten).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
Die Sicherheit von Epcoritamab wurde in der nicht randomisierten einarmigen Studie GCT3013-01 bei 382 Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktärem großzelligen B-Zell-Lymphom (N=167), follikulären Lymphom (N=129) und follikulären Lymphom (dreistufiges Aufdosierungsschema N=86) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie untersucht. Berücksichtigt wurden alle Patienten, die in die 48-mg-Gruppe aufgenommen wurden und mindestens eine Dosis Epcoritamab erhielten.

Die Dauer der Behandlung mit Epcoritamab betrug im Median 4,9 Monate (Spannweite: <1-30 Monate).

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) waren CRS, Reaktionen an der Injektionsstelle, Ermüdung/Fatigue, virale Infektionen, Neutropenie, Schmerzen des Bewegungsapparates, Fieber und Diarrhö.

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 50 % der Patienten auf. Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung (≥ 10 %) war CRS (34 %). Bei 14 Patienten (3,7 %) kam es zu einer tödlichen Nebenwirkung (Pneumonie bei 9 Patienten (2,4 %), virale Infektionen bei 4 Patienten (1,0 %) und ICANS bei 1 Patienten (0,3 %)).

Nebenwirkungen, die zum Behandlungsabbruch führten, traten bei 6,8 % der Patienten auf. Die Behandlung mit Epcoritamab wurde bei 14 (3,7 %) Patienten aufgrund einer Pneumonie, bei 8 Patienten (2,1 %) aufgrund einer viralen Infektion, bei 2 (0,5 %) Patienten aufgrund von Ermüdung/Fatigue und bei jeweils 1 (0,3 %) Patienten aufgrund eines CRS, ICANS oder Diarrhö abgebrochen.

Bei 42 % der Patienten wurde die Anwendung aufgrund von Nebenwirkungen aufgeschoben. Nebenwirkungen, die zu einer Verzögerung der Anwendung (≥ 3 %) führten, waren virale Infektionen (17 %), CRS (11 %), Neutropenie (5,2 %), Pneumonie (4,7 %), Infektion der oberen Atemwege (4,2 %) und Fieber (3,7 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Epcoritamab aus klinischen Studien (Tabelle 7) sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt und anhand folgender Konvention gegliedert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000) und sehr selten (< 1/10 000).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 7 Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem LBCL oder FL, die in der Studie GCT3013-01 mit Epcoritamab behandelt wurden

Systemorganklasse/bevorzugter Begriff oder Nebenwirkung	Alle Grade	Grad 3–4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
virale Infektion[a]	sehr häufig	häufig
Pneumonie[b]	sehr häufig	häufig
Infektion der oberen Atemwege[c]	sehr häufig	häufig
Pilzinfektionen[d]	häufig	
Sepsis[e]	häufig	häufig
Cellulitis	häufig	häufig
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Tumor-Flare-Reaktion	häufig	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Neutropenie[f]	sehr häufig	sehr häufig
Anämie[g]	sehr häufig	häufig
Thrombozytopenie[h]	sehr häufig	häufig
Lymphopenie[i]	sehr häufig	häufig
febrile Neutropenie	häufig	häufig
Erkrankungen des Immunsystems		
Zytokinfreisetzungssyndrom[j]	sehr häufig	häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
verminderter Appetit	sehr häufig	gelegentlich
Hypokaliämie	häufig	häufig
Hypophosphatämie	häufig	häufig
Hypomagnesiämie	häufig	gelegentlich
Tumorlysesyndrom[k]	häufig	gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	sehr häufig	gelegentlich
Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom[j]	häufig	
Herzerkrankungen		
Herzrhythmusstörungen[l]	häufig	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Pleuraerguss	häufig	häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhö	sehr häufig	gelegentlich
Abdominalschmerzen[m]	sehr häufig	häufig
Übelkeit	sehr häufig	gelegentlich
Erbrechen	häufig	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag[n]	sehr häufig	
Pruritus	häufig	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Schmerzen des Bewegungsapparates[o]	sehr häufig	häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Reaktionen an der Injektionsstelle[p]	sehr häufig	
Ermüdung/Fatigue[q]	sehr häufig	häufig
Fieber[r]	sehr häufig	häufig
Ödem[s]	sehr häufig	häufig
Untersuchungen		
Alaninaminotransferase erhöht	häufig	häufig
Aspartataminotransferase erhöht	häufig	häufig
Kreatininwert im Blut erhöht	häufig	

Natriumgehalt im Blut vermindert[t]	häufig	gelegentlich
Alkalische Phosphatase erhöht	häufig	

Unerwünschte Ereignisse wurden anhand NCI CTCAE Version 5.0 eingestuft.
[a] Virusinfektion umfasst COVID-19, Cytomegalovirus-Chorioretinitis, Cytomegalievirus-Colitis, Cytomegalievirus-Infektion, Reaktivierung einer Cytomegalievirus-Infektion, virale Gastroenteritis, Herpes simplex, Herpes-simplex-Reaktivierung, Herpesvirus-Infektion, Herpes zoster, oralen Herpes, postakutes COVID-19-Syndrom und Varicella-Zoster-Virusinfektion.
[b] Pneumonie umfasst COVID-19-Pneumonie und Pneumonie.
[c] Infektion der oberen Atemwege umfasst Laryngitis, Pharyngitis, Infektion mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus, Rhinitis, Rhinovirusinfektion und Infektion der oberen Atemwege.
[d] Pilzinfektionen umfasst Candida-Infektionen, Ösophagus-Candidiasis, orale Candidiasis und oropharyngeale Candidiasis.
[e] Sepsis umfasst Bakteriämie, Sepsis und septischen Schock.
[f] Neutropenie umfasst Neutropenie und verringerte Neutrophilenzahl.
[g] Anämie umfasst Anämie und Serumferritin vermindert.
[h] Thrombozytopenie umfasst Thrombozytenzahl vermindert und Thrombozytopenie.
[i] Lymphopenie umfasst verminderte Lymphozytenzahl und Lymphopenie.
[j] Unerwünschte Ereignisse durch CRS und ICANS wurden anhand der Konsensuskriterien der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) eingestuft.
[k] Klinisches Tumorlysesyndrom wurde nach Cairo-Bishop eingestuft.
[l] Herzrhythmusstörungen umfasst Bradykardie, Sinusbradykardie, Sinustachykardie, supraventrikuläre Tachykardie und Tachykardie.
[m] Abdominalschmerzen umfasst Bauchbeschwerden, Bauchschmerzen, Unterleibsschmerzen, Oberbauchschmerzen und Druckempfindlichkeit im Unterleib.
[n] Ausschlag umfasst Ausschlag, erythematösen Ausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulösen Ausschlag, papulösen Ausschlag, juckenden Ausschlag, pustulösen Ausschlag und vesikulären Ausschlag.
[o] Schmerzen des Bewegungsapparates umfasst Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Flankenschmerzen, muskuloskelettale Brustschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Muskelschmerzen, Nackenschmerzen, nicht kardiale Brustschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten und Rückenschmerzen.
[p] Reaktionen an der Injektionsstelle umfasst Hämatom an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Hypertrophie der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Raumforderung an der Injektionsstelle, Knoten an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle und Urtikaria an der Injektionsstelle.
[q] Ermüdung umfasst Asthenie, Fatigue und Lethargie.
[r] Fieber umfasst erhöhte Körpertemperatur und Fieber.
[s] Ödem umfasst Gesichtsödeme, generalisierte Ödeme, Ödeme, periphere Ödeme, periphere Schwellungen, Schwellungen und Schwellung des Gesichts.
[t] Verminderter Natriumgehalt im Blut umfasst verringerten Natriumgehalt im Blut und Hyponatriämie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokinfreisetzungssyndrom

Zweistufiges Aufdosierungsschema (Großzelliges B-Zell-Lymphom und Follikuläres Lymphom)

In der Studie GCT3013-01 trat ein CRS jeglichen Grads bei 58 % (171/296) der mit Epcoritamab nach dem zweistufigen Aufdosierungsschema behandelten Patienten mit Großzelligem B-Zell-Lymphom und Follikulärem Lymphom auf. Die Inzidenz eines CRS des Grads 1 belief sich auf 35 %, des Grads 2 auf 21 % und des Grads 3 auf 2,4 % der Patienten. Bei 21 % der Patienten wurde ein wiederkehrendes CRS beobachtet. Ein CRS jeglichen Grads trat bei 9,8 % der Patienten nach der Initialdosis (Zyklus 1 Tag 1), bei 13 % nach der Zwischendosis (Zyklus 1 Tag 8), bei 51 % nach der ersten vollen Dosis (Zyklus 1 Tag 15), bei 6,5 % nach der zweiten vollen Dosis (Zyklus 1 Tag 22) und bei 3,7 % nach der dritten vollen Dosis (Zyklus 2 Tag 1) oder später auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS nach der

letzten verabreichten Epcoritamab-Dosis betrug 2 Tage (Spannweite: 1 bis 12 Tage). Die mediane Dauer bis zum Auftreten des CRS nach der ersten vollen Dosis betrug 19,3 Stunden (Spannweite: <0,1 bis 7 Tage). Das CRS klang bei 99 % der Patienten wieder ab, und die mediane Dauer der CRS-Ereignisse lag bei 2 Tagen (Spannweite: 1 bis 54 Tage).

Bei den 171 Patienten, bei denen ein CRS auftrat, waren die häufigsten Anzeichen und Symptome eines CRS Fieber (99 %), Hypotonie (32 %) und Hypoxie (16 %). Weitere Anzeichen und Symptome eines CRS, die bei ≥3 % der Patienten beobachtet wurden, bestanden in Schüttelfrost (11 %), Tachykardie (einschließlich Sinustachykardie (11 %)), Kopfschmerzen (8,2 %), Übelkeit (4,7 %) und Erbrechen (4,1 %). Bei 4,1 % der Patienten ging das CRS mit vorübergehend erhöhten Leberenzymwerten (ALT oder AST > 3 x ULN) einher. Siehe Leitlinie für die Überwachung und Behandlung, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Dreistufiges Aufdosierungsschema (Follikuläres Lymphom)
In der Studie GCT3013-01 trat ein CRS jeglichen Grads bei 49 % (42/86) der mit Epcoritamab nach dem für follikuläres Lymphom empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema behandelten Patienten auf. Die Inzidenz eines CRS des Grads 1 belief sich auf 40 %, des Grads 2 auf 9 %. Es wurden keine CRS-Ereignisse des Grads ≥ 3 berichtet. Bei 23 % der Patienten wurde ein wiederkehrendes CRS beobachtet. Die meisten CRS-Ereignisse traten während Zyklus 1 auf, in dem bei 48 % der Patienten ein Ereignis berichtet wurde. In Zyklus 1 trat ein CRS bei 12 % der Patienten nach der Initialdosis (Zyklus 1 Tag 1) auf, bei 5,9 % der Patienten nach der Zwischendosis (Zyklus 1 Tag 8), bei 15 % der Patienten nach der zweiten Zwischendosis (Zyklus 1 Tag 15) und bei 37 % der Patienten nach der ersten vollen Dosis (Zyklus 1 Tag 22). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS nach der letzten verabreichten Epcoritamab-Dosis betrug 59 Stunden (Spannweite: 1 bis 8 Tage). Die mediane Dauer bis zum Auftreten des CRS nach der ersten vollen Dosis betrug 61 Stunden (Spannweite: 1 bis 8 Tage). Das CRS klang bei 100 % der Patienten wieder ab, und die mediane Dauer der CRS-Ereignisse lag bei 2 Tagen (Spannweite: 1 bis 14 Tage).

Schwerwiegende Nebenwirkungen aufgrund von CRS traten bei 28 % der Patienten auf, die Epcoritamab erhielten. Bei 19 % der Patienten, die Epcoritamab erhielten, kam es aufgrund von CRS zu Dosisverzögerungen.

Bei den 42 Patienten, bei denen unter der empfohlenen Dosis ein CRS auftrat, waren die häufigsten (≥ 10 %) Anzeichen und Symptome eines CRS Fieber (100 %) und Hypotonie (14 %). Zusätzlich zur Anwendung von Corticosteroiden wurde bei 12 % der Patienten Tocilizumab zur Behandlung des CRS-Ereignisses eingesetzt.

Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom

In der Studie GCT3013-01 trat bei 4,7 % (18/382) der mit Epcoritamab behandelten Patienten ein ICANS auf; bei 3,1 % handelte es sich um ein ICANS des Grads 1 und bei 1,3 % um ein ICANS des Grads 2. Bei einem Patienten (0,3 %) kam es zu einem ICANS-Ereignis des Grads 5 (tödlicher Verlauf). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines ICANS nach Beginn der Epcoritamab-Behandlung (Zyklus 1 Tag 1) betrug 18 Tage (Spannweite: 8 bis 141 Tage). Das ICANS klang bei 94 % (17/18) der Patienten unter unterstützender Behandlung ab. Die mediane Zeit bis zum Abklingen des ICANS lag bei 2 Tagen (Spannweite: 1 bis 9 Tage). Bei den 18 Patienten mit ICANS setzte das ICANS in 11 % der Fälle vor dem CRS ein, in 44 % parallel zum CRS, in 17 % nach dem CRS und in 28 % ohne CRS.

Schwerwiegende Infektionen

Großzelliges B-Zell-Lymphom
In der Studie GCT3013-01 wurden bei 25 % (41/167) der mit Epcoritamab behandelten Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom schwerwiegende Infektionen jeglichen Grads beobachtet. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen schlossen COVID-19 (6,6 %), COVID-19-Pneumonie (4,2 %), Pneumonie (3,6 %), Sepsis (2,4 %), Infektion der oberen Atemwege (1,8 %), Bakteriämie (1,2 %) und septischen Schock (1,2 %) ein. Die Zeitspanne von Beginn der Behandlung mit

Epcoritamab (Zyklus 1 Tag 1) bis zum Auftreten der ersten schwerwiegenden Infektion betrug im Median 56 Tage (Spannweite: 4 bis 631 Tage); die mediane Dauer lag bei 15 Tagen (Spannweite: 4 bis 125 Tage). Bei 7 (4,2 %) Patienten traten Infektionen des Grads 5 auf.

Follikuläres Lymphom
In der Studie GCT3013-01 wurden bei 32 % (68/215) der mit Epcoritamab behandelten Patienten mit follikulärem Lymphom schwerwiegende Infektionen jeglichen Grads beobachtet. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen schlossen COVID-19 (8,8 %), COVID-19-Pneumonie (5,6 %), Pneumonie (3,7 %), Harnwegsinfektionen (1,9 %) und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (1,4 %) ein. Die Zeitspanne von Beginn der Behandlung mit Epcoritamab (Zyklus 1 Tag 1) bis zum Auftreten der ersten schwerwiegenden Infektion betrug im Median 81 Tage (Spannweite: 1 bis 636 Tage); die mediane Dauer lag bei 18 Tagen (Spannweite: 4 bis 249 Tage). Infektionen vom Grad 5 traten bei 8 (3,7 %) Patienten auf, von denen 6 (2,8 %) auf COVID-19 oder eine COVID-19-Pneumonie zurückzuführen waren.

Neutropenie
In der Studie GCT3013-01 trat eine Neutropenie jeglichen Grads bei 28 % (105/382) der Patienten auf, darunter Ereignisse des Grads 3–4 in 23 % der Fälle. Die Zeitspanne bis zum Auftreten der ersten Neutropenie/verminderten Neutrophilenzahl betrug im Median 65 Tage (Spannweite: 2 bis 750 Tage); die mediane Dauer lag bei 15 Tagen (Spannweite: 2 bis 415 Tage). Von den 105 Patienten, bei denen es zu einer Neutropenie/verminderten Neutrophilenzahl kam, erhielten 61 % G-CSF zur Behandlung dieser Ereignisse.

Tumorlysesyndrom
In der Studie GCT3013-01 trat bei 1,0 % (4/382) der Patienten ein TLS auf. Die Zeitspanne bis zum Einsetzen betrug im Median 18 Tage (Spannweite 8 bis 33 Tage), und die mediane Dauer betrug 3 Tage (Spannweite 2 bis 4 Tage).

Tumor-Flare-Reaktion
In der Studie GCT3013-01 trat bei 1,6 % der Patienten eine Tumor-Flare-Reaktion auf, in allen Fällen Grad 2. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 19,5 Tage (Spannweite 9 bis 34 Tage) und die mediane Dauer betrug 9 Tage (Spannweite 1 bis 50 Tage).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete unterstützende Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX27

Wirkmechanismus

Epcoritamab ist ein humanisierter bispezifischer IgG1-Antikörper, der an ein spezifisches extrazelluläres Epitop von CD20 auf B-Zellen und an CD3 auf T-Zellen bindet. Die Wirkung von Epcoritamab beruht auf der gleichzeitigen Einbindung von CD20-exprimierenden Krebszellen und

CD3-exprimierenden endogenen T-Zellen durch Epcoritamab, wodurch eine spezifische T-Zell-Aktivierung und eine T-Zell-vermittelte Abtötung von CD20-exprimierenden Zellen induziert werden.

Die Fc-Region von Epcoritamab wird ausgeschaltet, um zielunabhängige Immuneffektormechanismen zu verhindern, wie z. B. antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), komplementabhängige zelluläre Zytotoxizität (*complement-dependent cellular cytotoxicity*, CDC) und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP).

Pharmakodynamische Wirkungen

Epcoritamab induzierte einen schnellen und anhaltenden Abbau zirkulierender B-Zellen (definiert als CD19-B-Zellzahl ≤ 10 Zellen/µl) bei den Patienten mit nachweisbaren B-Zellen zu Behandlungsbeginn. Bei 21 % der Patienten (N = 33) mit DLBCL und bei 50 % der Patienten (N = 56) mit FL waren zu Behandlungsbeginn zirkulierende B-Zellen nachweisbar. Eine vorübergehende Verringerung zirkulierender T-Zellen wurde unmittelbar nach jeder Dosis in Zyklus 1 beobachtet, gefolgt von einer T-Zell-Expansion in den nachfolgenden Zyklen.

In der Studie GCT3013-01 kam es nach subkutaner Anwendung von Epcoritamab nach dem empfohlenen zweistufigen Aufdosierungsschema bei Patienten mit LBCL zu einer vorübergehenden und moderaten Erhöhung der zirkulierenden Konzentrationen ausgewählter Zytokine (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 und IL-10), hauptsächlich nach der ersten vollen Dosis (48 mg), die 1 bis 4 Tage nach der Verabreichung ihren Spitzenwert erreichte. Die Zytokinwerte gingen vor der nächsten vollen Dosis wieder zur Baseline zurück, dennoch wurden auch nach Zyklus 1 erhöhte Zytokinwerte beobachtet.
In der Studie GCT3013-01 blieben die mit dem CRS-Risiko zusammenhängenden medianen IL-6-Werte nach subkutaner Anwendung von Epcoritamab nach dem empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema bei Patienten mit FL nach jeder Dosis in Zyklus 1 und darüber hinaus konstant niedrig, insbesondere nach der ersten vollen Dosis, verglichen mit Patienten, die das zweistufige Aufdosierungsschema erhielten.

Immunogenität

Anti-Wirkstoff-Antikörper (*antidrug antibodies*, ADA) wurden häufig nachgewiesen. Die Inzidenz der unter Behandlung auftretenden ADA betrug mit dem zweistufigen Aufdosierungsschema (0,16/0,8/48 mg) in der kombinierten DLBCL- und FL-Population in den Studien GCT3013-01 und GCT3013-04 jeweils 3,4 % (3,4 % positiv, 93,9 % negativ und 2,7 % unbestimmbar, N = 261 auswertbare Patienten) bzw. 3,3 % (3,3 % positiv, 95 % negativ und 1,7 % unbestimmbar, N = 60 auswertbare Patienten).
In der Studie GCT3013-01 lag die Inzidenz der unter Behandlung auftretenden ADA mit dem dreistufigen Aufdosierungsschema (0,16/0,8/3/48 mg) in der FL-Optimierungskohorte bei 7 % (7 % positiv, 91,5 % negativ und 1,4 % unbestimmbar, N = 71 auswertbare Patienten). Ein Patient wird als unbestimmbar eingestuft, wenn der Patient zu Studienbeginn als ADA-positiv bestätigt ist, während der Behandlung jedoch kein bestätigtes positives Ergebnis vorliegt oder wenn in den Behandlungsunterlagen bestätigt wurde, dass der Titer gleich oder niedriger als der Ausgangswert ist. Es wurden keine Hinweise auf einen Einfluss von ADA auf Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet, die Daten dazu sind jedoch noch begrenzt. Neutralisierende Antikörper wurden nicht untersucht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
Bei der Studie GCT3013-01 handelte es sich um eine offene, multizentrische, einarmige Studie mit mehreren Kohorten, in der Epcoritamab als Monotherapie bei Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären großzelligen B-Zell-Lymphom (LBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, einschließlich Patienten mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), beurteilt wurde. Die Studie gliedert sich in einen Teil mit Dosiseskalation und in einen Erweiterungsteil.

Der Erweiterungsteil der Studie umfasste eine Kohorte mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (aNHL), eine Kohorte mit indolentem NHL (iNHL) und eine Kohorte mit Mantelzell-Lymphom (MCL). Die pivotale aNHL-Kohorte bestand aus Patienten mit LBCL (N = 157), einschließlich Patienten mit DLBCL (N = 139, davon hatten 12 Patienten MYC-, BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements, d. h. DH/TH), mit hochgradigem B-Zell-Lymphom (HGBCL) (N = 9), mit follikulärem Lymphom Grad 3B (FL) (N = 5) und Patienten mit primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL) (N = 4). In der DLBCL-Kohorte wiesen 29 % (40/139) der Patienten ein aufgrund eines indolenten Lymphoms transformiertes DLBCL auf. In die Studie wurden Patienten aufgenommen, bei denen ein anhand eines repräsentativen Pathologieberichts dokumentiertes CD20-B-Zell-Neoplasma nach WHO-Klassifizierung 2016 oder 2008 vorlag, eine vorherige autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) fehlgeschlagen war oder die für eine autologe HSCT nicht in Frage kamen, sowie Patienten mit einer Lymphozytenzahl < 5×10^9/l und Patienten, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper erhalten hatten.
Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) durch ein Lymphom, Patienten mit vorheriger allogener HSCT oder Transplantation eines festen Organs, bestehenden chronischen Infektionen sowie Patienten mit bekannter beeinträchtigter T-Zell-Immunität, einer Kreatinin-Clearance von weniger als 45 ml/min, Alaninaminotransferase-Werten von über dem 3-Fachen der oberen Normgrenze, kardialer Auswurffraktion von weniger als 45 % und bekannten klinisch bedeutsamen kardiovaskulären Erkrankungen. Die Wirksamkeit wurde bei 139 Patienten mit DLBCL untersucht, die in Zyklen von 4 Wochen, d. h. 28 Tagen, mindestens eine Dosis Epcoritamab s.c. erhalten hatten. Die Epcoritamab-Monotherapie wurde gemäß dem empfohlenen zweistufigen Aufdosierungsschema wie folgt verabreicht:

- Zyklus 1: Epcoritamab 0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, 48 mg an Tag 15 und Tag 22
- Zyklus 2–3: Epcoritamab 48 mg an Tag 1, 8, 15 und 22
- Zyklus 4–9: Epcoritamab 48 mg an Tag 1 und 15
- Zyklus 10 und folgende: Epcoritamab 48 mg an Tag 1

Die Patienten erhielten Epcoritamab bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Die demografischen Daten und Ausgangsmerkmale sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8 Demografische Daten und Ausgangsmerkmale der Patienten mit DLBCL in der Studie GCT3013-01

Merkmale	**(N = 139)**
Alter	
Median, Jahre (min., max.)	66 (22; 83)
< 65 Jahre, n (%)	66 (47)
65 bis < 75 Jahre, n (%)	44 (32)
≥ 75 Jahre, n (%)	29 (21)
Männer, n (%)	85 (61)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%):	
Kaukasisch	84 (60)
Asiatisch	27 (19)
Sonstige	5 (4)
nicht berichtet	23 (17)
ECOG-Performance-Status, n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Krankheitsstadium[c] bei Erstdiagnose, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)

Anzahl der vorherigen Linien einer Lymphom-Therapie	
Median (min., max.)	3 (2; 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
DLBCL-Anamnese; n (%)	
de-novo-DLBCL	97 (70)
aus einem indolenten Lymphom transformiertes DLBCL	40 (29)
FISH-Analyse gemäß Zentrallabor[d], N = 88	
Double-Hit-/Triple-Hit-Lymphom, n (%)	12 (14)
vorherige autologe HSCT	26 (19)
vorherige Therapie; n (%)	
vorherige CAR-T	53 (38)
primär refraktäre Erkrankung[a]	82 (59)
refraktär gegenüber ≥ 2 aufeinander folgenden Linien einer vorherigen Lymphom-Therapie[b]	104 (75)
refraktär gegenüber der letzten Linie einer systemischen antineoplastischen Therapie[b]	114 (82)
refraktär gegenüber einer vorherigen Anti-CD20-Therapie	117 (84)
refraktär gegenüber CAR-T	39 (28)

[a] Eine Erkrankung gilt als primär refraktär, wenn der Patient auf eine Frontline-Lymphom-Therapie nicht angesprochen hat.
[b] Eine Erkrankung gilt als refraktär, wenn der Patient entweder eine Krankheitsprogression während der Therapie oder eine Krankheitsprogression innerhalb von < 6 Monaten nach Abschluss der Therapie erlitten hat. Eine Erkrankung gilt als rezidivierend, wenn sie ≥ 6 Monate nach Abschluss der Therapie wieder aufgetreten ist.
[c] Stadieneinteilung nach Ann-Arbor-Klassifikation.
[d] Anhand verfügbarer diagnostischer Baseline-Tumorgewebeschnitte von 88 DLBCL-Patienten wurde eine Post-hoc-FISH-Analyse im Zentrallabor durchgeführt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR), die von einer unabhängigen Bewertungskommission (*independent review committee*, IRC) gemäß Lugano-Kriterien (2014) bewertet wurde. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 15,7 Monate (Spannweite: 0,3–23,5 Monate). Die mediane Expositionsdauer lag bei 4,1 Monaten (Spannweite: 0–23 Monate).

Tabelle 9 Wirksamkeitsergebnisse in der Studie GCT3013-01 bei Patienten mit DLBCL[a]

Endpunkt IRC-Beurteilung	**Epcoritamab (N = 139)**
ORR[b], n (%)	86 (62)
(95 %-KI)	(53,3; 70)
CR[b], n (%)	54 (39)
(95 %-KI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95 %-KI)	(16,3; 30,9)
DOR[b]	
Median (95 %-KI), Monate	15,5 (9,7; n. e.)
DOCR[b]	
Median (95 %-KI), Monate	n. e. (12,0; n. e.)
TTR, Median (Spannweite), Monate	1,4 (1; 8,4)

Endpunkt IRC-Beurteilung	Epcoritamab (N = 139)
KI = Konfidenzintervall; CR = komplettes Ansprechen (*complete response*); DOR = Ansprechdauer (*duration of response*); DOCR = Dauer des kompletten Ansprechens (*duration of complete response*); IRC = unabhängige Bewertungskommission (*independent review committee*); ORR = Gesamtansprechrate (*overall response rate*); PR = partielles Ansprechen (*partial response*); TTR = Zeit bis zum Ansprechen (*time to response*) [a] gemäß Lugano-Kriterien (2014) nach Einschätzung einer unabhängigen Bewertungskommission (IRC) [b] beinhaltete Patienten mit initialer Krankheitsprogression gemäß Lugano oder unbestimmtem Ansprechen nach LYRIC, die später PR/CR erreichten	

Die mediane Zeit bis zum CR betrug 2,6 Monate (Spannweite: 1,2–10,2 Monate).

Follikuläres Lymphom

Bei der Studie GCT3013-01 handelte es sich um eine offene, multizentrische, einarmige Studie mit mehreren Kohorten, in der Epcoritamab als Monotherapie bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie untersucht wurde. Die Studie gliedert sich in einen Teil mit Dosiseskalation, einen Erweiterungsteil und einen Teil zur dreistufigen Dosiserhöhung/-optimierung. Der Erweiterungsteil der Studie umfasste eine Kohorte mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (aNHL), eine Kohorte mit indolentem NHL (iNHL) und eine Kohorte mit Mantelzell-Lymphom (MCL). Die pivotale iNHL-Kohorte schloss Patienten mit FL ein. Bei den in die Studie aufgenommenen Patienten musste ein reifes CD20+-B-Zell-Neoplasma gemäß WHO-Klassifikation 2016 oder WHO-Klassifikation 2008 anhand eines repräsentativen Pathologieberichts mit histologisch bestätigtem FL 1–3A bei Erstdiagnose ohne klinische oder pathologische Anzeichen einer Transformation nachgewiesen worden sein. Bei allen Patienten war die Erkrankung nach der letzten vorherigen Therapielinie rezidivierend bzw. refraktär. Zuvor wurden sie mit mindestens zwei Linien einer systemischen antineoplastischen Therapie behandelt, einschließlich mindestens einer monoklonalen Anti-CD20-Antikörper-Therapie und einem Alkylans oder Lenalidomid. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) durch ein Lymphom**,** Patienten mit vorheriger allogener HSCT oder Transplantation eines festen Organs, bestehenden aktiven Infektionserkrankungen, Patienten mit bekannter beeinträchtigter T-Zell-Immunität, einer Kreatinin-Clearance von weniger als 45 ml/min, Alaninaminotransferasewerten von über dem 3-Fachen der oberen Normgrenze und einer kardialen Auswurffraktion von weniger als 45 %. Die Wirksamkeit wurde bei 128 Patienten untersucht, die Epcoritamab subkutan (s.c.) in Zyklen von 4 Wochen, d. h. 28 Tagen, erhalten hatten. Epcoritamab wurde als Monotherapie in einem zweistufigen Aufdosierungsschema wie folgt verabreicht:

- Zyklus 1: Epcoritamab 0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, 48 mg an Tag 15 und Tag 22
- Zyklus 2–3: Epcoritamab 48 mg an Tag 1, 8, 15 und 22
- Zyklus 4–9: Epcoritamab 48 mg an Tag 1 und 15
- Zyklus 10 und folgende: Epcoritamab 48 mg an Tag 1

Die Patienten erhielten Epcoritamab bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Die mediane Anzahl der eingeleiteten Zyklen betrug 8, und 60 % der Patienten erhielten 6 Zyklen.

Die demografischen Daten und Ausgangsmerkmale sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Demografische Daten und Ausgangsmerkmale der Patienten mit FL in der Studie GCT3013-01

Merkmale	(N = 128)
Alter	
Median, Jahre (min., max.)	65 (39; 84)
< 65 Jahre, n (%)	61 (48)
65 bis < 75 Jahre, n (%)	50 (39)
≥ 75 Jahre, n (%)	17 (13)
Männer, (%)	79 (62)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasisch	77 (60)
Asiatisch	7 (6)
Sonstige	2 (1,6)
Nicht berichtet	42 (33)
ECOG-Performance-Status, n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)	
Median (min., max.)	3 (2; 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Ann-Arbor-Klassifikation; (%)	
Stadium III–IV	109 (85)
FLIPI bei Baseline, n (%)	
2	31 (24)
3–5	78 (61)
Größere Tumormasse, n (%)	33 (26)
Vorherige Therapien, n (%)	
Autologe Stammzelltransplantation	24 (19)
Chimäre Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie	6 (5)
Rituximab plus Lenalidomid	27 (21)
PI3K-Inhibitor	29 (23)
Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten nach der ersten systemischen Therapie	67 (52)
Refraktär gegenüber:	
≥ 2 aufeinanderfolgende Linien einer vorheriger Lymphom-Therapie	70 (55)
der letzte Linie einer systemischen antineoplastischen Therapie	88 (69)
einer vorherigen monoklonale Anti-CD20-Antikörpertherapie	101 (79)
einer monoklonalen Anti-CD20-Antikörper- als auch einer Alkylanstherapie	90 (70)

Die Wirksamkeit wurde auf Grundlage der Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) gemäß Lugano-Kriterien (2014) nach Einschätzung einer unabhängigen Bewertungskommission (*Independent Review Committee*, IRC) bestimmt. Die mediane Nachbeobachtungszeit bis zum DOR betrug 16 Monate. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Wirksamkeitsergebnisse in der Studie GCT3013-01 bei Patienten mit FL

Endpunkt [a] IRC-Beurteilung	Epcoritamab (N = 128)
ORR[b], n (%)	106 (83)

Endpunkt [a] IRC-Beurteilung	Epcoritamab (N = 128)
(95 %-KI)	(75,1; 88,9)
CR[b], n (%)	81 (63)
(95 %-KI)	(54,3; 71,6)
PR[b], n (%)	25 (20)
(95 %-KI)	(13,1; 27,5)
DOR[b]	
Median (95 %-KI), Monate	21,4 (13,7, n. e.)
DOCR[b]	
Median (95 %-KI), Monate	n. e. (21,4; n. e.)
Geschätzte Rate nach 12 Monaten (95 %-KI)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, Median (Spannweite), Monate	1,4 (1; 3)
CR = komplettes Ansprechen (*complete response*); DOR = Ansprechdauer (*duration of response*); DOCR = Dauer des kompletten Ansprechens (*duration of complete response*); IRC = unabhängige Bewertungskommission (*independent review committee*); KI = Konfidenzintervall; ORR = Gesamtansprechrate (*overall response rate*); PFS = progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); PR = partielles Ansprechen (*partial response*); TTR = Zeit bis zum Ansprechen (*time to response*) [a] Gemäß Lugano-Kriterien (2014) nach Einschätzung einer unabhängigen Bewertungskommission (IRC) [b] Beinhaltete Patienten mit initialer Krankheitsprogression gemäß Lugano oder unbestimmtem Ansprechen nach LYRIC, die später PR/CR erreichten.	

Die mediane Zeit bis zum CR betrug 1,5 Monate (Spannweite: 1,2–11,1 Monate).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für die zugelassene Indikation eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Epcoritamab in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von reifen B-Zell-Malignomen gemäß pädiatrischem Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Populationspharmakokinetik nach subkutaner Verabreichung von Epcoritamab wurde durch ein Zwei-Kompartiment-Modell mit subkutaner Resorption erster Ordnung und zielvermittelter Elimination des Wirkstoffs beschrieben. Es wurde eine mäßige bis hohe pharmakokinetische Variabilität von Epcoritamab beobachtet, die durch eine interindividuelle Variabilität (IIV) mit einem Variationskoeffizienten (VarK) zwischen 25,7 % und 137,5 % für die PK-Parameter von Epcoritamab gekennzeichnet ist.

In der Studie GCT3013-01 betrug der geometrische Mittelwert (% VarK) der C_{max} von Epcoritamab bei Patienten mit LBCL basierend auf individuell geschätzten Expositionen anhand populationspharmakokinetischer Modellierung nach dem empfohlenen zweistufigen Aufdosierungsschema mit einer subkutanen Dosis von 48 mg Epcoritamab am Ende des wöchentlichen

Dosierungsschemas 10,8 µg/ml (41,7 %) und die $AUC_{0–7d}$ 68,9 Tag*µg/ml (45,1 %). Die C_{Trough} in Woche 12 beläuft sich auf 8,4 (53,3 %) µg/ml. Am Ende des zweiwöchentlichen Schemas beträgt der geometrische Mittelwert (% VarK) der C_{max} von Epcoritamab 7,52 µg/ml (41,1 %) und die AUC_{0-14d} 82,6 Tag*µg/ml (49,3 %). Die C_{Trough} für das zweiwöchentliche Schema beläuft sich auf 4,1 (73,9 %) µg/ml.Während des vierwöchentlichen Schemas liegt der geometrische Mittelwert (% VarK) der C_{max} von Epcoritamab bei 4,76 µg/ml (51,6 %) und die AUC_{0-28d} bei 74,3 Tag*µg/ml (69,5 %) im Fließgleichgewicht. Die C_{Trough} für das vierwöchentliche Schema beträgt 1,2 (130 %) µg/ml.

Die Expositionsparameter von Epcoritamab bei Patienten mit FL entsprachen den Expositionsparametern, die bei Patienten mit LBCL beobachtet wurden. Die Epcoritamab-Exposition ist bei FL-Patienten, die das dreistufige Aufdosierungsschema erhielten, vergleichbar mit den Patienten, die das zweistufige Aufdosierungsschema erhielten, abgesehen von zu erwartenden vorübergehend niedrigeren Talspiegelkonzentrationen in Zyklus 1 Tag 15 nach der zweiten Zwischendosis (3 mg) des dreistufigen Aufdosierungsschemas, verglichen mit der ersten vollen Dosis von 48 mg des zweistufigen Aufdosierungsschemas.

Resorption

Die Spitzenkonzentrationen wurden bei Patienten mit LBCL, die die volle Dosis von 48 mg erhielten, etwa nach 3-4 Tagen (T_{max}) erreicht.

Verteilung

Der geometrische Mittelwert (% VarK) des zentralen Verteilungsvolumens liegt bei 8,27 l (27,5 %) und das scheinbare Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht beträgt 25,6 l (81,8 %), basierend auf populationspharmakokinetischer Modellierung.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Epcoritamab wurde nicht direkt untersucht. Wie bei anderen Therapeutika auf Basis von Proteinen wird erwartet, dass Epcoritamab über katabole Stoffwechselwege in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Epcoritamab durchläuft wahrscheinlich eine saturierbare zielvermittelte Clearance. Der geometrische Mittelwert (% VarK) der Clearance (l/Tag) beträgt 0,441 (27,8 %). Die Halbwertzeit von Epcoritamab ist konzentrationsabhängig. Der aus der populationspharmakokinetischen Modellierung abgeleitete geometrische Mittelwert der Halbwertszeit von Epcoritamab (volle Dosis von 48 mg) lag je nach Anwendungshäufigkeit im Bereich von 22 bis 25 Tagen.

Besondere Patientengruppen

Nach Bereinigung um Unterschiede des Körpergewichts wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen des Alters (20–89 Jahre), Geschlechts oder der ethnischen Zugehörigkeit (weiß, asiatisch und sonstige), von leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (CrCl ≥ 30 ml/min bis CrCl < 90 ml/min) und leichter Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Gesamtbilirubin 1- bis 1,5-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert) auf die Pharmakokinetik von Epcoritamab beobachtet (AUC in Zyklus 1 innerhalb von etwa 36 %). Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) oder schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin > 3-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert) wurden nicht untersucht. Es liegen nur sehr begrenzte Daten von Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert, N = 1) vor. Die Pharmakokinetik von Epcoritamab ist daher in diesen Populationen nicht bekannt.

Wie bei anderen Therapeutika auf Basis von Proteinen besitzt das Körpergewicht (39–172 kg) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Epcoritamab. Auf Basis einer Expositions-Wirkungs-Analyse und klinischer Daten ist die Auswirkung des Körpergewichts auf die Exposition bei Patienten mit entweder niedrigem Körpergewicht (z. B. 46 kg) oder hohem Körpergewicht (z. B. 105 kg) und über Körpergewichtskategorien hinweg (< 65 kg, 65 bis < 85 kg, ≥ 85 kg) nicht klinisch relevant.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Epcoritamab wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Pharmakologie und/oder Toxikologie

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität von Epcoritamab durchgeführt.
Bei Cynomolgusaffen wurden Wirkungen beobachtet, die im Allgemeinen mit dem pharmakologischen Wirkmechanismus von Epcoritamab in Einklang standen. Diese Befunde umfassten dosisabhängige klinische Anzeichen (u. a. Erbrechen, verminderte Aktivität und Mortalität bei hohen Dosen) sowie Zytokinfreisetzung, reversible hämatologische Veränderungen, reversible B-Zell-Depletion im peripheren Blut und reversible Verminderung der lymphatischen Zellularität im sekundären lymphatischen Gewebe.

Mutagenität

Mit Epcoritamab wurden keine Studien zur Mutagenität durchgeführt.

Kanzerogenität

Mit Epcoritamab wurden keine Studien zur Kanzerogenität durchgeführt.

Beeinträchtigung der Fertilität

Mit Epcoritamab wurden keine tierexperimentellen Studien zur Fertilität durchgeführt. In einer 5-wöchigen Studie zur allgemeinen Toxizität nach intravenöser Gabe verursachte Epcoritamab in Dosen von bis zu 1 mg/kg/Woche jedoch keine toxikologischen Veränderungen der Reproduktionsorgane von männlichen oder weiblichen Cynomolgusaffen. Die AUC-Expositionen (zeitlich gemittelt über 7 Tage) unter der hohen Dosis bei Cynomolgusaffen waren vergleichbar mit denen von Patienten ($AUC_{0–7d}$), die die empfohlene Dosis erhielten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure
Sorbitol (E 420)
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln und/oder Verdünnungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Zubereitetes Epcoritamab
Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Geschieht dies nicht, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und dürfen normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Die Exposition gegenüber Tageslicht ist zu minimieren. Vor der Anwendung soll die Epcoritamab-Lösung Raumtemperatur annehmen. Nach Ablauf des zulässigen Aufbewahrungszeitraums ist nicht verwendete Epcoritamab-Lösung zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach erstem Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Brombutylgummistopfen, der am Kontaktpunkt mit Fluorpolymer beschichtet ist, und einem Aluminiumsiegel mit orangener Flip-off-Kappe aus Plastik, die 48 mg pro 0,8 ml Injektionslösung enthält.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Epcoritamab muss von medizinischem Fachpersonal zubereitet und als subkutane Injektion verabreicht werden.
Jede Durchstechflasche Epcoritamab ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Jede Durchstechflasche enthält ein Überfüllungsvolumen, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.

Epcoritamab wird in Form von 28-tägigen Zyklen und gemäß dem Dosierungsschema in Abschnitt 4.2 angewendet.

Epcoritamab sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen kontrolliert werden. Die Injektionslösung sollte eine farblose bis leicht gelbe Lösung sein. Nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt oder trüb ist oder wenn Fremdpartikel vorhanden sind.

Anweisungen zur Zubereitung der vollen Dosis (48 mg) – **Keine Verdünnung erforderlich**
Die Tepkinly-Durchstechflasche mit 48 mg enthält eine gebrauchsfertige Lösung, die vor der Anwendung nicht mehr verdünnt werden muss.
Die Zubereitung von Epcoritamab muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Lösung muss nicht filtriert werden.

1) Durchstechflasche mit Epcoritamab vorbereiten a) Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Epcoritamab 48 mg mit der **orangenen** Kappe aus dem Kühlschrank. b) Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen. c) Die Durchstechflasche mit Epcoritamab vorsichtig schwenken. Die Durchstechflasche **NICHT** verwirbeln oder kräftig schütteln.
2) Entnahme der Dosis Ziehen Sie **0,8 ml Epcoritamab** in eine Spritze auf.
3) Spritze kennzeichnen Vermerken Sie die Produktbezeichnung, die Wirkstärke (48 mg), das Datum und die Tageszeit auf der Spritze. Zur Aufbewahrung von zubereitetem Epcoritamab siehe Abschnitt 6.3.
4) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Epcoritamab sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/23/1759/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. September 2023
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Juli 2024

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen zur Minimierung der wichtigen identifizierten Risiken von CRS und ICANS umfassen eine Patientenkarte für Patienten, die mit Epcoritamab behandelt werden.

Vor der Markteinführung von Epcoritamab in jedem Mitgliedstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde über Inhalt und Format der Patientenkarte, einschließlich der Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und jeglicher anderen Aspekte des Programms, einigen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Epcoritamab in Verkehr gebracht wird, diejenigen Ärzte, die voraussichtlich Epcoritamab verordnen werden, und die mit Epcoritamab behandelten Patienten Zugang zu einer Patientenkarte haben bzw. diese erhalten, in der die Risiken im Zusammenhang mit CRS und ICANS aufgeführt und erläutert werden.

Die Patientenkarte enthält die folgenden zentralen Elemente:

- Informationen zu Anzeichen/Symptomen von CRS und ICANS
- Anweisung der Patienten, unverzüglich ihren Arzt/die Notaufnahme zu kontaktieren, wenn sie Anzeichen oder Symptome eines CRS oder ICANS bemerken
- Warnhinweis für Ärzte, die den Patienten zu jeglichem Zeitpunkt, einschließlich in Notfällen, behandeln, dass der Patient Epcoritamab erhält
- Kontaktdaten des Epcoritamab verordnenden Arztes

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss den aktualisierten CSR für den Eskalationsteil der Studie GCT3013-01 vorlegen.	22. Dezember 2023

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Sicherheit und Wirksamkeit von Epcoritamab bei der Behandlung von R/R DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien zu bestätigen, wird der MAH den primären CSR (einschließlich abschließender OS-Analyse) und den endgültigen CSR für die Studie GCT3013-05 einreichen. • Primäranalyse CSR (einschließlich abschließender OS-Analyse) – Fälligkeitsdatum: Q2/2026	

Beschreibung	Fällig am
• Finaler CSR – Fälligkeitsdaten: Q1 2029	Q2/2026 Q1/2029
Um die Sicherheit und Wirksamkeit von Epcoritamab bei der Behandlung des rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie zu bestätigen, wird der MAH den endgültigen CSR für die pivotale aNHL-Kohorte der Studie GCT3013-01 einreichen.	Q3/2026
Um die Sicherheit und Wirksamkeit von Epcoritamab bei der Behandlung von R/R FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien zu bestätigen, sollten die pivotale iNHL-Erweiterungskohorte der Studie GCT3013-01 und die FL-Optimierungskohorte der Studie GCT3013-01 eingereicht werden. • Finale CSRs für die pivotale iNHL-Expansionskohorte – Fälligkeitsdatum: Q2 2028 • Finaler CSR für die FL-Optimierungskohorte – Fälligkeitsdatum: Q3 2029	Q2/2028 Q3/2029
Um den Nutzen von Epcoritamab bei R/R FL zu bestätigen, führt der MAH eine Phase-3-Studie (Studie M20-638) durch, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Epcoritamab in Kombination mit R^2 im Vergleich zu R^2 allein bei Patienten mit R/R FL nach mindestens einer vorangegangenen Anti-CD20-haltigen Chemoimmuntherapie zu untersuchen. Der MAH wird den endgültigen CSR einreichen. Finaler CSR – Fälligkeitsdatum: Q4 2030	Q4/2030

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tepkinly 4 mg/0,8 ml Injektionslösung
Epcoritamab

2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Epcoritamab in 0,8 ml in einer Konzentration von 5 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure, Sorbitol (E420), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
4 mg/0,8 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Vor subkutaner Anwendung verdünnen für die 0,16-mg- und 0,8-mg-Dosis. Keine Verdünnung erforderlich für die 3-mg-Dosis.

Packungsbeilage beachten.

Hier öffnen

Scannen Sie diesen Code oder besuchen Sie die Internetseite www.tepkinly.eu, um weitere Informationen zu Tepkinly zu erhalten.
QR-Code einfügen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP
verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Kühl lagern und transportieren.
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/23/1759/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot
Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC {Nummer}
SN {Nummer}
NN {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT (DURCHSTECHFLASCHE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Tepkinly 4 mg/0,8 ml Injektionslösung
Epcoritamab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,8 ml

6. WEITERE ANGABEN

AbbVie (als Logo)

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tepkinly 48 mg Injektionslösung
Epcoritamab

2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche enthält 48 mg Epcoritamab in 0,8 ml in einer Konzentration von 60 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure, Sorbitol (E420), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.

Hier öffnen

Scannen Sie diesen Code oder besuchen Sie die Internetseite www.tepkinly.eu, um weitere Informationen zu Tepkinly zu erhalten.
QR-Code einfügen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP
verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Kühl lagern und transportieren.
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/23/1759/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot
Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC {Nummer}
SN {Nummer}
NN {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT (DURCHSTECHFLASCHE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Tepkinly 48 mg Injektion
Epcoritamab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,8 ml

6. WEITERE ANGABEN

AbbVie (als Logo)

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tepkinly 4 mg/0,8 ml Injektionslösung
Epcoritamab

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
  - Ihr Arzt wird Ihnen eine Patientenkarte aushändigen. Lesen Sie sie sorgfältig durch und befolgen Sie die Anweisungen darauf. Tragen Sie diese Patientenkarte immer bei sich.
  - Zeigen Sie die Patientenkarte immer dem Arzt oder medizinischen Fachpersonal, wenn Sie in die Praxis oder ins Krankenhaus gehen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tepkinly und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tepkinly beachten?
3. Wie ist Tepkinly anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tepkinly aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tepkinly und wofür wird es angewendet?

Was ist Tepkinly?

Tepkinly ist ein Medikament gegen Krebs, das den Wirkstoff Epcoritamab enthält. Tepkinly wird allein (als Monotherapie) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Blutkrebserkrankung angewendet, die als diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) oder follikuläres Lymphom (FL) bezeichnet wird. Das Arzneimittel wird angewendet, wenn die Erkrankung zurückgekehrt ist oder nicht auf eine vorherige Behandlung angesprochen hat, nach mindestens zwei vorherigen Therapien.

Wie wirkt Tepkinly?

Epcoritamab wurde speziell dafür entwickelt, Ihrem eigenen Immunsystem zu helfen, Krebszellen (Lymphomzellen) anzugreifen. Epcoritamab wirkt, indem es sich an die Immunzellen und Krebszellen Ihres Körpers bindet und sie so zusammenbringt, sodass Ihr Immunsystem die Krebszellen zerstören kann.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tepkinly beachten?

Tepkinly darf nicht angewendet werden,

wenn Sie allergisch gegen Epcoritamab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Tepkinly erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Tepkinly anwenden, wenn Sie

- Probleme mit Ihrem Nervensystem haben oder früher einmal hatten, z. B. Krampfanfälle.
- eine Infektion haben.
- demnächst geimpft werden sollen oder wenn Sie wissen, dass Sie möglicherweise in naher Zukunft eine Impfung benötigen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Tepkinly erhalten.

Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie während oder nach der Behandlung mit Tepkinly Symptome der unten aufgeführten Nebenwirkungen bemerken. Möglicherweise benötigen Sie eine zusätzliche medizinische Behandlung.

- **Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)** – eine lebensbedrohliche Erkrankung, die Fieber, Erbrechen, Atembeschwerden/Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, schnellen Herzschlag, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl oder Benommenheit verursacht. Ein Zytokinfreisetzungssyndrom kann bei der Behandlung mit Arzneimitteln auftreten, die T-Zellen stimulieren.
    - Vor jeder Injektion unter die Haut können Ihnen Medikamente gegeben werden, die dazu beitragen, mögliche Auswirkungen eines Zytokinfreisetzungssyndroms zu verringern.
- **ICANS (immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom)** – zu den Symptomen können Probleme mit dem Sprachgebrauch (einschließlich Sprechen, Verstehen, Schreiben und Lesen), Benommenheit, Verwirrtheit/Orientierungslosigkeit, Muskelschwäche, Krampfanfälle, Anschwellen eines Teils des Gehirns und Gedächtnisverlust gehören.
- **Infektionen** – Sie können Anzeichen einer Infektion bekommen, die je nach betroffener Körperregion unterschiedlich sein können, z. B. Fieber von 38 °C oder mehr, Schüttelfrost, Husten oder Schmerzen beim Wasserlassen.
- **Tumorlysesyndrom** – bei manchen Menschen können ungewöhnliche Konzentrationen bestimmter Salze im Blut auftreten – verursacht durch den schnellen Abbau von Krebszellen während der Behandlung. Dies wird als Tumorlysesyndrom (TLS) bezeichnet.
    - Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Blutuntersuchungen durchführen, um festzustellen, ob diese Erkrankung vorliegt. Vor jeder Injektion unter die Haut sollten Sie ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen, und Sie werden möglicherweise andere Arzneimittel erhalten, die helfen können, hohe Harnsäurewerte zu senken und mögliche Auswirkungen des Tumorlysesyndroms zu verringern.
- **Tumor-Flare-Reaktion** – wenn Ihr Krebs zerstört ist, reagiert er möglicherweise und scheint sich zu verschlimmern – dies wird als „Tumor-Flare-Reaktion“ bezeichnet.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Tepkinly bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Informationen zur Anwendung in dieser Altersgruppe vorliegen.

Anwendung von Tepkinly zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen bzw. angewendet haben oder beabsichtigen, andere

Arzneimittel einzunehmen bzw. anzuwenden. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige und für pflanzliche Arzneimittel.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Tepkinly darf bei Ihnen nicht angewendet werden, wenn Sie schwanger sind, da es dem ungeborenen Kind schaden könnte. Ihr Arzt wird Sie möglicherweise bitten, vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchzuführen.

Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tepkinly und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Tepkinly eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Sollten Sie während dieser Zeit schwanger werden, müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal über geeignete Verhütungsmethoden.

Stillzeit

Sie dürfen während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Tepkinly nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob Tepkinly in die Muttermilch übergeht und ob es Ihrem Kind schaden könnte.

Fertilität

Die Wirkung von Tepkinly auf die Fruchtbarkeit von Männern und Frauen ist nicht bekannt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund der möglichen Symptome eines ICANS sollten Sie beim Autofahren, Radfahren oder beim Bedienen von schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen vorsichtig sein. Wenn Sie an derartigen Symptomen leiden, vermeiden Sie diese Tätigkeiten und wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Weitere Informationen zu Nebenwirkungen sind Abschnitt 4 zu entnehmen.

Tepkinly enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Tepkinly enthält Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält 21,9 mg Sorbitol pro Durchstechflasche entsprechend 27,33 mg/ml.

Tepkinly enthält Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 0,42 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche entsprechend 0,4 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie ist Tepkinly anzuwenden?

Ihre Behandlung wird von einem in der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt betreut. Halten Sie sich an den Behandlungsplan, der Ihnen von Ihrem Arzt erklärt wird.

Tepkinly wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal als Injektion unter die Haut verabreicht.

Sie erhalten Tepkinly in Zyklen von 28 Tagen gemäß einem Dosierungsschema, das Ihnen von Ihrem Arzt erklärt wird.

Tepkinly wird nach folgendem Schema angewendet:

Zyklus	**Dosierungsschema**
Zyklus 1 bis 3	wöchentlich
Zyklus 4 bis 9	alle 2 Wochen
Zyklus 10 und folgende	alle 4 Wochen

Sie bekommen möglicherweise andere Arzneimittel, bevor Ihnen Tepkinly verabreicht wird. Dadurch sollen Reaktionen wie das Zytokinfreisetzungssyndrom und Fieber in Zyklus 1 (und möglicherweise in künftigen Zyklen) verhindert werden.
Zu diesen anderen Arzneimitteln können zählen:

- Corticosteroide – z. B. Dexamethason, Prednisolon oder ein vergleichbarer Wirkstoff
- ein Antihistaminikum – z. B. Diphenhydramin
- Paracetamol

Wenn Sie ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) haben
Sie erhalten die erste volle Dosis (48 mg) von Tepkinly an Tag 15 von Zyklus 1. Ihr Arzt wird überwachen, wie Ihre Behandlung wirkt und Sie bitten, für 24 Stunden nach der ersten vollen Dosis (48 mg) in ein Krankenhaus zu gehen, da in dieser Zeit Reaktionen wie CRS, ICANS und Fieber am wahrscheinlichsten sind.

Wenn Sie ein follikuläres Lymphom (FL) haben
Sie erhalten die erste volle Dosis (48 mg) von Tepkinly an Tag 22 von Zyklus 1.

Sie erhalten Tepkinly so lange, wie Ihr Arzt der Ansicht ist, dass Ihnen die Behandlung hilft.

Ihr Arzt kann die Behandlung mit Tepkinly verschieben oder ganz absetzen, wenn bei Ihnen bestimmte Nebenwirkungen auftreten.

Wenn Sie die Anwendung von Tepkinly vergessen haben
Wenn Sie Ihren Arzttermin vergessen oder versäumt haben, vereinbaren Sie bitte sofort einen neuen Termin. Damit die Therapie ihre volle Wirksamkeit entfalten kann, ist es sehr wichtig, keine Dosis auszulassen.

Wenn Sie die Anwendung von Tepkinly abbrechen
Brechen Sie die Behandlung mit Tepkinly nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Der Grund dafür ist, dass sich Ihre Erkrankung durch das Absetzen der Behandlung verschlimmern kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie Symptome der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken. Es kann sein, dass Sie nur eines oder einige dieser Symptome bekommen.

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) (sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
Symptome sind u. a.:

- Fieber
- Erbrechen
- Schwindelgefühl oder Benommenheit
- Schüttelfrost
- schneller Herzschlag
- Atembeschwerden/Kurzatmigkeit
- Kopfschmerzen

Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) (häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Auswirkungen auf Ihr Nervensystem, wobei die Symptome Tage oder Wochen nach der Injektion auftreten und zunächst unauffällig sein können. Einige dieser Symptome können Anzeichen einer schwerwiegenden Immunreaktion sein, die „immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom“ (ICANS) genannt wird.
  Symptome sind u. a.:
  - Schwierigkeiten beim Sprechen oder Schreiben
  - Schläfrigkeit
  - Verwirrtheit/Orientierungslosigkeit
  - Muskelschwäche
  - Krampfanfälle
  - Gedächtnisverlust

Tumorlysesyndrom (TLS) (häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
Symptome sind u. a.:

- Fieber
- Schüttelfrost
- Erbrechen
- Verwirrtheit
- Kurzatmigkeit
- Krampfanfälle
- unregelmäßiger Herzschlag
- dunkler oder trüber Urin
- ungewöhnliche Müdigkeit
- Muskel- oder Gelenkschmerzen

Andere Nebenwirkungen

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie die folgenden Nebenwirkungen bemerken oder sich diese verschlimmern:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Virusinfektion
- Lungenentzündung
- Infektionen der oberen Atemwege
- verminderter Hunger
- Schmerzen in Knochen, Gelenken, Bändern und Muskeln
- Schmerzen im Bauchbereich
- Kopfschmerzen
- Übelkeit

- Durchfall
- Ausschlag
- Müdigkeit
- Reaktionen an der Einstichstelle
- Fieber
- Schwellung

Durch Bluttests nachgewiesen:
- niedrige Anzahl eines bestimmten Typs weißer Blutkörperchen, welche Infektionen bekämpfen (Neutropenie)
- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen, was Müdigkeit, blasse Haut und Kurzatmigkeit verursachen kann (Anämie)
- niedrige Blutplättchenzahl, was zu Blutergüssen oder Blutungen führen kann (Thrombozytopenie)
- Rückgang eines bestimmten Typs weißer Blutkörperchen, die Lymphozyten genannt werden, was die Fähigkeit des Körpers zur Infektionsbekämpfung beeinträchtigen kann (Lymphopenie)

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
- Fieber aufgrund einer Infektion, wenn Sie niedrige Werte weißer Blutkörperchen haben (febrile Neutropenie)
- empfindliche, geschwollene Lymphknoten, Brustschmerzen, Husten oder Atemnot, Schmerzen an der Tumorstelle (Tumorausbruch)
- Pilzinfektionen (verursacht durch eine Keimart, die als Pilz bezeichnet wird)
- Infektionen der Haut
- lebensbedrohliche Reaktion des Körpers auf eine Infektion (Sepsis)
- ein schneller Abbau von Tumorzellen, was zu chemischen Veränderungen im Blut und zur Schädigung der Organe führt, einschließlich der Nieren, des Herzens und der Leber (Tumorlysesyndrom)
- unregelmäßiger Herzschlag
- zusätzliche Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge, was das Atmen erschweren kann (Pleuraerguss)
- Erbrechen
- Juckreiz (Pruritus)

Durch Bluttests nachgewiesen:
- niedriger Phosphat-, Kalium-, Magnesium- oder Natriumgehalt im Blut
- erhöhte Blutspiegel von Kreatinin, einem Abbauprodukt aus dem Muskelgewebe
- erhöhte Blutspiegel von Leberproteinen, was ein Anzeichen für Leberprobleme sein kann

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tepkinly aufzubewahren?

Tepkinly wird durch den Arzt, das medizinische Fachpersonal oder den Apotheker im Krankenhaus oder in der Praxis aufbewahrt. Für die richtige Aufbewahrung von Tepkinly:
- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „EXP“ „verw.bis“ angegebenen Verfalldatum nicht

mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Kühl lagern und transportieren (2 °C bis 8 °C).
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Tepkinly 4 mg/0,8 ml ist eine Lösung, die vor der Anwendung verdünnt werden kann.
  - **Vor subkutaner Anwendung verdünnen für die 0,16-mg- und 0,8-mg-Dosis.**
  - **Keine Verdünnung erforderlich für die 3-mg-Dosis.**
- Wenn die zubereitete Lösung nicht sofort angewendet wird, kann sie ab dem Zeitpunkt der Zubereitung bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden.
- Innerhalb dieser 24 Stunden kann die zubereitete Lösung bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) aufbewahrt werden, gerechnet ab Beginn der Zubereitung bis zur Anwendung.
- Die verdünnte Lösung soll vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen.

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wird nicht verwendetes Arzneimittel entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tepkinly enthält
- Der Wirkstoff ist: Epcoritamab. Jede 0,8-ml-Durchstechflasche enthält 4 mg Epcoritamab in einer Konzentration von 5 mg/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure, Sorbitol (E420), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Tepkinly enthält Natrium“ und „Tepkinly enthält Sorbitol“).

Wie Tepkinly aussieht und Inhalt der Packung

Tepkinly ist eine Injektionslösung. Es ist eine farblose bis leicht gelbliche Lösung in einer Glas-Durchstechflasche.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die aktuell genehmigte Packungsbeilage sowie Patientenkarte zu diesem Produkt erhalten Sie, indem Sie den unten aufgeführten oder auf dem Umkarton abgebildeten QR-Code mit einem Smartphone scannen. Die gleichen Informationen sind auch unter der folgenden URL verfügbar: www.tepkinly.eu

QR-Code einfügen

Für eine <Audioversion> dieser Packungsbeilage oder eine Version in <Blindenschrift> oder <Großdruck> setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Epcoritamab wird als subkutane Injektion zubereitet und verabreicht.
Jede Durchstechflasche Epcoritamab ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Jede Durchstechflasche enthält ein Überfüllungsvolumen, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.

Epcoritamab muss von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen verdünnt und verabreicht werden. Die Lösung muss nicht filtriert werden.

Epcoritamab sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Die Injektionslösung sollte eine farblose bis leicht gelbe Lösung sein. Nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt oder trüb ist oder wenn Fremdpartikel vorhanden sind.

Anweisungen zur Zubereitung der Initialdosis (0,16 mg) – **2 Verdünnungsschritte erforderlich**
Für jeden Transferschritt eine Spritze, Durchstechflasche und Nadel geeigneter Größe verwenden.

1) Durchstechflasche mit Tepkinly vorbereiten
   a) Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Tepkinly 4 mg/0,8 ml mit der **hellblauen** Kappe aus dem Kühlschrank.
   b) Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen.
   c) Die Durchstechflasche vorsichtig schwenken.

Die Durchstechflasche **NICHT** verwirbeln oder kräftig schütteln.

2) Durchführung der ersten Verdünnung
   a) Kennzeichnen Sie eine leere Durchstechflasche von geeigneter Größe als **„Verdünnung A“**.

b) Überführen Sie **0,8 ml Tepkinly** in die als **Verdünnung A** gekennzeichnete Durchstechflasche.
c) Überführen Sie **4,2 ml sterile 9 mg/ml- (0,9-%)-Natriumchlorid-Injektionslösung** in die als **Verdünnung A** gekennzeichnete Durchstechflasche. Die initial verdünnte Lösung enthält 0,8 mg/ml Epcoritamab.
d) Die Durchstechflasche mit **Verdünnung A** 30–45 Sekunden lang sanft schwenken.

3) Durchführung der zweiten Verdünnung
a) Kennzeichnen Sie eine leere Durchstechflasche von geeigneter Größe als **„Verdünnung B“**.
b) Überführen Sie **2 ml Lösung** aus der als **Verdünnung A** gekennzeichneten Durchstechflasche in die Durchstechflasche mit **Verdünnung B**. Die Durchstechflasche mit **Verdünnung A** wird nicht mehr benötigt und sollte entsorgt werden.
c) Überführen Sie **8 ml sterile 9 mg/ml- (0,9-%)-Natriumchloridlösung** in die Durchstechflasche mit **Verdünnung B**, um eine endgültige Konzentration von 0,16 mg/ml zu erreichen.
d) Die Durchstechflasche mit **Verdünnung B** 30–45 Sekunden lang sanft schwenken.

4) Entnahme der Dosis
Ziehen Sie **1 ml der verdünnten Epcoritamab-Lösung** aus der Durchstechflasche mit **Verdünnung B** in eine Spritze auf. Die Durchstechflasche mit **Verdünnung B** wird nicht mehr benötigt und sollte entsorgt werden.

5) Spritze kennzeichnen
Vermerken Sie die Produktbezeichnung, Wirkstärke (0,16 mg), das Datum und die Tageszeit auf der Spritze.

6) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Tepkinly sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

<u>Anweisungen zur Zubereitung der Zwischendosis (0,8 mg) – **1 Verdünnungsschritt erforderlich**</u>
Für jeden Transferschritt eine Spritze, Durchstechflasche und Nadel geeigneter Größe verwenden.
1) Durchstechflasche mit Tepkinly vorbereiten
a) Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Tepkinly 4 mg/0,8 ml mit der **hellblauen** Kappe aus dem Kühlschrank.
b) Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen.
c) Die Durchstechflasche vorsichtig schwenken.

Die Durchstechflasche **NICHT** verwirbeln oder kräftig schütteln.

2) Durchführung der Verdünnung
a) Kennzeichnen Sie eine leere Durchstechflasche von geeigneter Größe als **„Verdünnung A“**.
b) Überführen Sie **0,8 ml Tepkinly** in die als **Verdünnung A** gekennzeichnete Durchstechflasche.
c) Überführen Sie 4,2 ml sterile 9 mg/ml- (0,9-%)-Natriumchloridlösung in die als **Verdünnung A** gekennzeichnete Durchstechflasche, um eine endgültige Konzentration von 0,8 mg/ml zu erreichen.
d) Die Durchstechflasche mit **Verdünnung A** 30–45 Sekunden lang sanft schwenken.

3) Entnahme der Dosis
Ziehen Sie **1 ml der verdünnten Epcoritamab-Lösung** aus der Durchstechflasche mit der **Verdünnung A** in eine Spritze auf. Die Durchstechflasche mit **Verdünnung A** wird nicht mehr benötigt und sollte entsorgt werden.

4) Spritze kennzeichnen
Vermerken Sie die Produktbezeichnung, Wirkstärke (0,8 mg), das Datum und die Tageszeit auf der Spritze.

5) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Tepkinly sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anweisungen zur Zubereitung der zweiten Zwischendosis (3 mg) – (**Keine Verdünnung erforderlich**)

Eine Epcoritamab-Dosis von 3 mg ist nur für FL-Patienten erforderlich.
1) Durchstechflasche mit Tepkinly vorbereiten
a) Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit 4 mg/0,8 ml Tepkinly mit der **hellblauen** Kappe aus dem Kühlschrank.
b) Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen.
c) Die Durchstechflasche mit Tepkinly vorsichtig schwenken.
Die Durchstechflasche **NICHT** verwirbeln oder kräftig schütteln.

2) Entnahme der Dosis
Ziehen Sie **0,6 ml** Epcoritamab in eine Spritze auf.

3) Spritze kennzeichnen
Vermerken Sie die Produktbezeichnung, Wirkstärke (3 mg), das Datum und die Tageszeit auf der Spritze.

4) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Tepkinly sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tepkinly 48 mg Injektionslösung
Epcoritamab

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
  - Ihr Arzt wird Ihnen eine Patientenkarte aushändigen. Lesen Sie sie sorgfältig durch und befolgen Sie die Anweisungen darauf. Tragen Sie diese Patientenkarte immer bei sich.
  - Zeigen Sie die Patientenkarte immer dem Arzt oder medizinischen Fachpersonal, wenn Sie in die Praxis oder ins Krankenhaus gehen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tepkinly und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tepkinly beachten?
3. Wie ist Tepkinly anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tepkinly aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tepkinly und wofür wird es angewendet?

Was ist Tepkinly?

Tepkinly ist ein Medikament gegen Krebs, das den Wirkstoff Epcoritamab enthält. Tepkinly wird allein (als Monotherapie) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Blutkrebserkrankung angewendet, die als diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) oder follikuläres Lymphom (FL) bezeichnet wird. Das Arzneimittel wird angewendet, wenn die Erkrankung zurückgekehrt ist oder nicht auf eine vorherige Behandlung angesprochen hat, nach mindestens zwei vorherigen Therapien.

Wie wirkt Tepkinly?

Epcoritamab wurde speziell dafür entwickelt, Ihrem eigenen Immunsystem zu helfen, Krebszellen (Lymphomzellen) anzugreifen. Epcoritamab wirkt, indem es sich an die Immunzellen und Krebszellen Ihres Körpers bindet und sie so zusammenbringt, sodass Ihr Immunsystem die Krebszellen zerstören kann.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tepkinly beachten?

Tepkinly darf nicht angewendet werden,

wenn Sie allergisch gegen Epcoritamab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Tepkinly erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Tepkinly anwenden, wenn Sie

- Probleme mit Ihrem Nervensystem haben oder früher einmal hatten, z. B. Krampfanfälle.
- eine Infektion haben.
- demnächst geimpft werden sollen oder wenn Sie wissen, dass Sie möglicherweise in naher Zukunft eine Impfung benötigen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Tepkinly erhalten.

Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie während oder nach der Behandlung mit Tepkinly Symptome der unten aufgeführten Nebenwirkungen bemerken. Möglicherweise benötigen Sie eine zusätzliche medizinische Behandlung.

- **Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)** – eine lebensbedrohliche Erkrankung, die Fieber, Erbrechen, Atembeschwerden/Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, schnellen Herzschlag, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl oder Benommenheit verursacht. Ein Zytokinfreisetzungssyndrom kann bei der Behandlung mit Arzneimitteln auftreten, die T-Zellen stimulieren.
    - Vor jeder Injektion unter die Haut können Ihnen Medikamente gegeben werden, die dazu beitragen, mögliche Auswirkungen eines Zytokinfreisetzungssyndroms zu verringern.
- **ICANS (immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom)** – zu den Symptomen können Probleme mit dem Sprachgebrauch (einschließlich Sprechen, Verstehen, Schreiben und Lesen), Benommenheit, Verwirrtheit/Orientierungslosigkeit, Muskelschwäche, Krampfanfälle, Anschwellen eines Teils des Gehirns und Gedächtnisverlust gehören.
- **Infektionen** – Sie können Anzeichen einer Infektion bekommen, die je nach betroffener Körperregion unterschiedlich sein können, z. B. Fieber von 38 °C oder mehr, Schüttelfrost, Husten oder Schmerzen beim Wasserlassen.
- **Tumorlysesyndrom** – bei manchen Menschen können ungewöhnliche Konzentrationen bestimmter Salze im Blut auftreten – verursacht durch den schnellen Abbau von Krebszellen während der Behandlung. Dies wird als Tumorlysesyndrom (TLS) bezeichnet.
    - Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Blutuntersuchungen durchführen, um festzustellen, ob diese Erkrankung vorliegt. Vor jeder Injektion unter die Haut sollten Sie ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen, und Sie werden möglicherweise andere Arzneimittel erhalten, die helfen können, hohe Harnsäurewerte zu senken und mögliche Auswirkungen des Tumorlysesyndroms zu verringern.
- **Tumor-Flare-Reaktion** – wenn Ihr Krebs zerstört ist, reagiert er möglicherweise und scheint sich zu verschlimmern – dies wird als „Tumor-Flare-Reaktion“ bezeichnet.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Tepkinly bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Informationen zur Anwendung in dieser Altersgruppe vorliegen.

Anwendung von Tepkinly zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen bzw. angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen bzw. anzuwenden. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige und für pflanzliche Arzneimittel.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Tepkinly darf bei Ihnen nicht angewendet werden, wenn Sie schwanger sind, da es dem ungeborenen Kind schaden könnte. Ihr Arzt wird Sie möglicherweise bitten, vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchzuführen.

Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tepkinly und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Tepkinly eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Sollten Sie während dieser Zeit schwanger werden, müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal über geeignete Verhütungsmethoden.

Stillzeit

Sie dürfen während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Tepkinly nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob Tepkinly in die Muttermilch übergeht und ob es Ihrem Kind schaden könnte.

Fertilität

Die Wirkung von Tepkinly auf die Fruchtbarkeit von Männern und Frauen ist nicht bekannt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund der möglichen Symptome eines ICANS sollten Sie beim Autofahren, Radfahren oder beim Bedienen von schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen vorsichtig sein. Wenn Sie an derartigen Symptomen leiden, vermeiden Sie diese Tätigkeiten und wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Weitere Informationen zu Nebenwirkungen sind Abschnitt 4 zu entnehmen.

Tepkinly enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Tepkinly enthält Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält 21,9 mg Sorbitol pro Durchstechflasche entsprechend 27,33 mg/ml.

Tepkinly enthält Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 0,42 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche entsprechend 0,4 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie ist Tepkinly anzuwenden?

Ihre Behandlung wird von einem in der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt betreut. Halten Sie sich an den Behandlungsplan, der Ihnen von Ihrem Arzt erklärt wird.

Tepkinly wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal als Injektion unter die Haut verabreicht.
Sie erhalten Tepkinly in Zyklen von 28 Tagen gemäß einem Dosierungsschema, das Ihnen von Ihrem Arzt erklärt wird.

Tepkinly wird nach folgendem Schema angewendet:

Zyklus	**Dosierungsschema**
Zyklus 1 bis 3	wöchentlich
Zyklus 4 bis 9	alle 2 Wochen
Zyklus 10 und folgende	alle 4 Wochen

Sie bekommen möglicherweise andere Arzneimittel, bevor Ihnen Tepkinly verabreicht wird. Dadurch sollen Reaktionen wie das Zytokinfreisetzungssyndrom und Fieber in Zyklus 1 (und möglicherweise in künftigen Zyklen) verhindert werden.
Zu diesen anderen Arzneimitteln können zählen:

- Corticosteroide – z. B. Dexamethason, Prednisolon oder ein vergleichbarer Wirkstoff
- ein Antihistaminikum – z. B. Diphenhydramin
- Paracetamol

Wenn Sie ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) haben
Sie erhalten die erste volle Dosis (48 mg) von Tepkinly an Tag 15 von Zyklus 1. Ihr Arzt wird überwachen, wie Ihre Behandlung wirkt und Sie bitten, für 24 Stunden nach der ersten vollen Dosis (48 mg) in ein Krankenhaus zu gehen, da in dieser Zeit Reaktionen wie CRS, ICANS und Fieber am wahrscheinlichsten sind.

Wenn Sie ein follikuläres Lymphom (FL) haben
Sie erhalten die erste volle Dosis (48 mg) von Tepkinly an Tag 22 von Zyklus 1.

Sie erhalten Tepkinly so lange, wie Ihr Arzt der Ansicht ist, dass Ihnen die Behandlung hilft.

Ihr Arzt kann die Behandlung mit Tepkinly verschieben oder ganz absetzen, wenn bei Ihnen bestimmte Nebenwirkungen auftreten.

Wenn Sie die Anwendung von Tepkinly vergessen haben
Wenn Sie Ihren Arzttermin vergessen oder versäumt haben, vereinbaren Sie bitte sofort einen neuen Termin. Damit die Therapie ihre volle Wirksamkeit entfalten kann, ist es sehr wichtig, keine Dosis auszulassen.

Wenn Sie die Anwendung von Tepkinly abbrechen
Brechen Sie die Behandlung mit Tepkinly nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Der Grund dafür ist, dass sich Ihre Erkrankung durch das Absetzen der Behandlung verschlimmern kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie Symptome der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken. Es kann sein, dass Sie nur eines oder einige dieser Symptome bekommen.

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) (sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
Symptome sind u. a.:

- Fieber
- Erbrechen
- Schwindelgefühl oder Benommenheit
- Schüttelfrost
- schneller Herzschlag
- Atembeschwerden/Kurzatmigkeit
- Kopfschmerzen

Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) (häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Auswirkungen auf Ihr Nervensystem, wobei die Symptome Tage oder Wochen nach der Injektion auftreten und zunächst unauffällig sein können. Einige dieser Symptome können Anzeichen einer schwerwiegenden Immunreaktion sein, die „immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom“ (ICANS) genannt wird.
  Symptome sind u. a.:
  - Schwierigkeiten beim Sprechen oder Schreiben
  - Schläfrigkeit
  - Verwirrtheit/Orientierungslosigkeit
  - Muskelschwäche
  - Krampfanfälle
  - Gedächtnisverlust

Tumorlysesyndrom (TLS) (häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
Symptome sind u. a.:

- Fieber
- Schüttelfrost
- Erbrechen
- Verwirrtheit
- Kurzatmigkeit
- Krampfanfälle
- unregelmäßiger Herzschlag
- dunkler oder trüber Urin
- ungewöhnliche Müdigkeit
- Muskel- oder Gelenkschmerzen

Andere Nebenwirkungen

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie die folgenden Nebenwirkungen bemerken oder sich diese verschlimmern:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Virusinfektion
- Lungenentzündung
- Infektionen der oberen Atemwege
- verminderter Hunger
- Schmerzen in Knochen, Gelenken, Bändern und Muskeln
- Schmerzen im Bauchbereich
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Durchfall
- Ausschlag
- Müdigkeit
- Reaktionen an der Einstichstelle

- Fieber
- Schwellung

Durch Bluttests nachgewiesen:
- niedrige Anzahl eines bestimmten Typs weißer Blutkörperchen, welche Infektionen bekämpfen (Neutropenie)
- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen, was Müdigkeit, blasse Haut und Kurzatmigkeit verursachen kann (Anämie)
- niedrige Blutplättchenzahl, was zu Blutergüssen oder Blutungen führen kann (Thrombozytopenie)
- Rückgang eines bestimmten Typs weißer Blutkörperchen, die Lymphozyten genannt werden, was die Fähigkeit des Körpers zur Infektionsbekämpfung beeinträchtigen kann (Lymphopenie)

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
- Fieber aufgrund einer Infektion, wenn Sie niedrige Werte weißer Blutkörperchen haben (febrile Neutropenie)
- empfindliche, geschwollene Lymphknoten, Brustschmerzen, Husten oder Atemnot, Schmerzen an der Tumorstelle (Tumorausbruch)
- Pilzinfektionen (verursacht durch eine Keimart, die als Pilz bezeichnet wird)
- Infektionen der Haut
- lebensbedrohliche Reaktion des Körpers auf eine Infektion (Sepsis)
- ein schneller Abbau von Tumorzellen, was zu chemischen Veränderungen im Blut und zur Schädigung der Organe führt, einschließlich der Nieren, des Herzens und der Leber (Tumorlysesyndrom)
- unregelmäßiger Herzschlag
- zusätzliche Flüssigkeit in der Umgebung der Lunge, was das Atmen erschweren kann (Pleuraerguss)
- Erbrechen
- Juckreiz (Pruritus)

Durch Bluttests nachgewiesen:
- niedriger Phosphat-, Kalium-, Magnesium- oder Natriumgehalt im Blut
- erhöhte Blutspiegel von Kreatinin, einem Abbauprodukt aus dem Muskelgewebe
- erhöhte Blutspiegel von Leberproteinen, was ein Anzeichen für Leberprobleme sein kann

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tepkinly aufzubewahren?

Tepkinly wird durch den Arzt, das medizinische Fachpersonal oder den Apotheker im Krankenhaus oder in der Praxis aufbewahrt. Für die richtige Aufbewahrung von Tepkinly:
- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „EXP“ „verw.bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Kühl lagern und transportieren (2 °C bis 8 °C).
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

- Wenn die zubereitete Lösung nicht sofort angewendet wird, kann sie ab dem Zeitpunkt der Zubereitung bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden.
- Innerhalb dieser 24 Stunden kann die zubereitete Lösung bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) aufbewahrt werden, gerechnet ab Beginn der Zubereitung bis zur Anwendung.
- Die Lösung soll vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen.

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wird nicht verwendetes Arzneimittel entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tepkinly enthält

- Der Wirkstoff ist: Epcoritamab. Jede 0,8-ml-Durchstechflasche enthält 48 mg Epcoritamab in einer Konzentration von 60 mg/ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure, Sorbitol (E420), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Tepkinly enthält Natrium“ und „Tepkinly enthält Sorbitol“).

Wie Tepkinly aussieht und Inhalt der Packung

Tepkinly ist eine Injektionslösung. Es ist eine farblose bis leicht gelbliche Lösung in einer Glas-Durchstechflasche.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel.: +371 67605000

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die aktuell genehmigte Packungsbeilage sowie Patientenkarte zu diesem Produkt erhalten Sie, indem Sie den unten aufgeführten oder auf dem Umkarton abgebildeten QR-Code mit einem Smartphone scannen. Die gleichen Informationen sind auch unter der folgenden URL verfügbar: www.tepkinly.eu

QR-Code einfügen

Für eine <Audioversion> dieser Packungsbeilage oder eine Version in <Blindenschrift> oder <Großdruck> setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Epcoritamab wird als subkutane Injektion zubereitet und verabreicht.
Jede Durchstechflasche Epcoritamab ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Jede Durchstechflasche enthält ein Überfüllungsvolumen, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.

Epcoritamab muss von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zubereitet und verabreicht werden – **keine Verdünnung erforderlich.**

Die Tepkinly-Durchstechflasche mit 48 mg enthält eine gebrauchsfertige Lösung, die vor der Anwendung nicht mehr verdünnt werden muss. Die Lösung muss nicht filtriert werden.

Epcoritamab sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Die Injektionslösung sollte eine farblose bis leicht gelbe Lösung sein. Nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt oder trüb ist oder wenn Fremdpartikel vorhanden sind.

1) Durchstechflasche mit Tepkinly vorbereiten a) Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Tepkinly 48 mg mit der **orangenen** Kappe aus dem Kühlschrank. b) Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen. c) Die Durchstechflasche mit Tepkinly vorsichtig schwenken. Die Durchstechflasche **NICHT** verwirbeln oder kräftig schütteln.
2) Entnahme der Dosis Ziehen Sie 0,8 ml Tepkinly in eine Spritze auf.
3) Spritze kennzeichnen Vermerken Sie die Produktbezeichnung, Wirkstärke (48 mg), das Datum und die Tageszeit auf der Spritze.
4) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Tepkinly sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Aufbewahrung von zubereitetem Tepkinly

- Die Tepkinly-Lösung sofort verwenden oder ab dem Zeitpunkt der Zubereitung bis zu 24 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C vor Licht geschützt aufbewahren.

- Innerhalb dieser 24 Stunden kann die Tepkinly-Lösung bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden, gerechnet ab Beginn der Zubereitung bis zur Anwendung.
- Die Exposition gegenüber Tageslicht ist zu minimieren.
- Vor der Anwendung soll die Tepkinly-Lösung Raumtemperatur annehmen.
- Nach Ablauf des zulässigen Aufbewahrungszeitraums ist nicht verwendete Tepkinly-Lösung zu verwerfen.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.