

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tepkinly 4 mg/0,8 mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 0,8 mL contiene 4 mg di epcoritamab ad una concentrazione di 5 mg/mL.

Ogni flaconcino contiene un'eccedenza che consente di prelevare la quantità nominale indicata.

Epcoritamab è un anticorpo bispecifico immunoglobulina G1 (IgG1) umanizzato, diretto contro gli antigeni CD3 e CD20, prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese hamster ovary*, CHO) attraverso la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino di Tepkinly contiene 21,9 mg di sorbitolo e 0,42 mg di polisorbato 80.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

Soluzione da incolore a leggermente giallastra, pH 5,5 e osmolalità di circa 211 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tepkinly, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivato o refrattario, dopo due o più linee di terapia sistemica.

Tepkinly, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare (FL) recidivato o refrattario, dopo due o più linee di terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tepkinly deve essere somministrato solamente sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato nell'uso della terapia anticancro. Nel Ciclo 1, prima della somministrazione di epcoritamab, deve essere disponibile almeno 1 dose di tocilizumab da utilizzare in caso di CRS. L'accesso a una dose supplementare di tocilizumab deve essere disponibile entro 8 ore dall'uso della dose di tocilizumab precedente.

Posologia

Premedicazione e schema posologico raccomandati

Tepkinly deve essere somministrato secondo il seguente schema posologico con dose incrementale, in cicli di 28 giorni, come illustrato nella Tabella 1 per i pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B e

nella Tabella 2 per i pazienti con linfoma follicolare.

Tabella 1 Schema posologico di Tepkinly con dose incrementale in 2 fasi per i pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B

Schema posologico	Ciclo di trattamento	Giorni	Dose di epcoritamab (mg) ^a
Ogni settimana	Ciclo 1	1	0,16 mg (1 ^a dose incrementale)
		8	0,8 mg (2 ^a dose incrementale)
		15	48 mg (prima dose completa)
		22	48 mg
Ogni settimana	Cicli 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Ogni due settimane	Cicli 4-9	1, 15	48 mg
Ogni quattro settimane	Cicli 10+	1	48 mg
^a 0,16 mg è la dose iniziale, 0,8 mg è la dose intermedia e 48 mg è la dose completa.			

Tabella 2 Schema posologico di Tepkinly con dose incrementale in 3 fasi per i pazienti con linfoma follicolare

Schema posologico	Ciclo di trattamento	Giorni	Dose di epcoritamab (mg) ^a
Ogni settimana	Ciclo 1	1	0,16 mg (1 ^a dose incrementale)
		8	0,8 mg (2 ^a dose incrementale)
		15	3 mg (3 ^a dose incrementale)
		22	48 mg (prima dose completa)
Ogni settimana	Cicli 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Ogni due settimane	Cicli 4-9	1, 15	48 mg
Ogni quattro settimane	Cicli 10+	1	48 mg
^a 0,16 mg è la dose iniziale, 0,8 mg è la dose intermedia, 3 mg è la seconda dose intermedia e 48 mg è la dose completa.			

Tepkinly deve essere somministrato fino alla progressione della malattia o ad una inaccettabile tossicità.

I dettagli sulla premedicazione raccomandata per la sindrome da rilascio di citochine (CRS) sono mostrati nella Tabella 3.

Tabella 3 Premedicazione per epcoritamab

Ciclo	Paziente che necessita di premedicazione	Premedicazione	Somministrazione
Ciclo 1	Tutti i pazienti	Desametasone ^b (15 mg per via orale o endovenosa) o prednisolone (100 mg per via orale o endovenosa) o equivalente	30-120 minuti prima di ogni somministrazione settimanale di epcoritamab - E per 3 giorni consecutivi dopo ogni somministrazione

Ciclo	Paziente che necessita di premedicazione	Premedicazione	Somministrazione
			settimanale di epcoritamab nel Ciclo 1
		- Difenidramina (50 mg per via orale o endovenosa) o equivalente - Paracetamolo (da 650 a 1 000 mg per via orale)	30-120 minuti prima di ogni somministrazione settimanale di epcoritamab
Ciclo 2 e oltre	Pazienti che hanno manifestato CRS di Grado 2 o 3 ^a con una dose precedente	Desametasone ^b (15 mg per via orale o endovenosa) o prednisolone (100 mg per via orale o endovenosa) o equivalente	30-120 minuti prima della successiva somministrazione di epcoritamab dopo un evento di CRS di Grado 2 o 3^a - E per tre giorni consecutivi dopo la successiva somministrazione di epcoritamab fino a quando epcoritamab non viene somministrato senza un successivo episodio di CRS di qualsiasi grado

^aI pazienti interromperanno definitivamente epcoritamab dopo un evento di CRS di Grado 4.
^bDesametasone è il corticosteroide preferibile per la profilassi della CRS sulla base della fase di ottimizzazione dello studio GCT3013-01.

È fortemente raccomandata la profilassi contro la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP) e le infezioni da Herpes virus, specialmente durante l'uso concomitante di steroidi.

Tepkinly deve essere somministrato a pazienti adeguatamente idratati.

Durante il Ciclo 1, l'adesione alle seguenti linee guida per i liquidi è fortemente raccomandata per tutti i pazienti, a meno che non sia controindicata da un punto di vista medico:

- Assumere 2-3 L di liquidi durante le 24 ore prima di ogni somministrazione di epcoritamab
- Sospendere i medicinali antipertensivi per 24 ore prima di ciascuna somministrazione di epcoritamab

- Somministrare 500 mL di liquidi isotonici per via endovenosa (e.v.) il giorno in cui viene dato epcoritamab, prima che ne venga somministrata la dose; E
- Assumere 2-3 L di liquidi durante le 24 ore successive a ciascuna somministrazione di epcoritamab.

Per i pazienti ad aumentato rischio di sindrome da lisi tumorale clinica (CTLS), sono raccomandati idratazione e un trattamento preventivo con un agente che riduce l'acido urico.

Dopo la somministrazione di epcoritamab, i pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di CRS e/o sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS) e gestiti secondo le linee guida della prassi corrente. I pazienti devono essere informati su segni e sintomi associati a CRS e ICANS e devono essere invitati a rivolgersi immediatamente a un medico qualora si manifestassero segni o sintomi in qualsiasi momento (vedere paragrafo 4.4).

Dopo la somministrazione della dose di 48 mg al Ciclo 1 15° Giorno, i pazienti con DLBCL devono essere ospedalizzati per 24 ore al fine di monitorare segni e sintomi di CRS e/o ICANS.

Modifiche della dose e gestione delle reazioni avverse

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

I pazienti trattati con epcoritamab possono sviluppare la CRS.

Valutare e trattare altre cause di febbre, ipossia e ipotensione. In caso di sospetta CRS, la sua gestione deve basarsi sulle raccomandazioni riportate nella Tabella 4. I pazienti che manifestano la CRS devono essere monitorati più frequentemente durante la successiva somministrazione programmata di epcoritamab.

Tabella 4 Linee guida per la classificazione e la gestione della CRS

Grado^a	Terapia raccomandata	Modifica della dose di epcoritamab
Grado 1 • Febbre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$)	Fornire cure di supporto come antipiretici e idratazione per via endovenosa È possibile iniziare desametasone ^b Nei casi di età avanzata, carico tumorale elevato, cellule tumorali circolanti, febbre refrattaria agli antipiretici • Prendere in considerazione una terapia anti-citochinica o tocilizumab^d Per la CRS con ICANS concomitante fare riferimento alla Tabella 5	Sospendere epcoritamab fino alla risoluzione dell'evento di CRS
Grado 2 • Febbre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e • Ipotensione che non richiede vasopressori e/o	Fornire cure di supporto come antipiretici e idratazione per via endovenosa Deve essere preso in considerazione desametasone ^b Si raccomanda una terapia anti-citochinica, tocilizumab ^d Se la CRS è refrattaria a desametasone e tocilizumab:	Sospendere epcoritamab fino alla risoluzione dell'evento di CRS

Grado ^a	Terapia raccomandata	Modifica della dose di epcoritamab
Ipossia che richiede ossigeno a basso flusso^e mediante cannula nasale o a flusso libero (blow-by)	devono essere somministrati immunosoppressori alternativi^g e metilprednisolone 1 000 mg/die per via endovenosa fino al miglioramento clinico Per la CRS con ICANS concomitante fare riferimento alla Tabella 5	
Grado 3 - Febbre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e - Ipotensione che richiede un vasopressore con o senza vasopressina e/o - Ipossia che richiede ossigeno ad alto flusso^f mediante cannula nasale, maschera facciale, maschera non-rebreather o maschera di Venturi	Fornire cure di supporto come antipiretici e idratazione per via endovenosa È necessario somministrare desametasone^c Si raccomanda una terapia anti-citochinica, tocilizumab^d Se la CRS è refrattaria a desametasone e tocilizumab: devono essere somministrati immunosoppressori alternativi^g e metilprednisolone 1 000 mg/die per via endovenosa fino al miglioramento clinico Per la CRS con ICANS concomitante fare riferimento alla Tabella 5	Sospendere epcoritamab fino alla risoluzione dell'evento di CRS In caso di CRS di Grado 3 che duri più di 72 ore, epcoritamab deve essere interrotto Se si verificano 2 eventi separati di CRS di Grado 3, anche se ciascun evento si trasforma in Grado 2 entro 72 ore, epcoritamab deve essere interrotto

Grado ^a	Terapia raccomandata	Modifica della dose di epcoritamab
Grado 4 - Febbre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e - Ipotensione che richiede ≥ 2 vasopressori (ad eccezione della vasopressina) e/o - Ipossia che richiede ventilazione a pressione positiva (ad es. CPAP, BiPAP, intubazione e ventilazione meccanica)	Fornire cure di supporto come antipiretici e idratazione per via endovenosa È necessario somministrare desametasone ^c Si raccomanda una terapia anti-citochinica, tocilizumab ^d Se la CRS è refrattaria a desametasone e tocilizumab: devono essere somministrati immunosoppressori alternativi^g e metilprednisolone 1 000 mg/die per via endovenosa fino al miglioramento clinico Per la CRS con ICANS concomitante fare riferimento alla Tabella 5	Interrompere definitivamente epcoritamab

^aCRS classificata secondo i criteri di consenso ASTCT

^bDesametasone deve essere somministrato a 10-20 mg al giorno (o equivalente)

^cDesametasone deve essere somministrato a 10-20 mg, per via endovenosa, ogni 6 ore

^dTocilizumab 8 mg/kg, per via endovenosa, nell'arco di 1 ora (non superare 800 mg per dose). Ripetere tocilizumab dopo almeno 8 ore se necessario. Massimo 2 dosi in un periodo di 24 ore

^ePer ossigeno a basso flusso si intende ossigeno erogato a < 6 L/minuto

^fPer ossigeno ad alto flusso si intende ossigeno erogato a ≥ 6 L/minuto

^gRiegler L et al. (2019)

Sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di ICANS. Altre cause di sintomi neurologici devono essere escluse. Se si sospetta l'ICANS, la sua gestione deve basarsi sulle raccomandazioni della Tabella 5.

Tabella 5 Linee guida per la classificazione e la gestione dell'ICANS

Grado ^a	Terapia raccomandata	Modifica della dose di epcoritamab
Grado 1^b Punteggio ICE ^c 7-9 ^b oppure, riduzione del livello di coscienza ^b : risveglio spontaneo	Trattamento con desametasone ^d Prendere in considerazione medicinali antiepilettici non sedativi (ad es., levetiracetam) fino alla risoluzione di ICANS CRS non concomitante: Terapia con anti-citochine non raccomandata	Sospendere epcoritamab fino alla risoluzione dell'evento

Grado ^a	Terapia raccomandata	Modifica della dose di epcoritamab
	Per ICANS con CRS concomitante: • Trattamento con desametasone^d • Se possibile, scegliere immunosoppressori alternativi^e a tocilizumab	
Grado 2^b Punteggio ICE ^c 3-6 oppure, riduzione del livello di coscienza ^b : risveglio con stimolo verbale	Trattamento con desametasone ^f Prendere in considerazione medicinali antiepilettici non sedativi (ad es., levetiracetam) fino alla risoluzione di ICANS CRS non concomitante: • Terapia con anti-citochine non raccomandata Per ICANS con CRS concomitante: • Trattamento con desametasone^d • Se possibile, scegliere immunosoppressori alternativi^e a tocilizumab	Sospendere epcoritamab fino alla risoluzione dell'evento
Grado 3^b Punteggio ICE ^c 0-2 oppure, riduzione del livello di coscienza ^b : risveglio solo con stimoli tattili, oppure crisi convulsive ^b dei seguenti tipi: • qualsiasi crisi convulsiva clinica, focale o generalizzata che si risolve rapidamente, oppure • crisi non convulsive all'elettroencefalogramma (EEG) che si risolvono con un intervento, o aumento della pressione endocranica: edema focale/locale^b al neuroimaging^c	Trattamento con desametasone ^g • In caso di mancata risposta, iniziare il trattamento con metilprednisolone 1 000 mg/die Prendere in considerazione medicinali antiepilettici non sedativi (ad es., levetiracetam) fino alla risoluzione di ICANS CRS non concomitante: • Terapia con anti-citochine non raccomandata Per ICANS con CRS concomitante: • Trattamento con desametasone ○ In caso di mancata risposta, iniziare il trattamento con	Interrompere epcoritamab definitivamente

Grado ^a	Terapia raccomandata	Modifica della dose di epcoritamab
	metilprednisolone 1 000 mg/die • Se possibile, scegliere immunosoppressori alternativi^c a tocilizumab	

Grado ^a	Terapia raccomandata	Modifica della dose di epcoritamab
Grado 4^b Punteggio ICE^{c, b} 0 oppure, riduzione del livello di coscienza^b, con: • paziente che non si risveglia o che richiede stimoli tattili vigorosi o ripetitivi per svegliarsi, oppure • stupore o coma, o crisi convulsive^b dei seguenti tipi: • crisi convulsiva prolungata rischiosa per la vita (> 5 minuti), oppure • ripetute crisi convulsive cliniche o elettriche senza ritorno, fra l'una e l'altra, al valore basale, oppure esiti motori^b: • debolezza motoria focale profonda, come emiparesi o paraparesi, oppure aumento della pressione endocranica/edema cerebrale^b, con segni/sintomi quali: • edema cerebrale diffuso al neuroimaging, oppure • assunzione di una postura decerebrata o decorticata, oppure • paralisi del VI nervo cranico, oppure • papilledema, oppure • triade di Cushing	Trattamento con desametasone^g • In caso di mancata risposta, iniziare il trattamento con metilprednisolone 1 000 mg/die Prendere in considerazione medicinali antiepilettici non sedativi (ad es., levetiracetam) fino alla risoluzione di ICANS CRS non concomitante: • Terapia con anti-citochine non raccomandata Per ICANS con CRS concomitante: • Trattamento con desametasone ○ In caso di mancata risposta, iniziare il trattamento con metilprednisolone 1 000 mg/die • Se possibile, scegliere immunosoppressori alternativi^e a tocilizumab	Interrompere epcoritamab definitivamente

Grado ^a	Terapia raccomandata	Modifica della dose di epcoritamab
^a ICANS classificata sulla base di ASTCT ICANS Consensus Grading ^b Il grado ICANS è determinato dall'evento più grave (punteggio ICE, livello di coscienza, crisi convulsive, esiti motori, aumento della pressione endocranica/edema cerebrale), non attribuibile ad altre cause ^c Se il paziente è risvegliabile e in grado di eseguire la valutazione dell'encefalopatia da cellule effettrici immunitarie (ICE), valutare: Orientamento (orientato su anno, mese, città, ospedale = 4 punti); Nominare (nomina 3 oggetti, ad es., indica l'orologio, la penna, il pulsante = 3 punti); Eseguire i comandi (ad es., "mostrami due dita" o "chiudi gli occhi e tira fuori la lingua" = 1 punto); Scrittura (capacità di scrivere una frase tipo = 1 punto); e Attenzione (partendo da 100, contare alla rovescia di dieci in dieci = 1 punto). Se il paziente non è risvegliabile e non è in grado di eseguire la valutazione ICE (ICANS di Grado 4) = 0 punti. ^d Desametasone deve essere somministrato a 10 mg per via endovenosa, ogni 12 ore ^e Riegler L et al. (2019) ^f Desametasone deve essere somministrato a 10-20 mg per via endovenosa, ogni 12 ore ^g Desametasone deve essere somministrato a 10-20 mg per via endovenosa, ogni 6 ore		

Tabella 6 Modifiche della dose raccomandata a causa di altre reazioni avverse

Reazione avversa ¹	Gravità ¹	Azione
Infezioni (vedere paragrafo 4.4)	Gradi 1-4	Nei pazienti con infezione attiva, sospendere epcoritamab fino a risoluzione dell'infezione. Per il Grado 4 considerare l'interruzione permanente di epcoritamab
Neutropenia o neutropenia febbrile (vedere paragrafo 4.8)	Conta assoluta dei neutrofili inferiore a $0,5 \times 10^9/L$	Sospendere epcoritamab fino a quando la conta assoluta dei neutrofili non arriva ad essere pari o superiore a $0,5 \times 10^9/L$
Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.8)	Conta delle piastrine inferiore a $50 \times 10^9/L$	Sospendere epcoritamab fino a quando la conta delle piastrine non arriva ad essere pari o superiore a $50 \times 10^9/L$
Altre reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8)	Grado 3 o superiore	Sospendere epcoritamab fino a quando la tossicità non arriva ad essere di Grado 1 o basale
¹ Sulla base dei <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria</i> per le Reazioni Avverse (NCI CTCAE), Versione 5.0.		

Dose dimenticata o ritardata

Linfoma diffuso a grandi cellule B

È necessario un ciclo di risomministrazione (identico al Ciclo 1 con profilassi standard per la CRS):

- Se trascorrono più di 8 giorni tra la dose iniziale (0,16 mg) e la dose intermedia (0,8 mg), oppure
- Se trascorrono più di 14 giorni tra la dose intermedia (0,8 mg) e la prima dose completa (48 mg), oppure
- Se trascorrono più di 6 settimane tra le dosi complete (48 mg)

Dopo il ciclo di risomministrazione, il paziente deve riprendere il trattamento con il Giorno 1 del successivo ciclo di trattamento programmato (successivo al ciclo durante il quale la dose è stata ritardata).

Linfoma follicolare

È necessario un ciclo di risomministrazione (identico al Ciclo 1 con profilassi standard per la CRS):

- Se trascorrono più di 8 giorni tra la dose iniziale (0,16 mg) e la dose intermedia (0,8 mg), oppure
- Se trascorrono più di 8 giorni tra la dose intermedia (0,8 mg) e la seconda dose intermedia (3 mg), oppure
- Se trascorrono più di 14 giorni tra la seconda dose intermedia (3 mg) e la prima dose completa (48 mg), oppure
- Se trascorrono più di 6 settimane tra due dosi complete (48 mg)

Dopo il ciclo di risomministrazione, il paziente deve riprendere il trattamento con il Giorno 1 del successivo ciclo di trattamento programmato (successivo al ciclo durante il quale la dose è stata ritardata).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, non si ritiene necessario un adeguamento della dose. Epcoritamab non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa fino alla nefropatia allo stadio terminale.

Per i pazienti con compromissione renale severa, fino alla nefropatia allo stadio terminale, non è possibile fornire raccomandazioni sulla dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve, non si ritiene necessario un adeguamento della dose. Epcoritamab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (definita come bilirubina totale > 3 volte l'ULN e qualsiasi AST) e i dati sono limitati nei pazienti con compromissione epatica moderata (definita come bilirubina totale da > 1,5 a 3 volte l'ULN e qualsiasi AST). Per i pazienti con compromissione epatica, da moderata a severa, non è possibile fornire raccomandazioni sulla dose (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Nei pazienti di età ≥ 65 anni, non è necessario alcun adeguamento della dose (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, la sicurezza e l'efficacia di Tepkinly non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Tepkinly è per uso sottocutaneo. Deve essere somministrato esclusivamente mediante iniezione sottocutanea, preferibilmente nella parte inferiore dell'addome o della coscia. Si raccomanda di cambiare la sede di iniezione da sinistra a destra o viceversa, soprattutto durante il programma di somministrazione settimanale (ovvero, Cicli 1-3).

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

In pazienti trattati con epcoritamab, si è manifestata la CRS, che può essere rischiosa per la vita o fatale. I segni e sintomi più comuni di CRS includono piressia, ipotensione e ipossia. Altri segni e sintomi di CRS manifestatisi in più di due pazienti hanno incluso brividi, tachicardia, cefalea e dispnea.

La maggior parte degli eventi di CRS si è manifestata nel Ciclo 1 ed è stata associata alla prima dose completa di epcoritamab. Per mitigare il rischio di CRS, somministrare corticosteroidi come profilassi (vedere paragrafo 4.2).

Dopo la somministrazione di epcoritamab, i pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di CRS.

Ai primi segni o sintomi di CRS, deve essere fornita terapia di supporto con tocilizumab e/o corticosteroidi come appropriato (vedere paragrafo 4.2, Tabella 4). I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi associati a CRS e, qualora dovessero manifestarsi segni o sintomi in qualsiasi momento, devono essere invitati a contattare il proprio operatore sanitario e a rivolgersi immediatamente a un medico. La gestione della CRS, sulla base della sua gravità, può richiedere un ritardo temporaneo o l'interruzione di epcoritamab (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con DLBCL devono essere ricoverati in ospedale per 24 ore dopo la somministrazione della dose di 48 mg al 15° Giorno del Ciclo 1 per monitorare segni e sintomi di CRS.

Sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

In pazienti trattati con epcoritamab si sono manifestati casi di ICANS, compreso un evento fatale. L'ICANS può manifestarsi con afasia, alterazione del livello di coscienza, compromissione delle capacità cognitive, debolezza motoria, crisi convulsive ed edema cerebrale.

La maggior parte dei casi di ICANS si è manifestata durante il Ciclo 1 del trattamento con epcoritamab, tuttavia alcuni casi si sono manifestati con insorgenza ritardata.

Dopo la somministrazione di epcoritamab, i pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di ICANS.

Ai primi segni o sintomi di ICANS, deve essere somministrato un trattamento con corticosteroidi e medicinali antiepilettici non sedativi, come appropriato (vedere paragrafo 4.2, Tabella 5). I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi dell'ICANS e sul fatto che l'insorgenza degli eventi può essere ritardata. Qualora dovessero manifestarsi segni o sintomi in qualsiasi momento, i pazienti devono essere invitati a contattare il proprio operatore sanitario e a rivolgersi immediatamente a un medico. Epcoritamab deve essere ritardato o interrotto come raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con DLBCL devono essere ricoverati in ospedale per 24 ore dopo la somministrazione della dose di 48 mg al 15° Giorno del Ciclo 1 per monitorare segni e sintomi di ICANS.

Infezioni gravi

Il trattamento con epcoritamab può comportare un aumento del rischio di infezioni. Negli studi clinici, in pazienti trattati con epcoritamab, sono state osservate Infezioni gravi o fatali (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti con infezioni sistemiche attive clinicamente significative, La somministrazione di epcoritamab deve essere evitata.

Come profilassi, devono essere somministrati antimicrobici prima e durante il trattamento con epcoritamab, come appropriato (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di infezione, prima e dopo la somministrazione di epcoritamab, e trattati in modo appropriato. In caso di neutropenia febbrile, i pazienti devono essere valutati per l'infezione e gestiti con antibiotici, liquidi e altre cure di supporto, secondo le linee guida locali.

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

La TLS è stata segnalata in pazienti trattati con epcoritamab (vedere paragrafo 4.8). Per i pazienti a maggior rischio di TLS sono raccomandati idratazione e trattamento profilattico con un agente che riduce l'acido urico. I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni o sintomi di TLS, in particolare i pazienti con elevato carico tumorale o tumori a rapida proliferazione, nonché i pazienti con funzionalità renale ridotta. I parametri ematochimici dei pazienti devono essere monitorati e le anomalie devono essere gestite tempestivamente.

Tumour flare

In pazienti trattati con epcoritamab, è stato segnalato tumour flare (vedere paragrafo 4.8).

Le manifestazioni possono includere dolore e tumefazione localizzati. A seguito della somministrazione di epcoritamab, coerentemente con il meccanismo d'azione di epcoritamab, il tumour flare è verosimilmente dovuto all'afflusso di cellule T nei siti tumorali.

Non sono stati identificati fattori di rischio specifici per il tumour flare; tuttavia, esiste un elevato rischio di compromissione e morbidità dovuto all'effetto di massa secondario al tumour flare nei pazienti con tumori voluminosi situati in prossimità delle vie aeree e/o di un organo vitale. I pazienti trattati con epcoritamab devono essere monitorati e valutati per il tumour flare nei siti anatomici critici.

Patologia CD20-negativa

Sono disponibili dati limitati su pazienti con DLBCL CD20-negativo e pazienti con FL CD20-negativo trattati con epcoritamab ed è possibile che i pazienti con DLBCL CD20-negativo e i pazienti con FL CD20-negativo possano avere minori benefici rispetto ai pazienti con DLBCL CD20-positivo e ai pazienti con FL CD20-positivo, rispettivamente. I potenziali rischi e benefici associati al trattamento di pazienti con DLBCL e FL CD20-negativo con epcoritamab devono essere considerati.

Scheda per il Paziente

Il medico deve informare il paziente del rischio di CRS e ICANS e di qualunque segno e sintomo di CRS e ICANS. Ai pazienti deve essere indicato di rivolgersi immediatamente ad un medico, se manifestano segni e sintomi di CRS e/o ICANS. Ai pazienti deve essere fornita la Scheda per il Paziente e devono essere istruiti a portarla sempre con sé. Questa scheda descrive i sintomi di CRS e ICANS che, se si manifestano, devono indurre il paziente a rivolgersi immediatamente a un medico.

Immunizzazione

Durante la terapia con epcoritamab non devono essere somministrati vaccini vivi e/o vivi attenuati. Non sono stati condotti studi su pazienti che hanno ricevuto vaccini vivi.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 21,9 mg di sorbitolo per flaconcino, equivalente a 27,33 mg/mL.

Questo medicinale contiene 0,42 mg di polisorbato 80 per flaconcino, equivalenti a 0,4 mg/mL. Il Polisorbato 80 può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

L'aumento transitorio di alcune citochine proinfiammatorie causato da epcoritamab, può sopprimere le attività dell'enzima CYP450. In pazienti trattati con substrati del CYP450 con un indice terapeutico ristretto, all'inizio della terapia con epcoritamab deve essere preso in considerazione il monitoraggio terapeutico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione nelle donne

Le donne in età fertile devono essere informate circa l'uso di misure contraccettive efficaci durante il trattamento con epcoritamab e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose. Nelle donne in età fertile, prima di iniziare il trattamento con epcoritamab, verificare lo stato di gravidanza .

Gravidanza

Epcoritamab, quando somministrato a donne in gravidanza, sulla base del suo meccanismo d'azione, può causare danno fetale, inclusa linfocitopenia delle cellule B e alterazioni delle normali risposte immunitarie. Non esistono dati sull'uso di epcoritamab in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi con epcoritamab sulla riproduzione animale. Gli anticorpi IgG1, come epcoritamab, possono attraversare la placenta con conseguente esposizione fetale. Informare le donne in gravidanza del potenziale rischio per il feto.

Epcoritamab non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se epcoritamab sia escreto nel latte materno o il suo effetto sulla produzione di latte. Poiché è noto che le IgG sono presenti nel latte, l'esposizione neonatale a epcoritamab può avvenire durante l'allattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con epcoritamab e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non sono stati condotti studi con epcoritamab sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). L'effetto di epcoritamab sulla fertilità maschile e femminile non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Epcoritamab altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A causa di potenziali ICANS, i pazienti devono essere informati circa la necessità di prestare attenzione (o evitare, se sintomatici) mentre guidano, vanno in bicicletta o usano macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

La sicurezza di epcoritamab è stata valutata nello studio GCT3013-01 non randomizzato, a braccio singolo, in 382 pazienti con linfoma a grandi cellule B (N = 167), linfoma follicolare (N = 129) e linfoma follicolare (schema posologico con dose incrementale in 3 fasi N = 86) recidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica e ha incluso tutti i pazienti arruolati alla dose di 48 mg e che avevano ricevuto almeno una dose di epcoritamab.

La durata mediana dell'esposizione a epcoritamab è stata di 4,9 mesi (intervallo: da < 1 a 30 mesi).

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) sono state CRS, reazioni in sede di iniezione, stanchezza, infezione virale, neutropenia, dolore muscoloscheletrico, piressia e diarrea.

Reazioni avverse gravi si sono verificate nel 50% dei pazienti. La reazione avversa grave più frequente ($\geq 10\%$) è stata la sindrome da rilascio di citochine (34%). Quattordici pazienti (3,7%) hanno manifestato una reazione avversa fatale (infezione polmonare in 9 (2,4%) pazienti), infezione virale in 4 pazienti (1,0%) e ICANS in 1 paziente (0,3%).

Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione si sono manifestate nel 6,8% dei pazienti. L'interruzione di epcoritamab a causa di infezione polmonare si è manifestata in 14 (3,7%) pazienti, l'infezione virale in 8 pazienti (2,1%), la stanchezza in 2 (0,5%) pazienti e la CRS, l'ICANS o la diarrea, in 1 (0,3%) paziente ciascuno.

Nel 42% dei pazienti si sono verificati ritardi nella somministrazione dovuti a reazioni avverse. Le reazioni avverse che hanno portato a ritardi nella somministrazione della dose ($\geq 3\%$) sono state infezioni virali (17%), CRS (11%), neutropenia (5,2%), infezione polmonare (4,7%), infezione delle vie respiratorie superiori (4,2%) e piressia (3,7%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di epcoritamab segnalate in studi clinici (Tabella 7) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA e si basano sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); e molto raro ($< 1/10\,000$).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 7 Reazioni avverse osservate nello studio GCT3013-01, in pazienti con LBCL o FL recidivato o refrattario trattati con epcoritamab

Classificazione per sistemi e organi/termine preferito o reazione avversa	Tutti i gradi	Grado 3-4
Infezioni ed infestazioni		
Infezione virale ^a	Molto comune	Comune
Infezione polmonare ^b	Molto comune	Comune
Infezione delle vie respiratorie superiori ^c	Molto comune	Comune
Infezione micotica ^d	Comune	
Sepsi ^e	Comune	Comune
Cellulite	Comune	Comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)		
Tumour flare	Comune	
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Neutropenia ^f	Molto comune	Molto comune
Anemia ^g	Molto comune	Comune
Trombocitopenia ^h	Molto comune	Comune
Linfopenia ⁱ	Molto comune	Comune
Neutropenia febbrile	Comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario		
Sindrome da rilascio di citochine ^j	Molto comune	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Appetito ridotto	Molto comune	Non comune
Ipokaliemia	Comune	Comune
Ipofofatemia	Comune	Comune
Ipomagnesiemia	Comune	Non comune
Sindrome da lisi tumorale ^k	Comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso		
Cefalea	Molto comune	Non comune
Sindrome di tossicità associata a cellule effettrici immunitarie ^j	Comune	
Patologie cardiache		
Aritmia cardiaca ^l	Comune	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Versamento pleurico	Comune	Comune
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	Molto comune	Non comune
Dolore addominale ^m	Molto comune	Comune
Nausea	Molto comune	Non comune
Vomito	Comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Eruzione cutanea ⁿ	Molto comune	
Prurito	Comune	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Dolore muscoloscheletrico ^o	Molto comune	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Reazioni in sede di iniezione ^p	Molto comune	
Stanchezza ^q	Molto comune	Comune
Piressia ^r	Molto comune	Comune
Edema ^s	Molto comune	Comune

Classificazione per sistemi e organi/termine preferito o reazione avversa	Tutti i gradi	Grado 3-4
Esami diagnostici		
Alanina aminotransferasi aumentata	Comune	Comune
Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune	Comune
Creatinina ematica aumentata	Comune	
Sodio ematico diminuito ^l	Comune	Non comune
Fosfatasi alcalina aumentata	Comune	

Le reazioni avverse sono state classificate utilizzando la versione 5.0 dell'NCI CTCAE

^aInfezione virale include COVID-19, corioretinite da Cytomegalovirus, colite da Cytomegalovirus, infezione da citomegalovirus, riattivazione dell'infezione da citomegalovirus, gastroenterite virale, herpes simplex, riattivazione di Herpes simplex, infezione da Herpes virus, Herpes zoster, Herpes orale, sindrome post-COVID-19 acuto e infezione da virus Varicella zoster

^bInfezione polmonare include polmonite da COVID-19 e infezione polmonare

^cInfezione delle vie respiratorie superiori include laringite, faringite, infezione da virus respiratorio sinciziale, rinite, infezione da rinovirus e infezione delle vie respiratorie superiori

^dInfezione micotica include infezione da Candida, candidiasi esofagea, candidiasi orale e candidiasi orofaringea

^eSepsi include batteriemia, sepsi e shock settico

^fNeutropenia include neutropenia e conta dei neutrofili diminuita

^gAnemia include anemia e ferritina sierica diminuita

^hTrombocitopenia include conta delle piastrine diminuita e trombocitopenia

ⁱLinfopenia include conta linfocitaria diminuita e linfopenia

^jEventi classificati utilizzando i criteri di consenso dell'*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT)

^kLa sindrome da lisi tumorale clinica è stata classificata sulla base dei criteri Cairo-Bishop

^lAritmia cardiaca include bradicardia, bradicardia sinusale, tachicardia sinusale, tachicardia sopraventricolare e tachicardia

^mDolore addominale include fastidio addominale, dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore e dolorabilità addominale

ⁿEruzione cutanea include eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa, esantema pustoloso ed eruzione cutanea vescicolare

^oDolore muscoloscheletrico comprende dolore dorsale, dolore osseo, dolore al fianco, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo, dolore toracico non cardiaco, dolore, dolore a un arto e dolore spinale

^pReazioni in sede di iniezione includono lividura in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, ipertrofia in sede di iniezione, infiammazione in sede di iniezione, massa in sede di iniezione, nodulo in sede di iniezione, edema in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, eruzione cutanea in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione e orticaria in sede di iniezione.

^qStanchezza include astenia, stanchezza e letargia

^rPiressia include temperatura corporea aumentata e piressia

^sEdema include edema della faccia, edema generalizzato, edema, edema periferico, tumefazione periferica, tumefazione e tumefazione del viso

^tSodio ematico diminuito include sodio ematico diminuito e iponatriemia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da rilascio di citochine

Schema posologico con dose incrementale in 2 fasi (linfoma a grandi cellule B e linfoma follicolare)

Nello studio GCT3013-01, la CRS di qualsiasi grado si è manifestata nel 58% (171/296) dei pazienti con linfoma a grandi cellule B e linfoma follicolare trattati con epcoritamab allo schema posologico con dose incrementale in 2 fasi. L'incidenza degli eventi di Grado 1 è stata pari al 35%, quella degli eventi di Grado 2 è stata del 21% e gli eventi di Grado 3 si sono verificati nel 2,4% dei pazienti. La CRS si è manifestata in maniera recidivante nel 21% dei pazienti. La CRS di qualsiasi grado si è manifestata nel 9,8% dei pazienti dopo la dose iniziale (Ciclo 1, 1° Giorno), nel 13% dopo la dose intermedia (Ciclo 1, 8° Giorno), nel 51% dopo la prima dose completa (Ciclo 1, 15° Giorno), nel 6,5% dopo la seconda dose completa (Ciclo 1, 22° Giorno) e nel 3,7% dopo la terza dose completa (Ciclo 2, 1° Giorno) o oltre. Dalla dose di epcoritamab somministrata più di recente, il tempo mediano all'insorgenza della CRS è stato di 2 giorni (intervallo: da 1 a 12 giorni). Dopo la prima dose completa, il tempo mediano all'insorgenza è stato di 19,3 ore (intervallo: da < 0,1 a 7 giorni). La CRS si è risolta nel 99% dei pazienti e la durata mediana degli eventi di CRS è stata di 2 giorni (intervallo da 1 a 54 giorni).

Dei 171 pazienti che hanno manifestato la CRS, i segni e i sintomi più comuni di CRS includevano piressia 99%, ipotensione 32% e ipossia 16%. Altri segni e sintomi di CRS in $\geq 3\%$ dei pazienti includevano brividi (11%), tachicardia (inclusa tachicardia sinusale (11%)), cefalea (8,2%), nausea (4,7%) e vomito (4,1%). Nel 4,1% dei pazienti con CRS, enzimi epatici aumentati in via transitoria (ALT o AST $> 3 \times$ ULN) erano concomitanti con la CRS. Vedere i paragrafi 4.2 e 4.4 per le linee guida sul monitoraggio e la gestione.

Schema posologico con dose incrementale in 3 fasi (linfoma follicolare)

Nello studio GCT3013-01, la CRS di qualsiasi grado si è verificata nel 49% (42/86) dei pazienti trattati con epcoritamab allo schema posologico raccomandato con dose incrementale in 3 fasi per il linfoma follicolare. L'incidenza di Grado 1 è stata del 40% e quella di Grado 2 è stata del 9%. Non sono stati segnalati eventi di CRS di Grado ≥ 3 . La CRS si è manifestata in maniera recidivante nel 23% dei pazienti. La maggior parte degli eventi di CRS si è verificata durante il Ciclo 1, dove il 48% dei pazienti ha manifestato un evento. Nel Ciclo 1, CRS si è verificata nel 12% dei pazienti dopo la dose iniziale (Ciclo 1, 1° Giorno), nel 5,9% dopo la dose intermedia (Ciclo 1, 8° Giorno), nel 15% dei pazienti dopo la seconda dose intermedia (Ciclo 1, 15° Giorno) e nel 37% dei pazienti dopo la prima dose completa (Ciclo 1, 22° Giorno). Dalla dose di epcoritamab somministrata più di recente, il tempo mediano all'insorgenza della CRS è stato di 59 ore (intervallo: da 1 a 8 giorni). Dopo la prima dose completa, il tempo mediano all'insorgenza è stato di 61 ore (intervallo: da 1 a 8 giorni). La CRS si è risolta nel 100% dei pazienti e la durata mediana degli eventi di CRS è stata di 2 giorni (intervallo da 1 a 14 giorni).

Reazioni avverse gravi dovute a CRS si sono verificate nel 28% dei pazienti trattati con epcoritamab. Nel 19% dei pazienti trattati con epcoritamab si sono verificati ritardi nella somministrazione dovuti a CRS.

Dei 42 pazienti che hanno manifestato la CRS alla dose raccomandata, i segni e i sintomi più comuni ($\geq 10\%$) di CRS includevano piressia (100%) e ipotensione (14%). Oltre ai corticosteroidi, tocilizumab è stato usato per la gestione dell'evento di CRS nel 12% dei pazienti.

Sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie

Nello studio GCT3013-01, l'ICANS si è manifestata nel 4,7% (18/382) dei pazienti trattati con epcoritamab; il 3,1% ha manifestato eventi di Grado 1 e l'1,3% di Grado 2. In un paziente (0,3%) si è manifestato un evento ICANS di Grado 5 (fatale). Il tempo mediano alla prima insorgenza di ICANS dall'inizio del trattamento con epcoritamab (Ciclo 1, 1° Giorno) è stato di 18 giorni (intervallo: da 8 a 141 giorni). L'ICANS si è risolta nel 94% (17/18) dei pazienti con terapia di supporto. Il tempo mediano alla risoluzione di ICANS è stato di 2 giorni (intervallo: da 1 a 9 giorni). Nei 18 pazienti con ICANS, l'insorgenza di ICANS è avvenuta prima della CRS nell'11% dei pazienti, nel 44% in concomitanza con la CRS, nel 17% dopo l'insorgenza della CRS e nel 28% in assenza di CRS.

Infezioni gravi

Linfoma a grandi cellule B

Nello studio GCT3013-01, nel 25% (41/167) dei pazienti con linfoma a grandi cellule B trattati con epcoritamab si sono manifestate infezioni gravi di qualsiasi grado. Le infezioni gravi più frequenti includevano COVID-19 (6,6%), polmonite da COVID-19 (4,2%), infezione polmonare (3,6%), sepsi (2,4%), infezione delle vie respiratorie superiori (1,8%), batteriemia (1,2%) e shock settico (1,2%). Il tempo mediano all'insorgenza della prima infezione grave dall'inizio del trattamento con epcoritamab (Ciclo 1, 1° Giorno) è stato di 56 giorni (intervallo: da 4 a 631 giorni), con una durata mediana di 15 giorni (intervallo: da 4 a 125 giorni). Gli eventi di infezione di Grado 5 si sono verificati in 7 (4,2%) pazienti.

Linfoma follicolare

Nello studio GCT3013-01, infezioni gravi di qualsiasi grado si sono manifestate nel 32% (68/215) dei pazienti con linfoma follicolare trattati con epcoritamab. Le infezioni gravi più frequenti includevano COVID-19 (8,8%), polmonite da COVID-19 (5,6%), infezione polmonare (3,7%), infezione delle vie urinarie (1,9%), e polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (1,4%). Il tempo mediano all'insorgenza della prima infezione grave dall'inizio del trattamento con epcoritamab (Ciclo 1, 1° Giorno) è stato di 81 giorni (intervallo: da 1 a 636 giorni), con una durata mediana di 18 giorni (intervallo: da 4 a 249 giorni). Eventi di infezione di Grado 5 si sono verificati in 8 (3,7%) pazienti, 6 (2,8%) dei quali sono stati attribuiti a COVID-19 o a polmonite da COVID-19.

Neutropenia

Nello studio GCT3013-01, la neutropenia di qualsiasi grado si è manifestata nel 28% (105/382) dei pazienti, tra cui il 23% di eventi di Grado 3-4. Il tempo mediano all'insorgenza della prima neutropenia/conta dei neutrofili diminuita è stato di 65 giorni (intervallo: da 2 a 750 giorni), con una durata mediana di 15 giorni (intervallo: da 2 a 415 giorni). Dei 105 pazienti che hanno manifestato neutropenia/conta dei neutrofili diminuita, il 61% ha ricevuto G-CSF per trattare gli eventi.

Sindrome da lisi tumorale

Nello studio GCT3013-01, la TLS si è manifestata nell'1,0% (4/382) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 18 giorni (intervallo: da 8 a 33 giorni) e la durata mediana è stata di 3 giorni (intervallo: da 2 a 4 giorni).

Tumour flare

Nello studio GCT3013-01, il tumour flare si è verificato nell'1,6% (6/382) dei pazienti, tutti di grado 2. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 19,5 giorni (intervallo da 9 a 34 giorni) e la durata mediana è stata di 9 giorni (intervallo da 1 a 50 giorni).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, monitorare il paziente per tutti i segni o sintomi di reazioni avverse e somministrare un trattamento di supporto appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01FX27

Meccanismo d'azione

Epcoritamab è un anticorpo bispecifico IgG1 umanizzato che si lega a uno specifico epitopo extracellulare del CD20 sulle cellule B e al CD3 sulle cellule T. L'attività di epcoritamab dipende dal coinvolgimento simultaneo delle cellule tumorali che esprimono CD20 e delle cellule T endogene che esprimono CD3 da parte di epcoritamab che induce l'attivazione specifica delle cellule T e l'uccisione mediata dalle cellule T delle cellule che esprimono CD20.

La regione Fc di epcoritamab viene silenziata per prevenire i meccanismi effettori dell'immunità target-indipendenti, quali la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC), la citotossicità cellulare complemento-dipendente (CDC) e la fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente (ADCP).

Effetti farmacodinamici

Epcoritamab ha indotto una deplezione rapida e prolungata delle cellule B circolanti (definita come conta di cellule B $CD19 \leq 10$ cellule/ μ L), nei soggetti che hanno cellule B rilevabili all'inizio del trattamento. Il 21% dei soggetti (n = 33) affetti da DLBCL e il 50% dei soggetti (n = 56) affetti da FL avevano cellule B circolanti rilevabili all'inizio del trattamento. Nel Ciclo 1, dopo ogni dose è stata immediatamente osservata una riduzione transitoria delle cellule T circolanti, seguita, nei cicli successivi, dall'espansione delle cellule T.

Nello studio GCT3013-01, a seguito della somministrazione sottocutanea di epcoritamab secondo lo schema posologico raccomandato con dose incrementale in 2 fasi in pazienti affetti da LBCL, si sono verificati aumenti transitori e modesti, per lo più dopo la prima dose completa (48 mg), dei livelli circolanti di citochine specifiche (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 e IL-10), con livelli di picco tra 1 e 4 giorni dopo la somministrazione. I livelli di citochine sono tornati alle condizioni basali prima della successiva dose completa, tuttavia è stato possibile osservare aumenti delle citochine dopo il Ciclo 1. Nello studio GCT3013-01, a seguito della somministrazione sottocutanea di epcoritamab secondo lo schema posologico raccomandato con dose incrementale in 3 fasi in pazienti affetti da FL, i livelli di IL-6 mediani associati a un rischio di CRS sono rimasti costantemente bassi dopo ciascuna dose nel Ciclo 1 e oltre, in particolare dopo la prima dose completa, rispetto ai pazienti che hanno ricevuto la dose incrementale in 2 fasi.

Immunogenicità

Anticorpi anti-farmaco (ADA) sono stati comunemente rilevati. L'incidenza di ADA emergenti dal trattamento secondo lo schema posologico con dose incrementale in 2 fasi (0,16/0,8/48 mg) nella popolazione combinata di DLBCL e FL è stata del 3,4% (3,4% positivi, 93,9% negativi e 2,7% indeterminati, N = 261 pazienti valutabili) e del 3,3% (3,3% positivi, 95% negativi e 1,7% indeterminati, N = 60 pazienti valutabili), rispettivamente negli studi GCT3013-01 e GCT3013-04. Nello studio GCT3013-01, l'incidenza di ADA emergenti dal trattamento secondo il regime posologico con dose incrementale in 3 fasi (0,16/0,8/3/48 mg) nella coorte di ottimizzazione nell'FL è stata del 7% (7% positivi, 91,5% negativi e 1,4% indeterminati, N = 71 pazienti valutabili). Un soggetto è classificato come indeterminato se il paziente viene confermato come positivo agli ADA al basale ma non vi è positività confermata durante il trattamento, oppure in presenza di tale positività agli ADA durante il trattamento se i titoli risultano pari o inferiori rispetto al basale.

Non è stata osservata nessuna evidenza dell'impatto degli ADA su farmacocinetica, efficacia o sicurezza, tuttavia i dati sono ancora limitati. Gli anticorpi neutralizzanti non sono stati valutati.

Efficacia e sicurezza clinica

Linfoma diffuso a grandi cellule B

Lo studio GCT3013-01 è stato uno studio in aperto, multicorte, multicentrico, a braccio singolo, che ha valutato epcoritamab come monoterapia, in pazienti con linfoma a grandi cellule B (LBCL) recidivato o refrattario, incluso il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), dopo due o più linee di terapia sistemica. Lo studio include una parte con incremento della dose e una parte di espansione. La parte di espansione dello studio ha incluso una coorte con linfoma non Hodgkin aggressivo (aNHL), una coorte con NHL indolente (iNHL) e una coorte con linfoma a cellule mantellari (MCL). La coorte principale aNHL era costituita da pazienti con LBCL (N = 157), inclusi pazienti con DLBCL (N = 139, 12 dei quali con riarrangiamenti di MYC, BCL2 e/o BCL6, ovvero DH/TH), con linfoma a cellule B di alto grado (HGBCL) (N = 9), con linfoma follicolare di Grado 3B (FL) (N = 5) e pazienti con linfoma a cellule B primitivo del mediastino (PMBCL) (N = 4). Nella coorte DLBCL, il 29% dei pazienti (40/139) aveva un DLBCL trasformato da linfoma indolente. I pazienti inclusi nello studio dovevano avere un tumore a cellule B mature CD20+ documentato, secondo quanto previsto dalla classificazione WHO del 2016 o dalla classificazione WHO del 2008, sulla base di un referto anatomo-patologico rappresentativo, essere in recidiva o progressione dopo un precedente trapianto di cellule staminali autologhe ematopoietiche (HSCT) o non essere idonei per l'HSCT autologo; erano inclusi pazienti che avevano una conta linfocitaria $< 5 \times 10^9/L$ e pazienti sottoposti ad almeno una precedente terapia contenente anticorpi monoclonali anti-CD20.

Lo studio ha escluso i pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) da parte del linfoma, precedente trattamento con HSCT allogenico o trapianto di organo solido, malattie infettive croniche in corso, tutti i pazienti con nota compromissione dell'immunità T-cellulare, una *clearance* della creatinina inferiore a 45 mL/min, alanina aminotransferasi > 3 volte il limite superiore della norma, frazione di eiezione cardiaca inferiore al 45% e malattia cardiovascolare clinicamente significativa nota. L'efficacia è stata valutata in 139 pazienti con DLBCL che avevano ricevuto almeno una dose di epcoritamab s.c. in cicli di 4 settimane, ovvero 28 giorni. La monoterapia con epcoritamab è stata somministrata secondo lo schema posologico raccomandato con dose incrementale in 2 fasi come segue:

- Ciclo 1: epcoritamab 0,16 mg il 1° Giorno, 0,8 mg l'8° Giorno, 48 mg il 15° Giorno e il 22° Giorno
- Cicli 2-3: epcoritamab 48 mg il 1°, 8°, 15° e 22° Giorno
- Cicli 4-9: epcoritamab 48 mg il 1° e il 15° Giorno
- Cicli 10 e successivi: epcoritamab 48 mg il 1° Giorno

I pazienti hanno continuato a ricevere epcoritamab fino alla progressione della malattia o ad una inaccettabile tossicità.

Caratteristiche demografiche e basali sono mostrate nella Tabella 8.

Tabella 8 Caratteristiche demografiche e basali dei pazienti con DLBCL nello studio GCT3013-01

Caratteristiche	(N = 139)
Età	
Mediana, anni (min, max)	66 (22, 83)
< 65 anni, n (%)	66 (47)
da 65 a < 75 anni, n (%)	44 (32)
≥ 75 anni, n (%)	29 (21)
Uomini, n (%)	85 (61)
Etnia, n (%)	
Bianchi	84 (60)
Asiatici	27 (19)
Altra	5 (4)

Caratteristiche	(N = 139)
Non specificata	23 (17)
Valutazione delle condizioni (<i>Performance status</i>) secondo l'ECOG, n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stadio della malattia ^c alla diagnosi iniziale, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Numero di precedenti linee di terapia anti-linfoma	
Mediana (min, max)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Storia della malattia DLBCL, n (%)	
DLBCL de novo	97 (70)
DLBCL trasformato da linfoma indolente	40 (29)
Analisi FISH centralizzata ^d , N = 88	
Linfoma double hit/triple hit, n (%)	12 (14)
Precedente HSCT autologo	26 (19)
Terapia precedente, n (%)	
CAR-T precedente	53 (38)
Malattia refrattaria primaria ^a	82 (59)
Refrattaria a ≥ 2 linee consecutive di precedente terapia anti-linfoma ^b	104 (75)
Refrattaria all'ultima linea di terapia antineoplastica sistemica ^b	114 (82)
Refrattaria a una precedente terapia anti-CD20	117 (84)
Refrattaria a CAR-T	39 (28)
^a Un paziente viene considerato refrattario primario se è refrattario alla terapia anti-linfoma di prima linea. ^b Un paziente viene considerato refrattario se manifesta una progressione di malattia durante la terapia o una progressione di malattia entro < 6 mesi dal completamento della terapia. Il paziente viene considerato recidivato se presenta una recidiva della malattia ≥ 6 mesi dopo il completamento della terapia. ^c Secondo il sistema di stadiazione di Ann Arbor. ^d La successiva analisi (post-hoc) FISH del laboratorio centrale è stata eseguita su sezioni diagnostiche di tessuto tumorale disponibile, al basale, da 88 pazienti con DLBCL.	

L'obiettivo primario (primary endpoint) di efficacia era il tasso di risposta globale (ORR) determinato dai criteri di Lugano (2014), come valutato dal Comitato di revisione indipendente (*Independent Review committee –IRC*). La durata mediana dei controlli (*follow-up*) è stata 15,7 mesi (intervallo: da 0,3 a 23,5 mesi). La durata mediana dell'esposizione è stata di 4,1 mesi (intervallo: da 0 a 23 mesi).

Tabella 9 Risultati di efficacia in pazienti con DLBCL^a, nello studio GCT3013-01

Obiettivo (<i>Endpoint</i>) Valutazione dell'IRC	Epcoritamab (N = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(IC al 95%)	(53,3; 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(IC al 95%)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)

Obiettivo (Endpoint) Valutazione dell'IRC	Epcoritamab (N = 139)
(IC al 95%)	(16,3; 30,9)
DOR ^b	
Mediana (IC al 95%), mesi	15,5 (9,7, NR)
DOCR ^b	
Mediana (IC al 95%), mesi	NR (12,0, NR)
TTR, mediana (intervallo), mesi	1,4 (1; 8,4)
IC = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; DOR = durata della risposta; DOCR = durata della risposta completa; IRC = comitato di revisione indipendente; ORR = tasso di risposta globale; PR = risposta parziale; TTR = tempo alla risposta	
^a Determinato sulla base dei criteri di Lugano (2014), come da valutazione del comitato di revisione indipendente (IRC)	
^b Sono stati inclusi pazienti con PD iniziale secondo Lugano o IR secondo LYRIC che successivamente hanno ottenuto la PR/CR.	

Il tempo mediano alla CR è stato 2,6 mesi (intervallo: da 1,2 a 10,2 mesi).

Linfoma follicolare

Lo studio GCT3013-01 è stato uno studio in aperto, multicorte, multicentrico, a braccio singolo che ha valutato epcoritamab come monoterapia in pazienti con linfoma follicolare (FL) recidivato o refrattario, dopo due o più linee di terapia sistemica. Lo studio comprendeva una parte con incremento graduale della dose, una parte di espansione e una parte di ottimizzazione della dose incrementale in 3 fasi. La parte di espansione dello studio ha incluso una coorte con linfoma non Hodgkin aggressivo (aNHL), una coorte con NHL indolente (iNHL) e una coorte con linfoma a cellule mantellari (MCL). La coorte principale iNHL includeva pazienti con FL. I pazienti inclusi nello studio dovevano avere un tumore a cellule B mature CD20+ documentato, secondo quanto previsto dalla classificazione WHO del 2016 o dalla classificazione WHO del 2008, sulla base di un referto anatomo-patologico rappresentativo con FL 1-3A confermato istologicamente alla diagnosi iniziale, senza evidenza clinica o patologica di trasformazione. Tutti i pazienti avevano malattia recidivata o refrattaria all'ultima linea di terapia precedente ed erano stati sottoposti ad almeno 2 linee di terapia antineoplastica sistemica, inclusa almeno 1 terapia contenente anticorpi monoclonali anti-CD20 e un agente alchilante o lenalidomide. Lo studio ha escluso i pazienti con coinvolgimento del SNC da parte del linfoma, HSCT allogenico o trapianto di organo solido, malattie infettive attive in corso, tutti i pazienti con nota compromissione dell'immunità T-cellulare, una *clearance* della creatinina inferiore a 45 mL/min, alanina aminotransferasi > 3 volte il limite superiore della norma e frazione di eiezione cardiaca inferiore al 45%. L'efficacia è stata valutata in 128 pazienti che avevano ricevuto epcoritamab per via sottocutanea (s.c.) in cicli di 4 settimane, ovvero 28 giorni. Epcoritamab è stato somministrato in monoterapia, secondo un regime con dose incrementale in 2 fasi, come segue:

- Ciclo 1: epcoritamab 0,16 mg il 1° Giorno, 0,8 mg il 8° Giorno, 48 mg il 15° Giorno e 48 mg il 22° Giorno
- Cicli 2-3: epcoritamab 48 mg il 1°, 8°, 15° e 22° Giorno
- Cicli 4-9: epcoritamab 48 mg il 1° e il 15° Giorno
- Cicli 10 e successivi: epcoritamab 48 mg il 1° Giorno

I pazienti hanno continuato a ricevere epcoritamab fino alla progressione della malattia o ad una inaccettabile tossicità.

Il numero mediano di cicli iniziati è stato 8 e il 60% ha ricevuto 6 cicli.

Le caratteristiche demografiche e basali sono mostrate nella Tabella 10.

Tabella 10 Caratteristiche demografiche e basali dei pazienti con FL nello studio GCT3013-01

Caratteristiche	<u>(N = 128)</u>
Età	
Mediana, anni (min, max)	65 (39; 84)
< 65 anni, n (%)	61 (48)
da 65 a < 75 anni, n (%)	50 (39)
≥ 75 anni, n (%)	17 (13)
Uomini, (%)	79 (62)
Etnia, n (%)	
Bianchi	77 (60)
Asiatici	7 (6)
Altro	2 (1,6)
Non specificata	42 (33)
Performance status secondo l'ECOG, n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Numero di precedenti linee di terapia, n (%)	
Mediana (min, max)	3 (2; 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Stadiazione di Ann Arbor; (%)	
Stadio III/IV	109 (85)
FLIPI al basale, n (%)	
2	31 (24)
3- 5	78 (61)
Malattia voluminosa, n (%)	33 (26)
Terapia precedente, n (%)	
Trapianto di cellule staminali autologhe	24 (19)
Terapia con cellule T con recettore chimerico per l'antigene (CAR)	6 (5)
Terapia con rituximab più lenalidomide	27 (21)
PI3K-inibitore	29 (23)
Progressione della malattia entro 24 mesi dalla prima terapia sistemica	67 (52)
Refrattaria a:	
≥ 2 linee consecutive di precedente terapia anti-linfoma	70 (55)
Ultima linea di terapia antineoplastica sistemica	88 (69)
Precedente terapia con anticorpo monoclonale anti-CD20	101 (79)
Sia a terapia con anticorpo monoclonale anti-CD20 sia a terapia con alchilanti	90 (70)

L'efficacia è stata stabilita sulla base del tasso di risposta globale (ORR) determinato dai criteri di Lugano (2014), come valutato dal Comitato di revisione indipendente (*Independent Review committee*, IRC). Il follow-up mediano per la DOR è stato di 16,2 mesi. I risultati di efficacia sono riepilogati nella Tabella 11.

Tabella 11 Risultati di efficacia in pazienti con FL nello studio GCT3013-01

Obiettivo (Endpoint)^a Valutazione dell'IRC	Epcoritamab (N = 128)
ORR ^b , n (%)	106 (83)
(IC al 95%)	(75,1; 88,9)
CR ^b , n (%)	81 (63)
(IC al 95%)	(54,3; 71,6)
PR ^b , (n, %)	25 (20)
(IC al 95%)	(13,1; 27,5)
DOR ^b	
Mediana (IC al 95%), mesi	21,4 (13,7; NR)
DOCR ^b	
Mediana (IC al 95%), mesi	NR (21,4; NR)
Stima a 12 mesi, % (IC al 95%)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, mediana (intervallo), mesi	1,4 (1; 3)
IC = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; DOR = durata della risposta; DOCR = durata della risposta completa; IRC = comitato di revisione indipendente; ORR = tasso di risposta globale; PFS = sopravvivenza libera da progressione; TTR = tempo alla risposta	
^a Determinato sulla base dei criteri di Lugano (2014), come da valutazione del comitato di revisione indipendente (IRC)	
^b Sono stati inclusi pazienti con PD iniziale secondo Lugano o IR secondo LYRIC che successivamente hanno ottenuto la PR/CR.	

Il tempo mediano alla CR è stato di 1,5 mesi (intervallo: da 1,2 a 11,1 mesi).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con epcoritamab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dei tumori maligni delle cellule B mature descritta nella decisione del piano d'indagine pediatrica (*Paediatric investigation plan*, PIP), nell'indicazione autorizzata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione sottocutanea di epcoritamab, la farmacocinetica di popolazione è stata descritta da un modello a due compartimenti con assorbimento sottocutaneo di primo ordine ed eliminazione del farmaco target-mediata. Per epcoritamab, la variabilità farmacocinetica da moderata a elevata è stata osservata e caratterizzata da variabilità inter-individuale (IIV) compresa tra 25,7% e 137,5% del coefficiente di variazione (CV), per i parametri farmacocinetici di epcoritamab.

Nei pazienti affetti da LBCL nello studio GCT3013-01, utilizzando modelli farmacocinetici di popolazione, sulla base della stima di esposizioni individuali, a seguito della dose sottocutanea di 48 mg di epcoritamab secondo lo schema posologico raccomandato con dose incrementale in 2 fasi, alla fine dello schema posologico settimanale, la media geometrica (% CV) della C_{max} di epcoritamab è 10,8 mcg/mL (41,7%) e la AUC_{0-7d} è 68,9 giorno*mcg/mL (45,1%). La C_{trough} alla 12^a Settimana è 8,4 (53,3%) mcg/mL. La media geometrica (% CV) della C_{max} di epcoritamab, alla fine dello schema q2w, è 7,52 mcg/mL (41,1%) e la AUC_{0-14d} è 82,6 giorno*mcg/mL (49,3%). La C_{trough} per lo schema q2W è 4,1 (73,9%) mcg/mL. La media geometrica (% CV) della C_{max} di epcoritamab,

allo stato stazionario durante lo schema q4w, è 4,76 mcg/mL (51,6%) e la AUC_{0-28d} è 74,3 giorno*mcg/mL (69,5%). La C_{trough} per lo schema q4W è 1,2 (130%) mcg/mL.

I parametri dell'esposizione a epcoritamab nei pazienti affetti da FL sono risultati coerenti con quelli osservati nei pazienti affetti da LBCL. L'esposizione a epcoritamab è stata simile tra i soggetti con FL trattati secondo lo schema posologico con dose incrementale in 3 fasi e quelli trattati secondo lo schema posologico con dose incrementale a 2 fasi, eccetto per concentrazioni di valle transitoriamente più basse, come previsto, al Ciclo 1 15° Giorno dopo la seconda dose intermedia (3 mg) secondo lo schema posologico con dose incrementale in 3 fasi, rispetto alla prima dose completa di 48 mg secondo lo schema con dose incrementale in 2 fasi.

Assorbimento

Nei pazienti con LBCL che hanno ricevuto la dose completa di 48 mg, il picco delle concentrazioni si è verificato attorno ai 3-4 giorni (T_{max}).

Distribuzione

Sulla base del modello di PK della popolazione, la media geometrica (% CV) del volume centrale di distribuzione è 8,27 L (27,5%) e, allo stato stazionario, il volume di distribuzione apparente è 25,6 L (81,8%).

Biotrasformazione

La via metabolica di epcoritamab non è stata studiata direttamente. Come altre terapie proteiche, si prevede che epcoritamab venga degradato in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso vie cataboliche.

Eliminazione

Si prevede che epcoritamab subisca una *clearance* mediata dalla saturazione dell'obiettivo (*target*). La media geometrica (% CV) della *clearance* (L/die) è 0,441 (27,8%). L'emivita di epcoritamab dipende dalla concentrazione. Dal modello di PK di popolazione della dose completa di epcoritamab (48 mg) e sulla base della frequenza di somministrazione, l'emivita media geometrica derivata variava da 22 a 25 giorni.

Popolazioni speciali

Non sono stati osservati effetti clinicamente importanti sulla farmacocinetica di epcoritamab (AUC del Ciclo 1 entro il 36% circa) sulla base di età (da 20 a 89 anni), sesso o etnia (bianchi, asiatici e altri), compromissione renale da lieve a moderata, *clearance* della creatinina (CL_{cr} da ≥ 30 mL/min a < 90 mL/min) e compromissione epatica lieve (bilirubina totale $\leq$ ULN e AST $>$ ULN, o bilirubina totale da 1 a 1,5 volte l'ULN e qualsiasi AST) e dopo aver tenuto conto delle differenze di peso corporeo. Non sono stati studiati pazienti con malattia renale da severa a terminale ($CL_{cr} < 30$ mL/min) o severa compromissione epatica (bilirubina totale > 3 volte l'ULN e qualsiasi AST). Sono disponibili dati molto limitati sulla compromissione epatica moderata (bilirubina totale da $> 1,5$ a 3 volte l'ULN e qualsiasi AST, $N = 1$). Pertanto, in tali popolazioni, la farmacocinetica di epcoritamab non è nota.

Come altre proteine terapeutiche, il peso corporeo (da 39 a 172 kg) ha un effetto statisticamente significativo sulla farmacocinetica di epcoritamab. Considerando le esposizioni in pazienti con peso corporeo basso (ad es. 46 kg) o elevato (ad es. 105 kg), e nelle varie categorie di peso corporeo (< 65 kg, $65- < 85$, ≥ 85), sulla base dell'analisi esposizione-risposta e dei dati clinici, l'effetto sulle esposizioni non è clinicamente rilevante.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici, la farmacocinetica di epcoritamab non è stata stabilita.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Farmacologia e/o tossicologia animale

Negli animali, non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva o dello sviluppo con epcoritamab. Nelle scimmie cinomolghie (*cynomolgus*) sono stati osservati effetti generalmente coerenti con il meccanismo d'azione farmacologico di epcoritamab. Questi risultati includevano segni clinici avversi correlati alla dose (tra cui vomito, attività diminuita e mortalità a dosi elevate) e rilascio di citochine, alterazioni ematologiche reversibili, deplezione reversibile delle cellule B nel sangue periferico e diminuzione reversibile della cellularità linfoide nei tessuti linfoidi secondari.

Mutagenicità

Non sono stati condotti studi sulla mutagenicità con epcoritamab.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità con epcoritamab.

Compromissione della fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità degli animali con epcoritamab, tuttavia, in uno studio di tossicità generale per via endovenosa della durata di 5 settimane, epcoritamab non ha causato alterazioni tossicologiche negli organi riproduttivi di scimmie cinomolghie (*cynomolgus*) di sesso maschile o femminile a dosi fino a 1 mg/kg/settimana. Le esposizioni AUC (media temporale su 7 giorni), alla dose elevata nelle scimmie cinomolghie (*cynomolgus*), erano simili a quelle nei pazienti (AUC_{0-7d}) che ricevevano la dose raccomandata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato triidrato
Acido acetico
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali e/o diluenti ad eccezione di quelli elencati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

2 anni.

Epcoritamab diluito o preparato

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 2-8 °C, e fino a 12 ore a temperatura ambiente (20-25 °C).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

Ridurre al minimo l'esposizione alla luce solare. Lasciare che la soluzione di epcoritamab raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione. Smaltire la soluzione di epcoritamab inutilizzata una volta superato il tempo di conservazione consentito.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (da 2 °C a 8 °C),
Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione/la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I con tappo in gomma bromobutilica, rivestito di fluoropolimero nel punto di contatto e sigillo in alluminio con capsula di chiusura rimovibile in plastica azzurra, contenente 4 mg per 0,8 mL di soluzione iniettabile.

Ogni confezione contiene un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Epcoritamab deve essere preparato e somministrato da un operatore sanitario come iniezione sottocutanea.

Ogni flaconcino di epcoritamab è esclusivamente monouso.

Ogni flaconcino contiene un'eccedenza che consente di prelevare la quantità nominale indicata.

La somministrazione di epcoritamab avviene nel corso di cicli di 28 giorni, seguendo lo schema posologico descritto al paragrafo 4.2.

Epcoritamab deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione, per escludere la presenza di particolato e alterazione del colore. La soluzione iniettabile deve essere una soluzione da incolore a leggermente gialla. Non usare se la soluzione presenta alterazioni del colore o è torbida o se sono presenti particelle estranee.

Preparazione di epcoritamab

Epcoritamab deve essere preparato utilizzando una tecnica asettica. La filtrazione della soluzione diluita non è necessaria.

Istruzioni per la preparazione della dose iniziale da 0,16 mg – 2 diluizioni necessarie

Utilizzare una siringa, un flaconcino e un ago di dimensioni adeguate per ogni fase di trasferimento.

- | | |
|----|---|
| 1) | Preparare il flaconcino di epcoritamab |
| a) | Prelevare dal frigorifero un flaconcino da 4 mg/0,8 mL di epcoritamab con la capsula di chiusura azzurra . |
| b) | Lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente per non più di 1 ora. |
| c) | Agitare delicatamente il flaconcino di epcoritamab. |

NON vorticare o agitare vigorosamente il flaconcino.

- | | |
|----|------------------------------|
| 2) | Eseguire la prima diluizione |
|----|------------------------------|

- | | |
|----|---|
| a) | Etichettare un flaconcino vuoto di dimensioni adeguate come “diluizione A” . |
|----|---|

b)	Trasferire 0,8 mL di epcoritamab nel flaconcino diluizione A .
c)	Trasferire 4,2 mL di soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) nel flaconcino diluizione A . La soluzione diluita iniziale contiene 0,8 mg/mL di epcoritamab.
d)	Agitare delicatamente il flaconcino diluizione A per 30-45 secondi.
3)	Eseguire la seconda diluizione a) Etichettare un flaconcino vuoto di dimensioni adeguate come “diluizione B”. b) Trasferire 2 mL di soluzione dal flaconcino diluizione A nel flaconcino diluizione B. Il flaconcino diluizione A non è più necessario e deve essere eliminato. c) Trasferire 8 mL di soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) nel flaconcino diluizione B per ottenere una concentrazione finale di 0,16 mg/mL. d) Agitare delicatamente il flaconcino diluizione B per 30-45 secondi.
4)	Prelevare la dose a) Prelevare 1 mL di epcoritamab diluito dal flaconcino diluizione B con una siringa. Il flaconcino diluizione B non è più necessario e deve essere eliminato.
5)	Etichettare la siringa Etichettare la siringa con nome del medicinale, dosaggio (0,16 mg), data e ora del giorno. Per la conservazione di epcoritamab diluito, vedere paragrafo 6.3.
6)	Smaltire il flaconcino e qualsiasi parte inutilizzata di epcoritamab in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per la preparazione della dose intermedia da 0,8 mg – 1 diluizione necessaria

Utilizzare una siringa, un flaconcino e un ago di dimensioni adeguate per ogni fase di trasferimento.

1)	Preparare il flaconcino di epcoritamab a) Prelevare dal frigorifero un flaconcino da 4 mg/0,8 mL di epcoritamab con la capsula di chiusura azzurra. b) Lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente per non più di 1 ora. c) Agitare delicatamente il flaconcino di epcoritamab. NON vorticare o agitare vigorosamente il flaconcino.
2)	Eseguire la diluizione a) Etichettare un flaconcino vuoto di dimensioni adeguate come “diluizione A”. b) Trasferire 0,8 mL di epcoritamab nel flaconcino diluizione A. c) Trasferire 4,2 mL di soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) nel flaconcino diluizione A per ottenere una concentrazione finale di 0,8 mg/mL. d) Agitare delicatamente il flaconcino diluizione A per 30-45 secondi.
3)	Prelevare la dose - Prelevare 1 mL di epcoritamab diluito dal flaconcino diluizione A con una siringa. Il flaconcino diluizione A non è più necessario e deve essere eliminato.
4)	Etichettare la siringa Etichettare la siringa con nome del medicinale, dosaggio (0,8 mg), data e ora del giorno. Per la conservazione di epcoritamab diluito, vedere paragrafo 6.3.
5)	Smaltire il flaconcino e qualsiasi parte inutilizzata di epcoritamab in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per la preparazione della seconda dose intermedia da 3 mg - Nessuna diluizione necessaria

La dose di epcoritamab da 3 mg è richiesta solo per i pazienti con FL (vedere paragrafo 4.2).

1) Preparare il flaconcino di epcoritamab a) Prelevare dal frigorifero un flaconcino da 4 mg/0,8 mL di epcoritamab con la capsula di chiusura azzurra. b) Lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente per non più di 1 ora. c) Agitare delicatamente il flaconcino di epcoritamab. NON vorticare o agitare vigorosamente il flaconcino.
2) Prelevare la dose Prelevare 0,6 mL di epcoritamab e trasferirli in una siringa.
3) Etichettare la siringa Etichettare la siringa con il nome del medicinale, dosaggio (3 mg), data e ora del giorno. Per la conservazione di epcoritamab preparato, vedere paragrafo 6.3.
4) Smaltire il flaconcino e qualsiasi parte inutilizzata di epcoritamab in conformità alla normativa locale vigente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1759/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 settembre 2023
Data del rinnovo più recente: 17 Luglio 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tepkinly 48 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 0,8 mL contiene 48 mg di epcoritamab ad una concentrazione di 60 mg/mL.

Ogni flaconcino contiene un'eccedenza che consente di prelevare la quantità nominale indicata.

Epcoritamab è un anticorpo bispecifico immunoglobulina G1 (IgG1) umanizzato, diretto contro gli antigeni CD3 e CD20, prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese hamster ovary*, CHO) attraverso la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino di Tepkinly contiene 21,9 mg di sorbitolo e 0,42 mg di polisorbato 80. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

Soluzione da incolore a leggermente giallastra, pH 5,5 e osmolalità di circa 211 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tepkinly, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivato o refrattario, dopo due o più linee di terapia sistemica.

Tepkinly, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare (FL) recidivato o refrattario, dopo due o più linee di terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tepkinly deve essere somministrato solamente sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato nell'uso della terapia anticancro. Nel Ciclo 1, prima della somministrazione di epcoritamab, deve essere disponibile almeno 1 dose di tocilizumab da utilizzare in caso di CRS. L'accesso a una dose supplementare di tocilizumab deve essere disponibile entro 8 ore dall'uso della dose di tocilizumab precedente.

Posologia

Premedicazione e schema posologico raccomandati

Tepkinly deve essere somministrato secondo il seguente schema posologico con dose incrementale, in cicli di 28 giorni, come illustrato nella Tabella 1 per i pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B e

nella Tabella 2 per i pazienti con linfoma follicolare.

Tabella 1 Schema posologico di Tepkinly con dose incrementale in 2 fasi per i pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B

Schema posologico	Ciclo di trattamento	Giorni	Dose di epcoritamab (mg) ^a
Ogni settimana	Ciclo 1	1	0,16 mg (1 ^a dose incrementale)
		8	0,8 mg (2 ^a dose incrementale)
		15	48 mg (prima dose completa)
		22	48 mg
Ogni settimana	Cicli 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Ogni due settimane	Cicli 4-9	1, 15	48 mg
Ogni quattro settimane	Cicli 10+	1	48 mg
^a 0,16 mg è la dose iniziale, 0,8 mg è la dose intermedia e 48 mg è la dose completa.			

Tabella 2: Schema posologico di Tepkinly con dose incrementale in 3 fasi per i pazienti con linfoma follicolare

Schema posologico	Ciclo di trattamento	Giorni	Dose di epcoritamab (mg) ^a
Ogni settimana	Ciclo 1	1	0,16 mg (1 ^a dose incrementale)
		8	0,8 mg (2 ^a dose incrementale)
		15	3 mg (3 ^a dose incrementale)
		22	48 mg (prima dose completa)
Ogni settimana	Cicli 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Ogni due settimane	Cicli 4-9	1, 15	48 mg
Ogni quattro settimane	Cicli 10+	1	48 mg
^a 0,16 mg è la dose iniziale, 0,8 mg è la dose intermedia, 3 mg è la seconda dose intermedia e 48 mg è la dose completa.			

Tepkinly deve essere somministrato fino alla progressione della malattia o ad una inaccettabile tossicità.

I dettagli sulla premedicazione raccomandata per la sindrome da rilascio di citochine (CRS) sono mostrati nella Tabella 3.

Tabella 3 Premedicazione per epcoritamab

Ciclo	Paziente che necessita di premedicazione	Premedicazione	Somministrazione
Ciclo 1	Tutti i pazienti	Desametasone ^b (15 mg per via orale o endovenosa) o prednisolone (100 mg per via orale o endovenosa) o equivalente	30-120 minuti prima di ogni somministrazione settimanale di epcoritamab - E per 3 giorni consecutivi dopo ogni somministrazione settimanale di epcoritamab nel Ciclo 1

Ciclo	Paziente che necessita di premedicazione	Premedicazione	Somministrazione
		- Difenidramina (50 mg per via orale o endovenosa) o equivalente - Paracetamolo (da 650 a 1 000 mg per via orale)	30-120 minuti prima di ogni somministrazione settimanale di epcoritamab
Ciclo 2 e oltre	Pazienti che hanno manifestato CRS di Grado 2 o 3 ^a con una dose precedente	Desametasone^b (15 mg per via orale o endovenosa) o prednisolone (100 mg per via orale o endovenosa) o equivalente	30-120 minuti prima della successiva somministrazione di epcoritamab dopo un evento di CRS di Grado 2 o 3^a - E per tre giorni consecutivi dopo la successiva somministrazione di epcoritamab fino a quando epcoritamab non viene somministrato senza un successivo episodio di CRS di qualsiasi grado
^a I pazienti interromperanno definitivamente epcoritamab dopo un evento di CRS di Grado 4. ^b Desametasone è il corticosteroide preferibile per la profilassi della CRS sulla base della fase di ottimizzazione dello studio GCT3013-01			

È fortemente raccomandata la profilassi contro la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP) e le infezioni da Herpes virus, specialmente durante l'uso concomitante di steroidi.

Tepkinly deve essere somministrato a pazienti adeguatamente idratati.

Durante il Ciclo 1, l'adesione alle seguenti linee guida per i liquidi è fortemente raccomandata per tutti i pazienti, a meno che non sia controindicata da un punto di vista medico:

- Assumere 2-3 L di liquidi durante le 24 ore prima di ogni somministrazione di epcoritamab
- Sospendere i medicinali antipertensivi per 24 ore prima di ciascuna somministrazione di epcoritamab
- Somministrare 500 mL di liquidi isotonici per via endovenosa (e.v.) il giorno in cui viene dato epcoritamab, prima che ne venga somministrata la dose; E
- Assumere 2-3 L di liquidi durante le 24 ore successive a ciascuna somministrazione di epcoritamab.

Per i pazienti ad aumentato rischio di sindrome da lisi tumorale clinica (CTLS), sono raccomandati idratazione e un trattamento preventivo con un agente che riduce l'acido urico.

Dopo la somministrazione di epcoritamab, i pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di CRS e/o sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS) e gestiti secondo le linee guida della prassi corrente. I pazienti devono essere informati su segni e sintomi associati a CRS e ICANS e devono essere invitati a rivolgersi immediatamente a un medico qualora si manifestassero segni o sintomi in qualsiasi momento (vedere paragrafo 4.4).

Dopo la somministrazione della dose di 48 mg al Ciclo 1 15° Giorno, i pazienti con DLBCL devono essere ospedalizzati per 24 ore al fine di monitorare segni e sintomi di CRS e/o ICANS.

Modifiche della dose e gestione delle reazioni avverse

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

I pazienti trattati con epcoritamab possono sviluppare la CRS.

Valutare e trattare altre cause di febbre, ipossia e ipotensione. In caso di sospetta CRS, la sua gestione deve basarsi sulle raccomandazioni riportate nella Tabella 4. I pazienti che manifestano la CRS devono essere monitorati più frequentemente durante la successiva somministrazione programmata di epcoritamab.

Tabella 4 Linee guida per la classificazione e la gestione della CRS

Grado^a	Terapia raccomandata	Modifica della dose di epcoritamab
Grado 1 • Febbre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$)	Fornire cure di supporto come antipiretici e idratazione per via endovenosa È possibile iniziare desametasone ^b Nei casi di età avanzata, carico tumorale elevato, cellule tumorali circolanti, febbre refrattaria agli antipiretici • Prendere in considerazione una terapia anti-citochinica o tocilizumab^d Per la CRS con ICANS concomitante fare riferimento alla Tabella 5	Sospendere epcoritamab fino alla risoluzione dell'evento di CRS
Grado 2 • Febbre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e • Ipotensione che non richiede vasopressori e/o • Ipossia che richiede ossigeno a basso flusso^e mediante cannula nasale o a flusso libero (blow-by)	Fornire cure di supporto come antipiretici e idratazione per via endovenosa Deve essere preso in considerazione desametasone ^b Si raccomanda una terapia anti-citochinica, tocilizumab ^d Se la CRS è refrattaria a desametasone e tocilizumab: • devono essere somministrati immunosoppressori alternativi^g e metilprednisolone 1 000 mg/die per via endovenosa fino al	Sospendere epcoritamab fino alla risoluzione dell'evento di CRS

Grado^a	Terapia raccomandata	Modifica della dose di epcoritamab
	miglioramento clinico Per la CRS con ICANS concomitante fare riferimento alla Tabella 5	
Grado 3 - Febbre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e - Ipotensione che richiede un vasopressore con o senza vasopressina e/o - Ipossia che richiede ossigeno ad alto flusso^f mediante cannula nasale, maschera facciale, maschera non-rebreather o maschera di Venturi	Fornire cure di supporto come antipiretici e idratazione per via endovenosa È necessario somministrare desametasone^c Si raccomanda una terapia anti-citochine, tocilizumab^d Se la CRS è refrattaria a desametasone e tocilizumab: devono essere somministrati immunosoppressori alternativi^g e metilprednisolone 1 000 mg/die per via endovenosa fino al miglioramento clinico Per la CRS con ICANS concomitante fare riferimento alla Tabella 5	Sospendere epcoritamab fino alla risoluzione dell'evento di CRS In caso di CRS di Grado 3 che duri più di 72 ore, epcoritamab deve essere interrotto Se si verificano 2 eventi separati di CRS di Grado 3, anche se ciascun evento si trasforma in Grado 2 entro 72 ore, epcoritamab deve essere interrotto
Grado 4 - Febbre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) e Ipotensione che richiede ≥ 2 vasopressori (ad eccezione della vasopressina) e/o - Ipossia che richiede ventilazione a pressione positiva (ad es. CPAP, BiPAP, intubazione e ventilazione meccanica)	Fornire cure di supporto come antipiretici e idratazione per via endovenosa È necessario somministrare desametasone^c Si raccomanda una terapia anti-citochinica, tocilizumab^d Se la CRS è refrattaria a desametasone e tocilizumab: devono essere somministrati immunosoppressori alternativi^g e metilprednisolone 1 000 mg/die per via endovenosa fino al miglioramento clinico	Interrompere definitivamente epcoritamab

Grado ^a	Terapia raccomandata	Modifica della dose di epcoritamab
	Per la CRS con ICANS concomitante fare riferimento alla Tabella 5	
^a CRS classificata secondo i criteri di consenso ASTCT ^b Desametasone deve essere somministrato a 10-20 mg al giorno (o equivalente) ^c Desametasone deve essere somministrato a 10-20 mg, per via endovenosa, ogni 6 ore ^d Tocilizumab 8 mg/kg, per via endovenosa, nell'arco di 1 ora (non superare 800 mg per dose). Ripetere tocilizumab dopo almeno 8 ore se necessario. Massimo 2 dosi in un periodo di 24 ore ^e Per ossigeno a basso flusso si intende ossigeno erogato a < 6 L/minuto ^f Per ossigeno ad alto flusso si intende ossigeno erogato a ≥ 6 L/minuto ^g Riegler L et al. (2019)		

Sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di ICANS. Altre cause di sintomi neurologici devono essere escluse. Se si sospetta l'ICANS, la sua gestione deve basarsi sulle raccomandazioni della Tabella 5.

Tabella 5 Linee guida per la classificazione e la gestione dell'ICANS

Grado ^a	Terapia raccomandata	Modifica della dose di epcoritamab
Grado 1^b Punteggio ICE ^c 7-9 ^b oppure, riduzione del livello di coscienza ^b : risveglio spontaneo	Trattamento con desametasone ^d Prendere in considerazione medicinali antiepilettici non sedativi (ad es., levetiracetam) fino alla risoluzione di ICANS CRS non concomitante: • Terapia con anti-citochine non raccomandata Per ICANS con CRS concomitante: • Trattamento con desametasone^d • Se possibile, scegliere immunosoppressori alternativi^e a tocilizumab	Sospendere epcoritamab fino alla risoluzione dell'evento
Grado 2^b Punteggio ICE ^c 3-6 oppure, riduzione del livello di coscienza ^b : risveglio con stimolo verbale	Trattamento con desametasone ^f Prendere in considerazione medicinali antiepilettici non sedativi (ad es., levetiracetam) fino alla risoluzione di ICANS CRS non concomitante: • Terapia con anti-citochine non raccomandata Per ICANS con CRS concomitante: • Trattamento con desametasone^d • Se possibile, scegliere immunosoppressori alternativi^e a tocilizumab	Sospendere epcoritamab fino alla risoluzione dell'evento

Grado ^a	Terapia raccomandata	Modifica della dose di epcoritamab
Grado 3^b Punteggio ICE^c 0-2 oppure, riduzione del livello di coscienza^b: risveglio solo con stimoli tattili, oppure crisi convulsive^b dei seguenti tipi: • qualsiasi crisi convulsiva clinica, focale o generalizzata che si risolve rapidamente, oppure • crisi non-convulsive all'elettroencefalogramma (EEG) che si risolvono con un intervento, o aumento della pressione endocranica: edema focale/locale^b al neuroimaging^c	Trattamento con desametasone^g • In caso di mancata risposta, iniziare il trattamento con metilprednisolone 1 000 mg/die Prendere in considerazione medicinali antiepilettici non sedativi (ad es. levetiracetam) fino alla risoluzione di ICANS CRS non concomitante: • Terapia con anti-citochine non raccomandata Per ICANS con CRS concomitante: • Trattamento con desametasone ○ In caso di mancata risposta, iniziare il trattamento con metilprednisolone 1 000 mg/die • Se possibile, scegliere immunosoppressori alternativi^e a tocilizumab	Interrompere epcoritamab definitivamente
Grado 4^b Punteggio ICE^{c, b} 0 oppure, riduzione del livello di coscienza^b, con: • paziente che non si risveglia o che richiede stimoli tattili vigorosi o ripetitivi per svegliarsi, oppure • stupore o coma, o crisi convulsive^b dei seguenti tipi: • crisi convulsiva prolungata rischiosa per la vita (> 5 minuti), oppure • ripetute crisi convulsive cliniche o elettriche senza ritorno, fra l'una e	Trattamento con desametasone^g • In caso di mancata risposta, iniziare il trattamento con metilprednisolone 1 000 mg/die Prendere in considerazione medicinali antiepilettici non sedativi (ad es. levetiracetam) fino alla risoluzione di ICANS CRS non concomitante: • Terapia con anti-citochine non raccomandata Per ICANS con CRS concomitante: • Trattamento con desametasone ○ In caso di mancata risposta, iniziare il trattamento con metilprednisolone 1 000 mg/die • Se possibile, scegliere immunosoppressori alternativi^e a tocilizumab	Interrompere epcoritamab definitivamente

Grado ^a	Terapia raccomandata	Modifica della dose di epcoritamab
l'altra, al valore basale, oppure esiti motori^b: • debolezza motoria focale profonda, come emiparesi o paraparesi, oppure aumento della pressione endocranica/edema cerebrale^b, con segni/sintomi quali: • edema cerebrale diffuso al neuroimaging, oppure • assunzione di una postura decerebrata o decorticata, oppure • paralisi del VI nervo cranico, oppure • papilledema, oppure • triade di Cushing		
^aICANS classificata sulla base di ASTCT ICANS Consensus Grading ^bIl grado ICANS è determinato dall'evento più grave (punteggio ICE, livello di coscienza, crisi convulsive, esiti motori, aumento della pressione endocranica/edema cerebrale), non attribuibile ad altre cause ^cSe il paziente è risvegliabile e in grado di eseguire la valutazione dell'encefalopatia da cellule effettrici immunitarie (ICE), valutare: Orientamento (orientato su anno, mese, città, ospedale = 4 punti); Nominare (nomina 3 oggetti, ad es., indica l'orologio, la penna, il pulsante = 3 punti); Eseguire i comandi (ad es., "mostrami due dita" o "chiudi gli occhi e tira fuori la lingua" = 1 punto); Scrittura (capacità di scrivere una frase tipo = 1 punto); e Attenzione (partendo da 100, contare alla rovescia di dieci in dieci = 1 punto). Se il paziente non è risvegliabile e non è in grado di eseguire la valutazione ICE (ICANS di Grado 4) = 0 punti. ^dDesametasone deve essere somministrato a 10 mg per via endovenosa ogni 12 ore ^eRiegler L et al. (2019) ^fDesametasone deve essere somministrato a 10-20 mg per via endovenosa ogni 12 ore ^gDesametasone deve essere somministrato a 10-20 mg per via endovenosa ogni 6 ore		

Tabella 6 Modifiche della dose raccomandata a causa di altre reazioni avverse

Reazione avversa¹	Gravità¹	Azione
Infezioni (vedere paragrafo 4.4)	Gradi 1-4	• Nei pazienti con infezione attiva, sospendere epcoritamab fino a risoluzione dell'infezione • Per il Grado 4 considerare l'interruzione permanente di epcoritamab
Neutropenia o neutropenia febbrile (vedere paragrafo 4.8)	Conta assoluta dei neutrofili inferiore a $0,5 \times 10^9/L$	• Sospendere epcoritamab fino a quando la conta assoluta dei neutrofili non arriva ad essere pari o superiore a $0,5 \times 10^9/L$
Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.8)	Conta delle piastrine inferiore a $50 \times 10^9/L$	• Sospendere epcoritamab fino a quando la conta delle piastrine non arriva ad essere pari o superiore a $50 \times 10^9/L$
Altre reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8)	Grado 3 o superiore	• Sospendere epcoritamab fino a quando la tossicità non arriva ad essere di Grado 1 o basale
¹ Sulla base dei National Cancer Institute Common Terminology Criteria per le Reazioni Avverse (NCI CTCAE), Versione 5.0.		

Dose dimenticata o ritardata*Linfoma diffuso a grandi cellule B*

È necessario un ciclo di risomministrazione (identico al Ciclo 1 con profilassi standard per la CRS):

- Se trascorrono più di 8 giorni tra la dose iniziale (0,16 mg) e la dose intermedia (0,8 mg), oppure
- Se trascorrono più di 14 giorni tra la dose intermedia (0,8 mg) e la prima dose completa (48 mg), oppure
- Se trascorrono più di 6 settimane tra le dosi complete (48 mg)

Dopo il ciclo di risomministrazione, il paziente deve riprendere il trattamento con il Giorno 1 del successivo ciclo di trattamento programmato (successivo al ciclo durante il quale la dose è stata ritardata).

Linfoma follicolare

È necessario un ciclo di risomministrazione (identico al Ciclo 1 con profilassi standard per la CRS):

- Se trascorrono più di 8 giorni tra la dose iniziale (0,16 mg) e la dose intermedia (0,8 mg), oppure
- Se trascorrono più di 8 giorni tra la dose intermedia (0,8 mg) e la seconda dose intermedia (3 mg), oppure
- Se trascorrono più di 14 giorni tra la seconda dose intermedia (3 mg) e la prima dose completa (48 mg), oppure
- Se trascorrono più di 6 settimane tra due dosi complete (48 mg)

Dopo il ciclo di risomministrazione, il paziente deve riprendere il trattamento con il Giorno 1 del successivo ciclo di trattamento programmato (successivo al ciclo durante il quale la dose è stata ritardata).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, non si ritiene necessario un adeguamento della dose. Epcoritamab non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa fino alla nefropatia allo stadio terminale. Per i pazienti con compromissione renale severa, fino alla nefropatia allo stadio terminale, non è possibile fornire raccomandazioni sulla dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve, non si ritiene necessario un adeguamento della dose. Epcoritamab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (definita come bilirubina totale > 3 volte l'ULN e qualsiasi AST) e i dati sono limitati nei pazienti con compromissione epatica moderata (definita come bilirubina totale da > 1,5 a 3 volte l'ULN e qualsiasi AST). Per i pazienti con compromissione epatica, da moderata a severa, non è possibile fornire raccomandazioni sulla dose (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Nei pazienti di età ≥ 65 anni, non è necessario alcun adeguamento della dose (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, la sicurezza e l'efficacia di Tepkinly non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Tepkinly è per uso sottocutaneo. Deve essere somministrato esclusivamente mediante iniezione sottocutanea, preferibilmente nella parte inferiore dell'addome o della coscia. Si raccomanda di cambiare la sede di iniezione da sinistra a destra o viceversa, soprattutto durante il programma di somministrazione settimanale (ovvero, Cicli 1-3).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

In pazienti trattati con epcoritamab, si è manifestata la CRS, che può essere rischiosa per la vita o fatale. I segni e sintomi più comuni di CRS includono piressia, ipotensione e ipossia. Altri segni e sintomi di CRS manifestatisi in più di due pazienti hanno incluso brividi, tachicardia, cefalea e dispnea.

La maggior parte degli eventi di CRS si è manifestata nel Ciclo 1 ed è stata associata alla prima dose completa di epcoritamab. Per mitigare il rischio di CRS, somministrare corticosteroidi come profilassi (vedere paragrafo 4.2).

Dopo la somministrazione di epcoritamab, i pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di CRS.

Ai primi segni o sintomi di CRS, deve essere fornita terapia di supporto con tocilizumab e/o corticosteroidi come appropriato (vedere paragrafo 4.2, Tabella 4). I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi associati a CRS e, qualora dovessero manifestarsi segni o sintomi in qualsiasi momento, devono essere invitati a contattare il proprio operatore sanitario e a rivolgersi immediatamente a un medico. La gestione della CRS, sulla base della sua gravità, può richiedere un ritardo temporaneo o l'interruzione di epcoritamab (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con DLBCL devono essere ricoverati in ospedale per 24 ore dopo la somministrazione della dose di 48 mg al 15° Giorno del Ciclo 1 per monitorare segni e sintomi di CRS.

Sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

In pazienti trattati con epcoritamab si sono manifestati casi di ICANS, compreso un evento fatale. L'ICANS può manifestarsi con afasia, alterazione del livello di coscienza, compromissione delle capacità cognitive, debolezza motoria, crisi convulsive ed edema cerebrale.

La maggior parte dei casi di ICANS si è manifestata durante il Ciclo 1 del trattamento con epcoritamab, tuttavia alcuni casi si sono manifestati con insorgenza ritardata.

Dopo la somministrazione di epcoritamab, i pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di ICANS.

Ai primi segni o sintomi di ICANS, deve essere somministrato un trattamento con corticosteroidi e medicinali antiepilettici non sedativi, come appropriato (vedere paragrafo 4.2, Tabella 5). I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi dell'ICANS e sul fatto che l'insorgenza degli eventi può essere ritardata. Qualora dovessero manifestarsi segni o sintomi in qualsiasi momento, i pazienti devono essere invitati a contattare il proprio operatore sanitario e a rivolgersi immediatamente a un medico. Epcoritamab deve essere ritardato o interrotto come raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con DLBCL devono essere ricoverati in ospedale per 24 ore dopo la somministrazione della dose di 48 mg al 15° Giorno del Ciclo 1 per monitorare segni e sintomi di ICANS.

Infezioni gravi

Il trattamento con epcoritamab può comportare un aumento del rischio di infezioni. Negli studi clinici, in pazienti trattati con epcoritamab, sono state osservate infezioni gravi o fatali (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti con infezioni sistemiche attive clinicamente significative, la somministrazione di epcoritamab deve essere evitata.

Come profilassi, devono essere somministrati antimicrobici prima e durante il trattamento con epcoritamab, come appropriato (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di infezione, prima e dopo la somministrazione di epcoritamab, e trattati in modo appropriato. In caso di neutropenia febbrile, i pazienti devono essere valutati per l'infezione e gestiti con antibiotici, liquidi e altre cure di supporto, secondo le linee guida locali.

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

La TLS è stata segnalata in pazienti trattati con epcoritamab (vedere paragrafo 4.8). Per i pazienti a maggior rischio di TLS sono raccomandati idratazione e trattamento profilattico con un agente che riduce l'acido urico. I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni o sintomi di TLS, in particolare i pazienti con elevato carico tumorale o tumori a rapida proliferazione, nonché i pazienti

con funzionalità renale ridotta. I parametri ematochimici dei pazienti devono essere monitorati e le anomalie devono essere gestite tempestivamente.

Tumour flare

In pazienti trattati con epcoritamab, è stato segnalato tumour flare (vedere paragrafo 4.8). Le manifestazioni possono includere dolore e tumefazione localizzati. A seguito della somministrazione di epcoritamab, coerentemente con il meccanismo d'azione di epcoritamab, il tumour flare è verosimilmente dovuto all'afflusso di cellule T nei siti tumorali.

Non sono stati identificati fattori di rischio specifici per il tumour flare; tuttavia, esiste un elevato rischio di compromissione e morbidità dovuto all'effetto di massa secondario al tumour flare nei pazienti con tumori voluminosi situati in prossimità delle vie aeree e/o di un organo vitale. I pazienti trattati con epcoritamab devono essere monitorati e valutati per il tumour flare nei siti anatomici critici.

Patologia CD20-negativa

Sono disponibili dati limitati su pazienti con DLBCL CD20-negativo e pazienti con FL CD20-negativo trattati con epcoritamab ed è possibile che i pazienti con DLBCL CD20-negativo e i pazienti con FL CD20-negativo possano avere minori benefici rispetto ai pazienti con DLBCL CD20-positivo e ai pazienti con FL CD20-positivo, rispettivamente. I potenziali rischi e benefici associati al trattamento di pazienti con DLBCL e FL CD20-negativo con epcoritamab devono essere considerati.

Scheda per il Paziente

Il medico deve informare il paziente del rischio di CRS e ICANS e di qualunque segno e sintomo di CRS e ICANS. Ai pazienti deve essere indicato di rivolgersi immediatamente ad un medico se manifestano segni e sintomi di CRS e/o ICANS. Ai pazienti deve essere fornita la Scheda per il Paziente e devono essere istruiti a portarla sempre con sé. Questa scheda descrive i sintomi di CRS e ICANS che, se si manifestano, devono indurre il paziente a rivolgersi immediatamente a un medico.

Immunizzazione

Durante la terapia con epcoritamab non devono essere somministrati vaccini vivi e/o vivi attenuati. Non sono stati condotti studi su pazienti che hanno ricevuto vaccini vivi.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 21,9 mg di sorbitolo per flaconcino, equivalente a 27,33 mg/mL.

Questo medicinale contiene 0,42 mg di polisorbato 80 per flaconcino, equivalenti a 0,4 mg/mL. Il polisorbato 80 può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

L'aumento transitorio di alcune citochine proinfiammatorie causato da epcoritamab, può sopprimere le attività dell'enzima CYP450. In pazienti trattati con substrati del CYP450 con un indice terapeutico ristretto, all'inizio della terapia con epcoritamab deve essere preso in considerazione il monitoraggio terapeutico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione nelle donne

Le donne in età fertile devono essere informate circa l'uso di misure contraccettive efficaci durante il trattamento con epcoritamab e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose. Nelle donne in età fertile, prima di iniziare il trattamento con epcoritamab, verificare lo stato di gravidanza.

Gravidanza

Epcoritamab, quando somministrato a donne in gravidanza, sulla base del suo meccanismo d'azione, può causare danno fetale, inclusa linfocitopenia delle cellule B e alterazioni delle normali risposte immunitarie. non esistono dati sull'uso di epcoritamab in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi con epcoritamab sulla riproduzione animale. Gli anticorpi IgG1, come epcoritamab, possono attraversare la placenta con conseguente esposizione fetale. Informare le donne in gravidanza del potenziale rischio per il feto.

Epcoritamab non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se epcoritamab sia escreto nel latte materno o il suo effetto sulla produzione di latte. Poiché è noto che le IgG sono presenti nel latte, l'esposizione neonatale a epcoritamab può avvenire durante l'allattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con epcoritamab e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non sono stati condotti studi con epcoritamab sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). L'effetto di epcoritamab sulla fertilità maschile e femminile non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Epcoritamab altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A causa di potenziali ICANS, i pazienti devono essere informati circa la necessità di prestare attenzione (o evitare, se sintomatici) mentre guidano, vanno in bicicletta o usano macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

La sicurezza di epcoritamab è stata valutata nello studio GCT3013-01 non randomizzato, a braccio singolo, in 382 pazienti con linfoma a grandi cellule B (N = 167), linfoma follicolare (N = 129) e linfoma follicolare (schema posologico con dose incrementale in 3 fasi N = 86) recidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica e ha incluso tutti i pazienti arruolati alla dose di 48 mg e che avevano ricevuto almeno una dose di epcoritamab.

La durata mediana dell'esposizione a epcoritamab è stata di 4,9 mesi (intervallo: da < 1 a 30 mesi).

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) sono state CRS, reazioni in sede di iniezione, stanchezza, infezione virale, neutropenia, dolore muscoloscheletrico, piressia e diarrea.

Reazioni avverse gravi si sono verificate nel 50% dei pazienti. La reazione avversa grave più frequente ($\geq 10\%$) è stata la sindrome da rilascio di citochine (34%). Quattordici pazienti (3,7%) hanno manifestato una reazione avversa fatale (infezione polmonare in 9 (2,4%) pazienti), infezione virale in 4 pazienti (1,0%) e ICANS in 1 paziente (0,3%).

Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione si sono manifestate nel 6,8% dei pazienti. L'interruzione di epcoritamab a causa di infezione polmonare si è manifestata in 14 (3,7%) pazienti, l'infezione virale in 8 pazienti (2,1%), la stanchezza in 2 (0,5%) pazienti, la CRS, l'ICANS o la diarrea, in 1 (0,3%) paziente ciascuno.

Nel 42% dei pazienti si sono verificati ritardi nella somministrazione dovuti a reazioni avverse. Le reazioni avverse che hanno portato a ritardi nella somministrazione della dose ($\geq 3\%$) sono state infezioni virali (17%), CRS (11%), neutropenia (5,2%), infezione polmonare (4,7%), infezione delle vie respiratorie superiori (4,2%) e piressia (3,7%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di epcoritamab segnalate in studi clinici (Tabella 7) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA e si basano sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$); e molto raro ($<1/10\,000$).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 7 Reazioni avverse osservate nello studio GCT3013-01, in pazienti con LBCL o FL recidivato o refrattario trattati con epcoritamab

Classificazione per sistemi e organi/termine preferito o reazione avversa	Tutti i gradi	Grado 3-4
Infezioni ed infestazioni		
Infezione virale ^a	Molto comune	Comune
Infezione polmonare ^b	Molto comune	Comune
Infezione delle vie respiratorie superiori ^c	Molto comune	Comune
Infezione micotica ^d	Comune	
Sepsi ^e	Comune	Comune
Cellulite	Comune	Comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)		
Tumour flare	Comune	
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Neutropenia ^f	Molto comune	Molto comune
Anemia ^g	Molto comune	Comune
Trombocitopenia ^h	Molto comune	Comune
Linfopenia ⁱ	Molto comune	Comune
Neutropenia febbrile	Comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario		
Sindrome da rilascio di citochine ^j	Molto comune	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Appetito ridotto	Molto comune	Non comune
Ipokaliemia	Comune	Comune
Ipfosfatemia	Comune	Comune
Ipomagnesiemia	Comune	Non comune
Sindrome da lisi tumorale ^k	Comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso		
Cefalea	Molto comune	Non comune
Sindrome di tossicità associata a cellule effettrici immunitarie ^j	Comune	

Classificazione per sistemi e organi/termine preferito o reazione avversa	Tutti i gradi	Grado 3-4
Patologie cardiache		
Aritmia cardiaca ^l	Comune	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Versamento pleurico	Comune	Comune
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	Molto comune	Non comune
Dolore addominale ^m	Molto comune	Comune
Nausea	Molto comune	Non comune
Vomito	Comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Eruzione cutanea ⁿ	Molto comune	
Prurito	Comune	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Dolore muscoloscheletrico ^o	Molto comune	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Reazioni in sede di iniezione ^p	Molto comune	
Stanchezza ^q	Molto comune	Comune
Piressia ^r	Molto comune	Comune
Edema ^s	Molto comune	Comune
Esami diagnostici		
Alanina aminotransferasi aumentata	Comune	Comune
Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune	Comune
Creatinina ematica aumentata	Comune	
Sodio ematico diminuito ^t	Comune	Non comune
Fosfatasi alcalina aumentata	Comune	

Le reazioni avverse sono state classificate utilizzando la versione 5.0 dell'NCI CTCAE

^aInfezione virale include COVID-19, corioretinite da Cytomegalovirus, colite da Cytomegalovirus, infezione da citomegalovirus, riattivazione dell'infezione da citomegalovirus, gastroenterite virale, herpes simplex, riattivazione di Herpes simplex, infezione da Herpes virus, Herpes zoster, Herpes orale, sindrome post-COVID-19 acuto e infezione da virus Varicella zoster

^bInfezione polmonare include polmonite da COVID-19 e infezione polmonare

^cInfezione delle vie respiratorie superiori include laringite, faringite, infezione da virus respiratorio sinciziale, rinite, infezione da rinovirus e infezione delle vie respiratorie superiori

^dInfezione micotica include infezione da Candida, candidiasi esofagea, candidiasi orale e candidiasi orofaringea

^eSepsi include batteriemia, sepsi e shock settico

^fNeutropenia include neutropenia e conta dei neutrofili diminuita

^gAnemia include anemia e ferritina sierica diminuita

^hTrombocitopenia include conta delle piastrine diminuita e trombocitopenia

ⁱLinfopenia include conta linfocitaria diminuita e linfopenia

^jEventi classificati utilizzando i criteri di consenso dell'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)

^kLa sindrome da lisi tumorale clinica è stata classificata sulla base dei criteri Cairo-Bishop

^lAritmia cardiaca include bradicardia, bradicardia sinusale, tachicardia sinusale, tachicardia sopraventricolare e tachicardia

^mDolore addominale include fastidio addominale, dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore e dolorabilità addominale

ⁿEruzione cutanea include eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa, esantema pustoloso ed eruzione cutanea vescicolare

^oDolore muscoloscheletrico comprende dolore dorsale, dolore osseo, dolore al fianco, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo, dolore toracico non cardiaco, dolore, dolore a un arto e dolore spinale

^pReazioni in sede di iniezione includono lividura in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, ipertrofia in sede di iniezione, infiammazione in sede di iniezione, massa in sede di iniezione, nodulo in sede di iniezione, edema in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, eruzione cutanea in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione e orticaria in sede di iniezione

^qStanchezza include astenia, stanchezza e letargia

^rPiressia include temperatura corporea aumentata e piressia

^sEdema include edema della faccia, edema generalizzato, edema, edema periferico, tumefazione periferica, tumefazione e tumefazione del viso

^tSodio ematico diminuito include sodio ematico diminuito e iponatriemia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da rilascio di citochine

Schema posologico con dose incrementale in 2 fasi (linfoma a grandi cellule B e linfoma follicolare)

Nello studio GCT3013-01, la CRS di qualsiasi grado si è manifestata nel 58% (171/296) dei pazienti con linfoma a grandi cellule B e linfoma follicolare trattati con epcoritamab allo schema posologico con dose incrementale in 2 fasi. L'incidenza degli eventi di Grado 1 è stata pari al 35%, quella degli eventi di Grado 2 è stata del 21% e gli eventi di Grado 3 si sono verificati nel 2,4% dei pazienti. La CRS si è manifestata in maniera recidivante nel 21% dei pazienti. La CRS di qualsiasi grado si è manifestata nel 9,8% dei pazienti dopo la dose iniziale (Ciclo 1, 1° Giorno), nel 13% dopo la dose intermedia (Ciclo 1, 8° Giorno), nel 51% dopo la prima dose completa (Ciclo 1, 15° Giorno), nel 6,5% dopo la seconda dose completa (Ciclo 1, 22° Giorno) e nel 3,7% dopo la terza dose completa (Ciclo 2, 1° Giorno) o oltre. Dalla dose di epcoritamab somministrata più di recente, il tempo mediano all'insorgenza della CRS è stato di 2 giorni (intervallo: da 1 a 12 giorni). Dopo la prima dose completa, il tempo mediano all'insorgenza è stato di 19,3 ore (intervallo: da < 0,1 a 7 giorni). La CRS si è risolta nel 99% dei pazienti e la durata mediana degli eventi di CRS è stata di 2 giorni (intervallo da 1 a 54 giorni).

Dei 171 pazienti che hanno manifestato la CRS, i segni e i sintomi più comuni di CRS includevano piressia 99%, ipotensione 32% e ipossia 16%. Altri segni e sintomi di CRS in $\geq 3\%$ dei pazienti includevano brividi (11%), tachicardia (inclusa tachicardia sinusale (11%)), cefalea (8,2%), nausea (4,7%) e vomito (4,1%). Nel 4,1% dei pazienti con CRS, gli enzimi epatici aumentati in via transitoria (ALT o AST $> 3 \times$ ULN) erano concomitanti con la CRS. Vedere i paragrafi 4.2 e 4.4 per le linee guida sul monitoraggio e la gestione.

Schema posologico con dose incrementale in 3 fasi (linfoma follicolare)

Nello studio GCT3013-01, la CRS di qualsiasi grado si è verificata nel 49% (42/86) dei pazienti trattati con epcoritamab allo schema posologico raccomandato con dose incrementale in 3 fasi per il linfoma follicolare. L'incidenza di Grado 1 è stata del 40% e quella di Grado 2 è stata del 9%. Non sono stati segnalati eventi di CRS di Grado ≥ 3 . La CRS si è manifestata in maniera recidivante nel 23% dei pazienti. La maggior parte degli eventi di CRS si è verificata durante il Ciclo 1, dove il 48% dei pazienti ha manifestato un evento. Nel Ciclo 1, CRS si è verificata nel 12% dei pazienti dopo la dose iniziale (Ciclo 1, 1° Giorno), nel 5,9% dopo la dose intermedia (Ciclo 1, 8° Giorno), nel 15% dei pazienti dopo la seconda dose intermedia (Ciclo 1, 15° Giorno) e nel 37% dei pazienti dopo la

prima dose completa (Ciclo 1, 22° Giorno). Dalla dose di epcoritamab somministrata più di recente, il tempo mediano all'insorgenza della CRS è stato di 59 ore (intervallo: da 1 a 8 giorni). Dopo la prima dose completa, il tempo mediano all'insorgenza è stato di 61 ore (intervallo: da 1 a 8 giorni). La CRS si è risolta nel 100% dei pazienti e la durata mediana degli eventi di CRS è stata di 2 giorni (intervallo da 1 a 14 giorni).

Reazioni avverse gravi dovute a CRS si sono verificate nel 28% dei pazienti trattati con epcoritamab. Nel 19% dei pazienti trattati con epcoritamab si sono verificati ritardi nella somministrazione dovuti a CRS.

Dei 42 pazienti che hanno manifestato la CRS alla dose raccomandata, i segni e i sintomi più comuni ($\geq 10\%$) di CRS includevano piressia (100%) e ipotensione (14%). Oltre ai corticosteroidi, tocilizumab è stato usato per la gestione dell'evento di CRS nel 12% dei pazienti.

Sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie

Nello studio GCT3013-01, l'ICANS si è manifestata nel 4,7% (18/382) dei pazienti trattati con epcoritamab; il 3,1% ha manifestato eventi di Grado 1 e l'1,3% di Grado 2. In un paziente (0,3%) si è manifestato un evento ICANS di Grado 5 (fatale). Il tempo mediano alla prima insorgenza di ICANS dall'inizio del trattamento con epcoritamab (Ciclo 1, 1° Giorno) è stato di 18 giorni (intervallo: da 8 a 141 giorni). L'ICANS si è risolta nel 94% (17/18) dei pazienti con cura di supporto. Il tempo mediano alla risoluzione di ICANS è stato di 2 giorni (intervallo: da 1 a 9 giorni). Nei 18 pazienti con ICANS, l'insorgenza di ICANS è avvenuta prima della CRS nell'11% dei pazienti, nel 44% in concomitanza con la CRS, nel 17% dopo l'insorgenza della CRS e nel 28% in assenza di CRS.

Infezioni gravi

Linfoma a grandi cellule B

Nello studio GCT3013-01, nel 25% (41/167) dei pazienti con linfoma a grandi cellule B trattati con epcoritamab si sono manifestate infezioni gravi di qualsiasi grado. Le infezioni gravi più frequenti includevano COVID-19 (6,6%), polmonite da COVID-19 (4,2%), infezione polmonare (3,6%), sepsi (2,4%), infezione delle vie respiratorie superiori (1,8%), batteriemia (1,2%) e shock settico (1,2%). Il tempo mediano all'insorgenza della prima infezione grave dall'inizio del trattamento con epcoritamab (Ciclo 1, 1° Giorno) è stato di 56 giorni (intervallo: da 4 a 631 giorni), con una durata mediana di 15 giorni (intervallo: da 4 a 125 giorni). Gli eventi di infezione di Grado 5 si sono verificati in 7 (4,2%) pazienti.

Linfoma follicolare

Nello studio GCT3013-01, infezioni gravi di qualsiasi grado si sono manifestate nel 32% (68/215) dei pazienti con linfoma follicolare trattati con epcoritamab. Le infezioni gravi più frequenti includevano COVID-19 (8,8%), polmonite da COVID-19 (5,6%), infezione polmonare (3,7%), infezione delle vie urinarie (1,9%), e polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (1,4%). Il tempo mediano all'insorgenza della prima infezione grave dall'inizio del trattamento con epcoritamab (Ciclo 1, 1° Giorno) è stato di 81 giorni (intervallo: da 1 a 636 giorni), con una durata mediana di 18 giorni (intervallo: da 4 a 249 giorni). Eventi di infezione di Grado 5 si sono verificati in 8 (3,7%) pazienti, 6 (2,8%) dei quali sono stati attribuiti a COVID-19 o a polmonite da COVID-19.

Neutropenia

Nello studio GCT3013-01, la neutropenia di qualsiasi grado si è manifestata nel 28% (105/382) dei pazienti, tra cui il 23% di eventi di Grado 3-4. Il tempo mediano all'insorgenza della prima neutropenia/conta dei neutrofili diminuita è stato di 65 giorni (intervallo: da 2 a 750 giorni), con una durata mediana di 15 giorni (intervallo: da 2 a 415 giorni). Dei 105 pazienti che hanno manifestato neutropenia/conta dei neutrofili diminuita, il 61% ha ricevuto G-CSF per trattare gli eventi.

Sindrome da lisi tumorale

Nello studio GCT3013-01, la TLS si è manifestata nell'1,0% (4/382) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 18 giorni (intervallo: da 8 a 33 giorni), e la durata mediana è stata di 3 giorni (intervallo: da 2 a 4 giorni).

Tumour flare

Nello studio GCT3013-01, il tumour flare si è verificato nell'1,6% (6/382) dei pazienti, tutti di grado 2. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 19,5 giorni (intervallo da 9 a 34 giorni) e, la durata mediana è stata di 9 giorni (intervallo da 1 a 50 giorni).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, monitorare il paziente per tutti i segni o sintomi di reazioni avverse e somministrare un trattamento di supporto appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01FX27

Meccanismo d'azione

Epcoritamab è un anticorpo bispecifico IgG1 umanizzato che si lega a uno specifico epitopo extracellulare del CD20 sulle cellule B e al CD3 sulle cellule T. L'attività di epcoritamab dipende dal coinvolgimento simultaneo delle cellule tumorali che esprimono CD20 e delle cellule T endogene che esprimono CD3 da parte di epcoritamab che induce l'attivazione specifica delle cellule T e l'uccisione mediata dalle cellule T delle cellule che esprimono CD20.

La regione Fc di epcoritamab viene silenziata per prevenire i meccanismi effettori dell'immunità target-indipendenti, quali la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC), la citotossicità cellulare complemento-dipendente (CDC) e la fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente (ADCP).

Effetti farmacodinamici

Epcoritamab ha indotto una deplezione rapida e prolungata delle cellule B circolanti (definita come conta di cellule B CD19 ≤ 10 cellule/ μ L) in soggetti che hanno cellule B rilevabili all'inizio del trattamento. Il 21% dei soggetti (n = 33) affetti da DLBCL e il 50% dei soggetti (n = 56) affetti da FL avevano cellule B circolanti rilevabili all'inizio del trattamento. Nel Ciclo 1, dopo ogni dose è stata immediatamente osservata una riduzione transitoria delle cellule T circolanti, seguita, nei cicli successivi, dall'espansione delle cellule T.

Nello studio GCT3013-01, a seguito della somministrazione sottocutanea di epcoritamab secondo lo schema posologico raccomandato con dose incrementale in 2 fasi in pazienti affetti da LBCL, si sono verificati aumenti transitori e modesti, per lo più dopo la prima dose completa (48 mg), dei livelli circolanti di citochine specifiche (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 e IL-10), con livelli di picco tra 1 e 4 giorni dopo la somministrazione. I livelli di citochine sono tornati alle condizioni basali prima della successiva dose completa, tuttavia è stato possibile osservare aumenti delle citochine dopo il Ciclo 1. Nello studio GCT3013-01, a seguito della somministrazione sottocutanea di epcoritamab secondo lo schema posologico raccomandato con dose incrementale in 3 fasi in pazienti affetti da FL, i livelli di IL-6 mediani associati a un rischio di CRS sono rimasti costantemente bassi dopo ciascuna dose nel Ciclo 1 e oltre, in particolare dopo la prima dose completa, rispetto ai pazienti che hanno ricevuto la dose incrementale in 2 fasi.

Immunogenicità

Anticorpi anti-farmaco (ADA) sono stati comunemente rilevati. L'incidenza di ADA emergenti dal trattamento secondo lo schema posologico con dose incrementale in 2 fasi (0,16/0,8/48 mg) nella popolazione combinata di DLBCL e FL è stata del 3,4% (3,4% positivi, 93,9% negativi e 2,7% indeterminati, N = 261 pazienti valutabili) e del 3,3% (3,3% positivi, 95% negativi e 1,7% indeterminati, N = 60 pazienti valutabili), rispettivamente negli studi GCT3013-01 e GCT3013-04. Nello studio GCT3013-01, l'incidenza di ADA emergenti dal trattamento secondo il regime posologico con dose incrementale in 3 fasi (0,16/0,8/3/48 mg) nella coorte di ottimizzazione nell'FL è stata del 7% (7% positivi, 91,5% negativi e 1,4% indeterminati, N = 71 pazienti valutabili). Un soggetto è classificato come indeterminato se il paziente viene confermato come positivo agli ADA al basale ma non vi è positività confermata durante il trattamento, oppure in presenza di tale positività agli ADA durante il trattamento se i titoli risultano pari o inferiori rispetto al basale.

Non è stata osservata nessuna evidenza dell'impatto degli ADA su farmacocinetica, efficacia o sicurezza, tuttavia i dati sono ancora limitati. Gli anticorpi neutralizzanti non sono stati valutati.

Efficacia e sicurezza clinica

Linfoma diffuso a grandi cellule B

Lo studio GCT3013-01 è stato uno studio in aperto, multicorte, multicentrico, a braccio singolo che ha valutato epcoritamab come monoterapia in pazienti con linfoma a grandi cellule B (LBCL) recidivato o refrattario, incluso il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), dopo due o più linee di terapia sistemica. Lo studio include una parte con incremento della dose e una parte di espansione. La parte di espansione dello studio ha incluso una coorte con linfoma non Hodgkin aggressivo (aNHL), una coorte con NHL indolente (iNHL) e una coorte con linfoma a cellule mantellari (MCL). La coorte principale aNHL era costituita da pazienti con LBCL (N = 157), inclusi pazienti con DLBCL (N = 139, 12 dei quali con riarrangiamenti di MYC, BCL2 e/o BCL6, ovvero DH/TH), con linfoma a cellule B di alto grado (HGBCL) (N = 9), con linfoma follicolare di Grado 3B (FL) (N = 5) e pazienti con linfoma a cellule B primitivo del mediastino (PMBCL) (N = 4). Nella coorte DLBCL, il 29% dei pazienti (40/139) aveva un DLBCL trasformato da linfoma indolente. I pazienti inclusi nello studio dovevano avere un tumore a cellule B mature CD20+ documentato, secondo quanto previsto dalla classificazione WHO del 2016 o dalla classificazione WHO del 2008, sulla base di un referto anatomico-patologico rappresentativo, essere in recidiva o progressione dopo un precedente trapianto di cellule staminali autologhe ematopoietiche (HSCT) o non essere idonei per l'HSCT autologo; erano inclusi pazienti che avevano una conta linfocitaria $< 5 \times 10^9/L$ e pazienti sottoposti ad almeno una precedente terapia contenente anticorpi monoclonali anti-CD20.

Lo studio ha escluso i pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) da parte del linfoma, precedente trattamento con HSCT allogenico o trapianto di organo solido, malattie infettive croniche in corso, tutti i pazienti con nota compromissione dell'immunità T-cellulare, una clearance della creatinina inferiore a 45 mL/min, alanina aminotransferasi > 3 volte il limite superiore della norma, frazione di eiezione cardiaca inferiore al 45% e malattia cardiovascolare clinicamente significativa nota. L'efficacia è stata valutata in 139 pazienti con DLBCL che avevano ricevuto almeno una dose di epcoritamab s.c. in cicli di 4 settimane, ovvero 28 giorni. La monoterapia con

epcoritamab è stata somministrata secondo lo schema posologico raccomandato con dose incrementale in 2 fasi come segue:

- Ciclo 1: epcoritamab 0,16 mg il 1° Giorno, 0,8 mg l'8° Giorno, 48 mg il 15° Giorno e il 22° Giorno
- Cicli 2-3: epcoritamab 48 mg il 1°, 8°, 15° e 22° Giorno
- Cicli 4-9: epcoritamab 48 mg il 1° e il 15° Giorno
- Cicli 10 e successivi: epcoritamab 48 mg il 1° Giorno

I pazienti hanno continuato a ricevere epcoritamab fino alla progressione della malattia o ad una inaccettabile tossicità.

Caratteristiche demografiche e basali sono mostrate nella Tabella 8.

Tabella 8 Caratteristiche demografiche e basali dei pazienti con DLBCL nello studio GCT3013-01

Caratteristiche	(N = 139)
Età	
Mediana, anni (min, max)	66 (22, 83)
< 65 anni, n (%)	66 (47)
da 65 a < 75 anni, n (%)	44 (32)
≥ 75 anni, n (%)	29 (21)
Uomini, n (%)	85 (61)
Etnia, n (%)	
Bianchi	84 (60)
Asiatici	27 (19)
Altri	5 (4)
Non specificata	23 (17)
Valutazione delle condizioni (<i>Performance status</i>) secondo l'ECOG, n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stadio della malattia^c alla diagnosi iniziale, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Numero di precedenti linee di terapia anti-linfoma	
Mediana (min, max)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Storia della malattia DLBCL, n (%)	
DLBCL de novo	97 (70)
DLBCL trasformato da linfoma indolente	40 (29)
Analisi FISH centralizzata^d, N = 88	
Linfoma double hit/triple hit, n (%)	12 (14)
Precedente HSCT autologo	26 (19)
Terapia precedente, n (%)	
CAR-T precedente	53 (38)
Malattia refrattaria primaria ^a	82 (59)
Refrattaria a ≥ 2 linee consecutive di precedente terapia anti-linfoma ^b	104 (75)
Refrattaria all'ultima linea di terapia antineoplastica sistemica ^b	114 (82)

Caratteristiche	(N = 139)
Refrattaria a una precedente terapia anti-CD20	117 (84)
Refrattaria a CAR-T	39 (28)
^a Un paziente viene considerato refrattario primario se è refrattario alla terapia anti-linfoma di prima linea. ^b Un paziente viene considerato refrattario se manifesta una progressione di malattia durante la terapia o una progressione di malattia entro < 6 mesi dal completamento della terapia. Il paziente viene considerato recidivato se presenta una recidiva della malattia ≥ 6 mesi dopo il completamento della terapia. ^c Secondo il sistema di stadiazione di Ann Arbor. ^d La successiva analisi (post-hoc) FISH del laboratorio centrale è stata eseguita su sezioni diagnostiche di tessuto tumorale disponibile, al basale, da 88 pazienti con DLBCL.	

L'obiettivo primario (primary endpoint) di efficacia era il tasso di risposta globale (ORR) determinato dai criteri di Lugano (2014) come valutato dal Comitato di revisione indipendente (*Independent Review committee - IRC*). La durata mediana dei controlli (*follow-up*) è stata 15,7 mesi (intervallo: da 0,3 a 23,5 mesi). La durata mediana dell'esposizione è stata di 4,1 mesi (intervallo: da 0 a 23 mesi).

Tabella 9 Risultati di efficacia in pazienti con DLBCL^a, nello studio GCT3013-01

Obiettivo (Endpoint) Valutazione dell'IRC	Epcoritamab (N = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(IC al 95%)	(53,3; 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(IC al 95%)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(IC al 95%)	(16,3; 30,9)
DOR ^b	
Mediana (IC al 95%), mesi	15,5 (9,7, NR)
DOCR ^b	
Mediana (IC al 95%), mesi	NR (12,0, NR)
TTR, mediana (intervallo), mesi	1,4 (1; 8,4)
IC = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; DOR = durata della risposta; DOCR = durata della risposta completa; IRC = comitato di revisione indipendente; ORR = tasso di risposta globale; PR = risposta parziale; TTR = tempo alla risposta ^a Determinato sulla base dei criteri di Lugano (2014) come da valutazione del comitato di revisione indipendente (IRC) ^b Sono stati inclusi pazienti con PD iniziale secondo Lugano o IR secondo LYRIC che successivamente hanno ottenuto la PR/CR.	

Il tempo mediano alla CR è stato 2,6 mesi (intervallo: da 1,2 a 10,2 mesi).

Linfoma follicolare

Lo studio GCT3013-01 è stato uno studio in aperto, multicorte, multicentrico, a braccio singolo che ha valutato epcoritamab come monoterapia in pazienti con linfoma follicolare (FL) recidivato o refrattario, dopo due o più linee di terapia sistemica. Lo studio comprendeva una parte con incremento graduale della dose, una parte di espansione e una parte di ottimizzazione della dose incrementale in 3 fasi. La parte di espansione dello studio ha incluso una coorte con linfoma non Hodgkin aggressivo (aNHL), una coorte con NHL indolente (iNHL) e una coorte con linfoma a cellule mantellari (MCL). La coorte principale iNHL includeva pazienti con FL. I pazienti inclusi nello studio dovevano avere un tumore a cellule B mature CD20+ documentato, secondo quanto previsto dalla classificazione WHO

del 2016 o dalla classificazione WHO del 2008, sulla base di un referto anatomo-patologico rappresentativo con FL 1-3A confermato istologicamente alla diagnosi iniziale, senza evidenza clinica o patologica di trasformazione. Tutti i pazienti avevano malattia recidivata o refrattaria all'ultima linea di terapia precedente ed erano stati sottoposti ad almeno 2 linee di terapia antineoplastica sistemica, inclusa almeno 1 terapia contenente anticorpi monoclonali anti-CD20 e un agente alchilante o lenalidomide. Lo studio ha escluso i pazienti con coinvolgimento del SNC da parte del linfoma, HSCT allogenico o trapianto di organo solido, malattie infettive attive in corso, tutti i pazienti con nota compromissione dell'immunità T-cellulare, una *clearance* della creatinina inferiore a 45 mL/min, alanina aminotransferasi > 3 volte il limite superiore della norma e frazione di eiezione cardiaca inferiore al 45%. L'efficacia è stata valutata in 128 pazienti che avevano ricevuto epcoritamab per via sottocutanea (s.c.) in cicli di 4 settimane, ovvero 28 giorni. Epcoritamab è stato somministrato in monoterapia, secondo un regime con dose incrementale in 2 fasi, come segue:

- Ciclo 1: epcoritamab 0,16 mg il 1° Giorno, 0,8 mg il 8° Giorno, 48 mg il 15° Giorno e 48 mg il 22° Giorno
- Cicli 2-3: epcoritamab 48 mg il 1°, 8°, 15° e 22° Giorno
- Cicli 4-9: epcoritamab 48 mg il 1° e il 15° Giorno
- Cicli 10 e successivi: epcoritamab 48 mg il 1° Giorno

I pazienti hanno continuato a ricevere epcoritamab fino alla progressione della malattia o ad una inaccettabile tossicità.

Il numero mediano di cicli iniziati è stato 8 e il 60% ha ricevuto 6 cicli.

Le caratteristiche demografiche e basali sono mostrate nella Tabella 10.

Tabella 10 Caratteristiche demografiche e basali dei pazienti con FL nello studio GCT3013-01

Caratteristiche	<u>(N = 128)</u>
Età	
Mediana, anni (min, max)	65 (39; 84)
< 65 anni, n (%)	61 (48)
da 65 a < 75 anni, n (%)	50 (39)
≥ 75 anni, n (%)	17 (13)
Uomini, (%)	79 (62)
Etnia, n (%)	
Bianchi	77 (60)
Asiatici	7 (6)
Altro	2 (1,6)
Non specificata	42 (33)
Performance status secondo l'ECOG, n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Numero di precedenti linee di terapia, n (%)	
Mediana (min, max)	3 (2; 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Stadiazione di Ann Arbor; (%)	
Stadio III/IV	109 (85)
FLIPI al basale, n (%)	
2	31 (24)
3- 5	78 (61)
Malattia voluminosa, n (%)	33 (26)

Caratteristiche	<u>(N = 128)</u>
Terapia precedente, n (%)	
Trapianto di cellule staminali autologhe	24 (19)
Terapia con cellule T con recettore chimerico per l'antigene (CAR)	6 (5)
Terapia con rituximab più lenalidomide	27 (21)
PI3K-inibitore	29 (23)
Progressione della malattia entro 24 mesi dalla prima terapia sistemica	67 (52)
Refrattaria a:	
≥ 2 linee consecutive di precedente terapia anti-linfoma	70 (55)
Ultima linea di terapia antineoplastica sistemica	88 (69)
Precedente terapia con anticorpo monoclonale anti-CD20	101 (79)
Sia a terapia con anticorpo monoclonale anti-CD20 sia a terapia con alchilanti	90 (70)

L'efficacia è stata stabilita sulla base del tasso di risposta globale (ORR) determinato dai criteri di Lugano (2014), come valutato dal Comitato di revisione indipendente (*Independent Review committee*, IRC). Il follow-up mediano per la DOR è stato di 16 mesi. I risultati di efficacia sono riepilogati nella Tabella 11.

Tabella 11 Risultati di efficacia in pazienti con FL nello studio GCT3013-01

Obiettivo (<i>Endpoint</i>)^a Valutazione dell'IRC	Epcoritamab (N = 128)
ORR ^b , n (%)	106 (83)
(IC al 95%)	(75,1; 88,9)
CR ^b , n (%)	81 (63)
(IC al 95%)	(54,3; 71,6)
PR ^b , (n, %)	25 (20)
(IC al 95%)	(13,1; 27,5)
DOR ^b	
Mediana (IC al 95%), mesi	21,4 (13,7; NR)
DOCR ^b	
Mediana (IC al 95%), mesi	NR (21,4; NR)
Stima a 12 mesi, % (IC al 95%)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, mediana (intervallo), mesi	1,4 (1; 3)
IC = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; DOR = durata della risposta; DOCR = durata della risposta completa; IRC = comitato di revisione indipendente; ORR = tasso di risposta globale; PFS = sopravvivenza libera da progressione; TTR = tempo alla risposta ^a Determinato sulla base dei criteri di Lugano (2014), come da valutazione del comitato di revisione indipendente (IRC) ^b Sono stati inclusi pazienti con PD iniziale secondo Lugano o IR secondo LYRIC che successivamente hanno ottenuto la PR/CR.	

Il tempo mediano alla CR è stato di 1,5 mesi (intervallo: da 1,2 a 11,1 mesi).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con epcoritamab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dei tumori maligni delle cellule B mature descritta nella decisione del piano d'indagine pediatrica (*Paediatric investigation plan*, PIP), nell'indicazione autorizzata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione sottocutanea di epcoritamab, la farmacocinetica di popolazione è stata descritta da un modello a due compartimenti con assorbimento sottocutaneo di primo ordine ed eliminazione del farmaco target-mediata. Per epcoritamab, la variabilità farmacocinetica da moderata a elevata è stata osservata e caratterizzata da variabilità interindividuale (IIV) compresa tra 25,7% e 137,5% del coefficiente di variazione (CV) per i parametri farmacocinetici di epcoritamab.

Nei pazienti affetti da LBCL nello studio GCT3013-01, utilizzando modelli farmacocinetici di popolazione, sulla base della stima di esposizioni individuali, a seguito della dose sottocutanea di 48 mg di epcoritamab secondo lo schema posologico raccomandato con dose incrementale in 2 fasi, alla fine dello schema posologico settimanale, la media geometrica (% CV) della C_{max} di epcoritamab è 10,8 mcg/mL (41,7%) e la AUC_{0-7d} è 68,9 giorno*mcg/mL (45,1%). La C_{trough} alla 12^a Settimana è 8,4 (53,3%) mcg/mL. La media geometrica (% CV) della C_{max} di epcoritamab, alla fine dello schema q2w, è 7,52 mcg/mL (41,1%) e la AUC_{0-14d} è 82,6 giorno*mcg/mL (49,3%). La C_{trough} per lo schema q2W è 4,1 (73,9%) mcg/mL. La media geometrica (% CV) della C_{max} di epcoritamab, allo stato stazionario durante lo schema q4w, è 4,76 mcg/mL (51,6%) e la AUC_{0-28d} è 74,3 giorno*mcg/mL (69,5%). La C_{trough} per lo schema q4W è 1,2 (130%) mcg/mL.

I parametri dell'esposizione a epcoritamab nei pazienti affetti da FL sono risultati coerenti con quelli osservati nei pazienti affetti da LBCL. L'esposizione a epcoritamab è stata simile tra i soggetti con FL trattati secondo lo schema posologico con dose incrementale in 3 fasi e quelli trattati secondo lo schema posologico con dose incrementale a 2 fasi, eccetto per concentrazioni di valle transitoriamente più basse, come previsto, al Ciclo 1 15° Giorno dopo la seconda dose intermedia (3 mg) secondo lo schema posologico con dose incrementale in 3 fasi, rispetto alla prima dose completa di 48 mg secondo lo schema con dose incrementale in 2 fasi.

Assorbimento

Nei pazienti con LBCL che hanno ricevuto la dose completa di 48 mg, il picco delle concentrazioni si è verificato attorno ai 3-4 giorni (T_{max}).

Distribuzione

Sulla base del modello di PK della popolazione, la media geometrica (% CV) del volume centrale di distribuzione è 8,27 L (27,5%) e, allo stato stazionario, il volume di distribuzione apparente è 25,6 L (81,8%).

Biotrasformazione

La via metabolica di epcoritamab non è stata studiata direttamente. Come altre terapie proteiche, si prevede che epcoritamab venga degradato in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso vie cataboliche.

Eliminazione

Si prevede che epcoritamab subisca una *clearance* mediata dalla saturazione dell'obiettivo (*target*) . La media geometrica (% CV) della *clearance* (L/die) è 0,441 (27,8%). L'emivita di epcoritamab dipende dalla concentrazione. Dal modello di PK di popolazione della dose completa di epcoritamab (48 mg) e sulla base della frequenza di somministrazione, l'emivita media geometrica derivata variava da 22 a 25 giorni.

Popolazioni speciali

Non sono stati osservati effetti clinicamente importanti sulla farmacocinetica di epcoritamab (AUC del Ciclo 1 entro 36% circa) sulla base di età (da 20 a 89 anni), sesso o etnia (bianchi, asiatici e altri), compromissione renale da lieve a moderata (CLcr da ≥ 30 mL/min a < 90 mL/min), e compromissione epatica lieve (bilirubina totale $\leq$ ULN e AST $>$ ULN, o bilirubina totale da 1 a 1,5 volte l'ULN e qualsiasi AST) e dopo aver tenuto conto delle differenze di peso corporeo. Non sono stati studiati pazienti con malattia renale da severa a terminale (CLcr < 30 mL/min) o severa compromissione epatica (bilirubina totale > 3 volte l'ULN e qualsiasi AST). Sono disponibili dati molto limitati sulla compromissione epatica moderata (bilirubina totale da $> 1,5$ a 3 volte l'ULN e qualsiasi AST, N = 1). Pertanto, in tali popolazioni, la farmacocinetica di epcoritamab non è nota.

Come altre proteine terapeutiche, il peso corporeo (da 39 a 172 kg) ha un effetto statisticamente significativo sulla farmacocinetica di epcoritamab. Considerando le esposizioni in pazienti con peso corporeo basso (ad es. 46 kg) o elevato (ad es. 105 kg), e nelle varie categorie di peso corporeo (< 65 kg, 65 - < 85 , ≥ 85), sulla base dell'analisi esposizione-risposta e dei dati clinici, l'effetto sulle esposizioni non è clinicamente rilevante.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici, la farmacocinetica di epcoritamab non è stata stabilita.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Farmacologia e/o tossicologia animale

Negli animali, non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva o dello sviluppo con epcoritamab. Nelle scimmie cinomolghie (*cynomolgus*) sono stati osservati effetti generalmente coerenti con il meccanismo d'azione farmacologico di epcoritamab. Questi risultati includevano segni clinici avversi correlati alla dose (tra cui vomito, attività diminuita e mortalità a dosi elevate) e rilascio di citochine, alterazioni ematologiche reversibili, deplezione reversibile delle cellule B nel sangue periferico e diminuzione reversibile della cellularità linfoide nei tessuti linfoidi secondari.

Mutagenicità

Non sono stati condotti studi sulla mutagenicità con epcoritamab.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità con epcoritamab.

Compromissione della fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità degli animali con epcoritamab, tuttavia, in uno studio di tossicità generale per via endovenosa della durata di 5 settimane, epcoritamab non ha causato alterazioni tossicologiche negli organi riproduttivi di scimmie cinomolghie (*cynomolgus*) di sesso maschile o femminile a dosi fino a 1 mg/kg/settimana. Le esposizioni AUC (media temporale su 7 giorni) alla dose elevata nelle scimmie cinomolghie (*cynomolgus*) erano simili a quelle nei pazienti (AUC_{0-7d}) che ricevevano la dose raccomandata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato triidrato
Acido acetico
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali e/o diluenti ad eccezione di quelli elencati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

2 anni

Epcoritamab preparato

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 2-8 °C, e fino a 12 ore a temperatura ambiente (20-25 °C).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la preparazione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

Ridurre al minimo l'esposizione alla luce solare. Lasciare che la soluzione di epcoritamab raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione. Smaltire la soluzione di epcoritamab inutilizzata una volta superato il tempo di conservazione consentito.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (da 2 °C a 8 °C),
Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I con tappo in gomma bromobutilica rivestito di fluoropolimero nel punto di contatto e sigillo in alluminio con capsula di chiusura rimovibile in plastica arancione, contenente 48 mg per 0,8 mL di soluzione iniettabile.

Ogni confezione contiene un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Epcoritamab deve essere preparato e somministrato da un operatore sanitario come iniezione sottocutanea.

Ogni flaconcino di epcoritamab è esclusivamente monouso.

Ogni flaconcino contiene un'eccedenza che consente di prelevare la quantità nominale indicata.

La somministrazione di epcoritamab avviene nel corso di cicli di 28 giorni, seguendo lo schema posologico descritto al paragrafo 4.2.

Epcoritamab deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particolato e alterazione del colore. La soluzione iniettabile deve essere una soluzione da incolore a leggermente gialla. Non usare se la soluzione presenta alterazioni del colore o è torbida o se sono presenti particelle estranee.

Istruzioni per la preparazione della dose completa da 48 mg - Nessuna diluizione necessaria

Il flaconcino di Tepkinly 48 mg è fornito come soluzione pronta all'uso che non necessita di diluizione prima della somministrazione.

Epcoritamab deve essere preparato utilizzando una tecnica asettica. La filtrazione della soluzione non è necessaria.

1)	Preparare il flaconcino di epcoritamab a) Prelevare dal frigorifero un flaconcino da 48 mg di epcoritamab con la capsula di chiusura arancione . b) Lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente per non più di 1 ora. c) Agitare delicatamente il flaconcino di epcoritamab. NON vorticare o agitare vigorosamente il flaconcino.
2)	Prelevare la dose Prelevare 0,8 mL di epcoritamab e trasferirli in una siringa.
3)	Etichettare la siringa Etichettare la siringa con nome del prodotto, dosaggio (48 mg), data e ora del giorno. Per la conservazione di epcoritamab preparato, vedere paragrafo 6.3.
4)	Smaltire il flaconcino e qualsiasi parte inutilizzata di epcoritamab in conformità alla normativa locale vigente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1759/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 settembre 2023

Data del rinnovo più recente: 17 Luglio 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-
AUTORIZZATIVE PER L’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Rentschler Biopharma Inc.
27 Maple Street
Milford, MA 01757
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Le misure aggiuntive di minimizzazione del rischio per ridurre il più possibile gli importanti rischi identificati di CRS e ICANS consistono in una Scheda per il Paziente destinata ai pazienti trattati con epcoritamab.

Prima del lancio di epcoritamab in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato della Scheda per il Paziente, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà garantire che in ciascuno Stato membro in cui è commercializzato epcoritamab gli operatori sanitari che prescriveranno epcoritamab e i pazienti trattati con epcoritamab abbiano accesso/ricevano la Scheda per il Paziente che informerà e spiegherà ai pazienti i rischi di CRS e ICANS.

La Scheda per il Paziente conterrà i seguenti messaggi chiave:

- Fornire informazioni sui segni/sintomi di CRS e ICANS
- Allertare i pazienti di contattare prontamente i propri operatori sanitari/il pronto soccorso se osservano uno qualsiasi dei segni o sintomi di CRS e ICANS
- Un messaggio di avvertimento per gli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza, circa il fatto che il paziente sta usando epcoritamab.
- Recapiti del medico prescrittore di epcoritamab

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
PAES: Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto dello studio clinico (CSR) aggiornato nella parte di incremento dello studio GCT3013-01.	22 Dic 2023

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Per confermare la sicurezza e l'efficacia di epcoritamab nel trattamento del DLBCL R/R dopo due o più linee di terapia sistemica, deve essere presentato il rapporto dello studio clinico (CSR) primario e finale dello studio GCT3013-05. - Analisi primaria del CSR (inclusa l'analisi di OS finale) – scadenza: Q2/2026 - CSR finale - scadenza: Q1/2029	Q2/2026 Q1/2029
Per confermare la sicurezza e l'efficacia di epcoritamab nel trattamento del DLBCL recidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto dello studio clinico (CSR) finale per la coorte principale aNHL dello studio GCT3013-01.	Q3/2026
Per confermare la sicurezza e l'efficacia di epcoritamab nel trattamento del LF R/R dopo due o più linee di terapia sistemica, devono essere depositate la coorte principale di espansione iNHL dello studio GCT3013-01 e la coorte di FL di ottimizzazione dello studio GCT3013-01 - CSR finale della coorte principale di espansione iNHL - scadenza: Q2/2028 - CSR finale della coorte di FL di ottimizzazione - scadenza: Q3/2029	Q2/2028 Q3/2029
Per confermare il beneficio di epcoritamab nell'FL R/R, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sta conducendo uno studio di fase 3 (studio M20-638), per valutare la sicurezza e l'efficacia di epcoritamab in associazione con R2, rispetto a R2 da solo, in soggetti con FL R/R dopo almeno un precedente regime chemioimmunoterapico contenente un anti-CD20. Il rapporto dello studio clinico (CSR) finale sarà depositato. CSR finale – scadenza: Q4 2030.	Q4/2030

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tepkinly 4 mg/0,8 mL soluzione iniettabile
epcoritamab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 4 mg di epcoritamab in 0,8 mL, a una concentrazione di 5 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio acetato triidrato, acido acetico, sorbitolo (E420), polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
4 mg/0,8 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Esclusivamente monouso.

Diluire prima dell'uso sottocutaneo per le dosi da 0,16 mg e 0,8 mg. Non è necessaria alcuna diluizione per la dose da 3 mg.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Aprire qui

Per ulteriori informazioni su Tepkinly, visitare www.tepkinly.eu o scansionare questo codice.
Codice QR da includere

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1759/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Tepkinly 4 mg/0,8 mL iniettabile
epcoritamab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,8 mL

6. ALTRO

AbbVie (logo)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tepkinly 48 mg soluzione iniettabile
epcoritamab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 48 mg di epcoritamab in 0,8 mL, a una concentrazione di 60 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio acetato triidrato, acido acetico, sorbitolo (E420), polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

[Aprire qui](#)

Per ulteriori informazioni su Tepkinly, visitare www.tepkinly.eu o scansionare questo codice.

Codice QR da includere

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1759/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Tepkinly 48 mg iniettabile
epcoritamab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,8 mL

6. ALTRO

AbbVie (logo)

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Tepkinly 4 mg/0,8 mL soluzione iniettabile epcoritamab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le darà una Scheda per il Paziente. La legga attentamente e segua le istruzioni in essa contenute. Tenga sempre con sé la Scheda per il Paziente.
- Mostri sempre la Scheda per il Paziente al medico o all'infermiere quando li vede o quando si reca in ospedale.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tepkinly e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Tepkinly
3. Come viene somministrato Tepkinly
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tepkinly
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tepkinly e a cosa serve

Cosa è Tepkinly

Tepkinly è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo epcoritamab. Tepkinly è usato da solo (monoterapia) per il trattamento di pazienti adulti affetti da un cancro del sangue chiamato linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) o linfoma follicolare (FL) laddove la malattia sia ricomparsa o non abbia risposto al precedente trattamento e dopo almeno due terapie precedenti.

Come funziona Tepkinly

Epcoritamab è specificamente progettato per aiutare il sistema immunitario umano ad attaccare le cellule del cancro (linfoma). Epcoritamab agisce attaccandosi alle cellule immunitarie e alle cellule cancerose del corpo, riunendole, in modo che il sistema immunitario possa distruggere le cellule cancerose.

2. Cosa deve sapere prima di usare Tepkinly

Non usi Tepkinly

Se è allergico a epcoritamab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha dubbi, si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Tepkinly.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Tepkinly se

- soffre o ha sofferto in passato di problemi al sistema nervoso, come crisi convulsive
- ha un'infezione
- deve essere vaccinato o sa che potrebbe avere bisogno di essere vaccinato in un prossimo futuro.

Se una delle condizioni precedenti si applica al suo caso (o non è sicuro), si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Tepkinly.

Informi immediatamente il medico se manifesta i sintomi di uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati di seguito, durante o dopo il trattamento con Tepkinly. Potrebbe essere necessario un ulteriore trattamento medico.

- **Sindrome da rilascio di citochine** - una condizione rischiosa per la vita che causa febbre, vomito, respirazione difficoltosa/fiato corto, brividi, battito cardiaco accelerato, mal di testa e capogiro o leggera confusione mentale ed è associata a medicinali che stimolano le cellule T.
 - Prima di ogni iniezione sottocutanea, potrebbero somministrarle medicinali che aiutano a ridurre i possibili effetti della sindrome da rilascio di citochine.
- **ICANS (sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie)** - i sintomi possono includere problemi con l'uso del linguaggio (compreso parlare, capire, scrivere e leggere) sonnolenza, confusione/disorientamento, debolezza muscolare, crisi convulsive, gonfiore di una parte del cervello e perdita di memoria.
- **Infezioni** - potrebbe manifestare segni di infezione, ad esempio, febbre a 38 °C o più alta, brividi, tosse o dolore al momento di urinare, che possono variare a seconda del punto del corpo in cui si trova l'infezione
- **Sindrome da lisi tumorale** - durante il trattamento, in alcune persone possono manifestarsi nel sangue livelli insoliti di alcuni sali, causati dal rapido disfacimento delle cellule cancerose. Questa si chiama sindrome da lisi tumorale (TLS).
 - Il medico o l'infermiere eseguirà analisi del sangue per controllare questa condizione. Prima di ogni iniezione sottocutanea, lei deve essere ben idratato e può ricevere altri medicinali che aiutano ad abbassare gli elevati livelli di acido urico e a ridurre i possibili effetti della sindrome da lisi tumorale.
- **Tumour flare** - quando il cancro viene distrutto, esso potrebbe reagire e dare l'idea di un peggioramento – questo è chiamato “reazione tumour flare”.

Bambini e adolescenti

Tepkinly non è consigliato nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni, poiché non ci sono informazioni sull'uso in questa fascia di età.

Altri medicinali e Tepkinly

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o usando, ha recentemente assunto o usato, o potrebbe assumere o usare qualsiasi altro medicinale. Ciò include medicinali ottenuti senza prescrizione medica e medicinali a base di erbe.

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Non usi Tepkinly durante la gravidanza, poiché potrebbe avere effetti sul nascituro. Prima di iniziare il trattamento, il medico può chiederle di sottoporsi a un test di gravidanza.

Contracezione

Le donne in età fertile devono utilizzare efficaci misure contraccettive per evitare una gravidanza durante l'assunzione di Tepkinly e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di Tepkinly. Se durante questo periodo si accorgesse di essere in stato di gravidanza, informi immediatamente il medico.

Parli con il medico o l'infermiere delle misure contraccettive adatte.

Allattamento

Non deve allattare al seno durante il trattamento con Tepkinly e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose. Non è noto se Tepkinly passi nel latte materno e se possa avere effetti sul bambino.

Fertilità

L'effetto di Tepkinly sulla fertilità maschile e femminile non è noto.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

A causa dei possibili sintomi dell'ICANS, deve prestare attenzione mentre guida, va in bicicletta o utilizza macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi. Se attualmente presenta tali sintomi, eviti queste attività e contatti il medico, l'infermiere o il farmacista. Vedere paragrafo 4 per maggiori informazioni sugli effetti indesiderati.

Tepkinly contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

Tepkinly contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 21,9 mg di sorbitolo per flaconcino, equivalente a 27,33 mg/mL.

Tepkinly contiene polisorbato

Questo medicinale contiene 0,42 mg di polisorbato 80 per flaconcino, equivalenti a 0,4 mg/mL. Il polisorbato 80 può causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come viene somministrato Tepkinly

Un medico esperto nel trattamento del cancro si prenderà cura della sua terapia. Segua il programma di trattamento che le è stato spiegato dal medico.

Tepkinly le verrà somministrato da un medico o da un infermiere attraverso una iniezione sottocutanea.

Tepkinly le verrà somministrato in cicli di 28 giorni, secondo il programma di dosaggio che le è stato prescritto dal medico.

Le verrà somministrato Tepkinly secondo il seguente programma

Ciclo	Schema posologico
Cicli da 1 a 3	Ogni settimana
Cicli da 4 a 9	Ogni due settimane
Cicli 10 e successivi	Ogni quattro settimane

Prima di Tepkinly, è possibile che le vengano somministrati altri medicinali. Questo per aiutare a prevenire reazioni quali sindrome da rilascio di citochine e febbre nel Ciclo 1 (e potenzialmente nei cicli futuri).

Questi medicinali possono includere

- Corticosteroidi, come desametasone, prednisolone o equivalente
- Un antistaminico, come difenidramina
- Paracetamolo

Se ha un linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)

La prima dose completa (48 mg) di Tepkinly le verrà somministrata il 15° Giorno del Ciclo 1. Il medico terrà sotto controllo l'azione del trattamento e le chiederà di restare in ospedale per 24 ore dopo la prima dose completa (48 mg), perché durante questo periodo è maggiormente probabile che si verifichino reazioni come CRS, ICANS e febbre.

Se ha un linfoma follicolare (FL)

La prima dose completa (48 mg) di Tepkinly le verrà somministrata il 22° Giorno del Ciclo 1.

Le verrà somministrato Tepkinly finché il medico ritiene che lei stia traendo beneficio dal trattamento.

Il medico potrebbe ritardare o interrompere definitivamente il trattamento con Tepkinly se lei manifesta determinati effetti indesiderati.

Se dimentica di usare Tepkinly

Se dimentica o salta un appuntamento medico, ne fissi subito un altro. Affinché il trattamento sia pienamente efficace, è molto importante non saltare alcuna dose.

Se interrompe il trattamento con Tepkinly

Non interrompa il trattamento con Tepkinly a meno che non ne abbia discusso con il medico. Questo perché l'interruzione del trattamento potrebbe peggiorare la sua condizione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei sintomi degli effetti indesiderati gravi elencati di seguito. Potrebbe manifestare solo uno o alcuni di questi sintomi.

Sindrome da rilascio di citochine (CRS) (molto comune: può interessare più di 1 persona su 10)

I sintomi possono includere

- febbre
- vomito
- capogiro o leggera confusione mentale
- brividi
- battito cardiaco accelerato
- respirazione difficoltosa/respiro affannoso
- cefalea

Sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS) (comune: può interessare fino a 1 persona su 10)

- gli effetti sul sistema nervoso, i cui sintomi possono manifestarsi giorni o settimane dopo l'iniezione, possono essere inizialmente impercettibili. Alcuni di questi sintomi potrebbero essere segnali di una grave reazione immunitaria chiamata "sindrome da

neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie” (ICANS). I sintomi possono includere

- difficoltà a parlare o a scrivere
- sonnolenza
- confusione/disorientamento
- debolezza muscolare
- crisi convulsive
- perdita di memoria

Sindrome da lisi tumorale (TLS) (comune: può interessare fino a 1 persona su 10)

I sintomi possono includere

- febbre
- brividi
- vomito
- confusione
- respiro affannoso
- crisi convulsive
- battito cardiaco irregolare
- urine scure o torbide
- stanchezza insolita
- dolori muscolari o articolari

Altri effetti indesiderati

Informi immediatamente il medico o l’infermiere se avverte uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati di seguito o se questi peggiorano:

Molto comune: può interessare più di 1 persona su 10

- infezione virale
- polmonite (infezione polmonare)
- infezioni delle vie respiratorie superiori (infezione delle vie aeree)
- fame ridotta
- dolore a ossa, articolazioni, legamenti e muscoli
- dolore nella zona del ventre
- cefalea
- nausea
- diarrea
- eruzione cutanea
- stanchezza
- reazioni in sede di iniezione
- febbre
- gonfiore

Evidenziati negli esami del sangue

- bassi livelli di un tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni (neutropenia)
- bassi livelli di globuli rossi, che possono causare stanchezza, cute pallida e respiro affannoso (anemia)
- bassi livelli di piastrine, che possono provocare sanguinamento e lividi (trombocitopenia)
- riduzione di un tipo di globuli bianchi chiamati linfociti, che può influire sulla capacità del corpo di combattere le infezioni (linfopenia)

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

- febbre dovuta a infezione in presenza di bassi livelli di globuli bianchi (neutropenia febbrile)

- linfonodi gonfi e doloranti, dolore al torace, tosse o respirazione difficoltosa, dolore nella sede del tumore (*tumour flare*)
- infezioni micotiche (causate da un tipo di organismo chiamato fungo)
- infezioni della pelle
- reazione rischiosa per la vita, che il corpo ha a seguito di una infezione (sepsi)
- un rapido disfacimento delle cellule tumorali con conseguenti modificazioni chimiche nel sangue e danno agli organi, inclusi reni, cuore e fegato (sindrome da lisi tumorale)
- battito cardiaco irregolare
- eccesso di liquido attorno ai polmoni che può rendere difficile la respirazione (versamento pleurico)
- vomito
- sensazione di prurito (prurito)

Evidenziati negli esami del sangue

- basso livello di fosfati, potassio, magnesio o sodio, nel sangue
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue, un prodotto di degradazione del tessuto muscolare
- aumento dei livelli delle proteine del fegato nel sangue, che può evidenziare problemi al fegato

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tepkinly

Tepkinly verrà conservato dal medico, dall'infermiere o dal farmacista presso l'ospedale o la clinica. Per conservare correttamente Tepkinly

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla confezione dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare e trasportare in frigorifero (2 °-8 °C).
- Non congelare.
- Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
- Tepkinly 4 mg/0,8 mL è una soluzione che può essere diluita prima dell'uso.
 - **Diluire prima dell'uso sottocutaneo per la dose da 0,16 mg e 0,8 mg.**
 - **Non è necessaria alcuna diluizione per la dose da 3 mg.**
- Se non utilizzata immediatamente, la soluzione preparata può essere conservata fino a 24 ore a 2-8 °C, dal momento della preparazione.
- Entro queste 24 ore, la soluzione preparata può essere conservata per un massimo di 12 ore a temperatura ambiente (20 °-25 °C) dall'inizio della preparazione della dose da somministrare.
- Lasciare che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

Il medico, l'infermiere o il farmacista smaltirà qualsiasi medicinale non utilizzato in conformità alle disposizioni locali. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tepkinly

- Il principio attivo è epcoritamab. Ogni flaconcino da 0,8 mL contiene 4 mg di epcoritamab a una concentrazione di 5 mg/mL.
- Gli altri eccipienti sono sodio acetato triidrato, acido acetico, sorbitolo (E420), polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 “Tepkinly contiene sodio” e “Tepkinly contiene sorbitolo”).

Descrizione dell’aspetto di Tepkinly e contenuto della confezione

Tepkinly è una soluzione iniettabile. È una soluzione da incolore a leggermente giallastra fornita in un flaconcino di vetro.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

Österreich

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

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

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

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

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Le ultime versioni approvate del foglio illustrativo e della scheda per il paziente di questo medicinale sono disponibili scansionando con uno smartphone/dispositivo il codice QR riportato in questo foglio illustrativo e sulla scatola esterna. Le stesse informazioni sono disponibili anche al seguente URL: www.tepkinly.eu

Codice QR da includere

Per ascoltare o richiedere una copia di questo foglio in <braille>, <caratteri grandi> o <audio>, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Epcoritamab viene preparato e somministrato sotto forma di iniezione sottocutanea.
Ogni flaconcino di epcoritamab è esclusivamente monouso.

Ogni flaconcino contiene un'eccedenza che consente di prelevare la quantità nominale indicata.

Epcoritamab deve essere diluito e somministrato da un professionista sanitario mediante tecnica asettica.

La filtrazione della soluzione diluita non è necessaria.

Epcoritamab deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particolato e alterazione del colore. La soluzione iniettabile deve essere una soluzione da incolore a leggermente gialla. Non usare se la soluzione presenta alterazioni del colore o è torbida o se sono presenti particelle estranee.

Istruzioni per la preparazione della dose iniziale da 0,16 mg - 2 diluizioni necessarie

Utilizzare una siringa, un flaconcino e un ago di dimensioni adeguate per ogni fase di trasferimento.

- 1) Preparare il flaconcino di Tepkinly
 - a) Prelevare dal frigorifero un flaconcino da 4 mg/0,8 mL di Tepkinly con la capsula di chiusura **azzurra**.
 - b) Lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente per non più di 1 ora.
 - c) Agitare delicatamente il flaconcino di Tepkinly.

NON vorticare o agitare vigorosamente il flaconcino.
- 2) Eseguire la prima diluizione
 - a) Etichettare un flaconcino vuoto di dimensioni adeguate come “**diluizione A**”.
 - b) Trasferire **0,8 mL di Tepkinly** nel flaconcino **diluizione A**.
 - c) Trasferire **4,2 mL di soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)** nel flaconcino **diluizione A**. La soluzione diluita iniziale contiene 0,8 mg/mL di epcoritamab.
 - d) Agitare delicatamente il flaconcino **diluizione A** per 30-45 secondi.
- 3) Eseguire la seconda diluizione
 - a) Etichettare un flaconcino vuoto di dimensioni adeguate come “**diluizione B**”.
 - b) Trasferire **2 mL di soluzione** dal flaconcino **diluizione A** nel flaconcino **diluizione B**. Il flaconcino **diluizione A** non è più necessario e deve essere eliminato.
 - c) Trasferire **8 mL di soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)** nel flaconcino **diluizione B** per ottenere una concentrazione finale di 0,16 mg/mL.
 - d) Agitare delicatamente il flaconcino **diluizione B** per 30-45 secondi.
- 4) Prelevare la dose
Prelevare **1 mL di epcoritamab diluito** dal flaconcino **diluizione B** con una siringa. Il flaconcino **diluizione B** non è più necessario e deve essere eliminato.
- 5) Etichettare la siringa
Etichettare la siringa con nome del medicinale, dosaggio (0,16 mg), data e ora del giorno.
- 6) Smaltire il flaconcino e qualsiasi parte inutilizzata di Tepkinly in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per la preparazione della dose intermedia da 0,8 mg – **1 diluizione necessaria**

Utilizzare una siringa, un flaconcino e un ago di dimensioni adeguate per ogni fase di trasferimento.

- 1) Preparare il flaconcino di Tepkinly
 - a) Prelevare dal frigorifero un flaconcino da 4 mg/0,8 mL di Tepkinly con la capsula di chiusura **azzurra**.
 - b) Lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente per non più di 1 ora.
 - c) Agitare delicatamente il flaconcino di Tepkinly.

NON vorticare o agitare vigorosamente il flaconcino.
- 2) Eseguire la diluizione
 - a) Etichettare un flaconcino vuoto di dimensioni adeguate come “**diluizione A**”.
 - b) Trasferire **0,8 mL di Tepkinly** nel flaconcino **diluizione A**.
 - c) Trasferire **4,2 mL di soluzione sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)** nel flaconcino **diluizione A** per ottenere una concentrazione finale di 0,8 mg/mL.
 - d) Agitare delicatamente il flaconcino **diluizione A** per 30-45 secondi.
- 3) Prelevare la dose
Prelevare **1,0 mL di epcoritamab diluito** dal flaconcino **diluizione A** con una siringa. Il flaconcino **diluizione A** non è più necessario e deve essere eliminato.
- 4) Etichettare la siringa
Etichettare la siringa con nome del medicinale, dosaggio (0,8 mg), data e ora del giorno.
- 5) Smaltire il flaconcino e qualsiasi parte inutilizzata di Tepkinly in conformità con i requisiti locali.

Istruzioni per la preparazione della seconda dose intermedia da 3 mg (**Nessuna diluizione necessaria**)

La dose di epcoritamab da 3 mg è richiesta solo per i pazienti con FL.

- 1) Preparare il flaconcino di Tepkinly
 - a) Prelevare dal frigorifero un flaconcino da 4 mg/0,8 mL di Tepkinly con la capsula di chiusura **azzurra**.
 - b) Lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente per non più di 1 ora.
 - c) Agitare delicatamente il flaconcino di Tepkinly.

NON vorticare o agitare vigorosamente il flaconcino.
- 2) Prelevare la dose
Prelevare **0,6 mL** di epcoritamab e trasferirli in una siringa.
- 3) Etichettare la siringa
Etichettare la siringa con dosaggio (3 mg), data e ora del giorno.
- 4) Smaltire il flaconcino e qualsiasi parte inutilizzata di Tepkinly in conformità alla normativa locale vigente.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Tepkinly 48 mg soluzione iniettabile epcoritamab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le darà una Scheda per il Paziente. La legga attentamente e segua le istruzioni in essa contenute. Tenga sempre con sé la Scheda per il Paziente.
- Mostri sempre la Scheda per il Paziente al medico o all'infermiere quando li vede o quando si reca in ospedale.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tepkinly e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Tepkinly
3. Come viene somministrato Tepkinly
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tepkinly
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tepkinly e a cosa serve

Cosa è Tepkinly

Tepkinly è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo epcoritamab. Tepkinly è usato da solo (monoterapia) per il trattamento di pazienti adulti affetti da un cancro del sangue chiamato linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) o linfoma follicolare (FL) laddove la malattia sia ricomparsa o non abbia risposto al precedente trattamento dopo almeno due terapie precedenti.

Come funziona Tepkinly

Epcoritamab è specificamente progettato per aiutare il sistema immunitario umano ad attaccare le cellule del cancro (linfoma). Epcoritamab agisce attaccandosi alle cellule immunitarie e alle cellule cancerose del corpo, riunendole, in modo che il sistema immunitario possa distruggere le cellule cancerose.

2. Cosa deve sapere prima di usare Tepkinly

Non usi Tepkinly

Se è allergico a epcoritamab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha dubbi si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Tepkinly.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Tepkinly se

- soffre o ha sofferto in passato di problemi al sistema nervoso, come crisi convulsive
- ha un'infezione
- deve essere vaccinato o sa che potrebbe avere bisogno di essere vaccinato in un prossimo futuro.

Se una delle condizioni precedenti si applica al suo caso (o non è sicuro), si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Tepkinly.

Informi immediatamente il medico se manifesta i sintomi di uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati di seguito, durante o dopo il trattamento con Tepkinly. Potrebbe essere necessario un ulteriore trattamento medico.

- **Sindrome da rilascio di citochine** - una condizione rischiosa per la vita che causa febbre, vomito, respirazione difficoltosa/fiato corto, brividi, battito cardiaco accelerato, mal di testa e capogiro o leggera confusione mentale ed è associata a medicinali che stimolano le cellule T.
 - Prima di ogni iniezione sottocutanea, potrebbero somministrarle medicinali che aiutano a ridurre i possibili effetti della sindrome da rilascio di citochine.
- **ICANS (sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie)** - i sintomi possono includere problemi con l'uso del linguaggio (compreso parlare, capire, scrivere e leggere), sonnolenza, confusione/disorientamento, debolezza muscolare, crisi convulsive, gonfiore di una parte del cervello e perdita di memoria.
- **Infezioni** - potrebbe manifestare segni di infezione, ad esempio febbre a 38° C o più alta, brividi, tosse o dolore al momento di urinare, che possono variare a seconda del punto del corpo in cui si trova l'infezione.
- **Sindrome da lisi tumorale** durante il trattamento - in alcune persone possono manifestarsi nel sangue livelli insoliti di alcuni sali, causati dal rapido disfacimento delle cellule cancerose. Questa si chiama sindrome da lisi tumorale (TLS).
 - Il medico o l'infermiere eseguirà analisi del sangue per controllare questa condizione. Prima di ogni iniezione sottocutanea, lei deve essere ben idratato e può ricevere altri medicinali che aiutano ad abbassare gli elevati livelli elevati di acido urico e a ridurre i possibili effetti della sindrome da lisi tumorale.
- **Tumour flare** - quando il cancro viene distrutto, esso potrebbe reagire e dare l'idea di un peggioramento – questo è chiamato “reazione tumour flare”.

Bambini e adolescenti

Tepkinly non è consigliato nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni, poiché non ci sono informazioni sull'uso in questa fascia di età.

Altri medicinali e Tepkinly

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o usando, ha recentemente assunto o usato, o potrebbe assumere o usare qualsiasi altro medicinale. Ciò include medicinali ottenuti senza prescrizione medica e medicinali a base di erbe.

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Non usi Tepkinly durante la gravidanza, poiché potrebbe avere effetti sul nascituro. Prima di iniziare il trattamento, il medico può chiederle di sottoporsi a un test di gravidanza.

Contracezione

Le donne in età fertile devono utilizzare efficaci misure contraccettive per evitare una gravidanza durante l'assunzione di Tepkinly e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di Tepkinly. Se durante questo periodo si accorgesse di essere in stato di gravidanza, informi immediatamente il suo medico.

Parli con il medico o l'infermiere delle misure contraccettive adatte.

Allattamento

Non deve allattare al seno durante il trattamento con Tepkinly e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose. Non è noto se Tepkinly passi nel latte materno e se possa avere effetti sul bambino.

Fertilità

L'effetto di Tepkinly sulla fertilità maschile e femminile non è noto.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

A causa dei possibili sintomi dell'ICANS, deve prestare attenzione mentre guida, va in bicicletta o utilizza macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi. Se attualmente presenta tali sintomi, eviti queste attività e contatti il medico, l'infermiere o il farmacista. Vedere paragrafo 4 per maggiori informazioni sugli effetti indesiderati.

Tepkinly contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Tepkinly contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 21,9 mg di sorbitolo per flaconcino, equivalente a 27,33 mg/mL.

Tepkinly contiene polisorbato

Questo medicinale contiene 0,42 mg di polisorbato 80 per flaconcino, equivalenti a 0,4 mg/mL. Il polisorbato 80 può causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come viene somministrato Tepkinly

Un medico esperto nel trattamento del cancro si prenderà cura della sua terapia. Segua il programma di trattamento che le è stato spiegato dal medico.

Tepkinly le verrà somministrato da un medico o da un infermiere attraverso una iniezione sottocutanea.

Tepkinly le verrà somministrato in cicli di 28 giorni, secondo il programma di dosaggio che le è stato prescritto dal medico.

Le verrà somministrato Tepkinly secondo il seguente programma

Ciclo	Schema posologico
Cicli da 1 a 3	Ogni settimana
Cicli da 4 a 9	Ogni due settimane
Cicli 10 e successivi	Ogni quattro settimane

Prima di Tepkinly, è possibile che le vengano somministrati altri medicinali. Questo per aiutare a prevenire reazioni quali sindrome da rilascio di citochine e febbre nel Ciclo 1 (e potenzialmente nei cicli futuri).

Questi medicinali possono includere

- Corticosteroidi, come desametasone, prednisolone o equivalente
- Un antistaminico, come la difenidramina
- Paracetamolo

Se ha un linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)

La prima dose completa (48 mg) di Tepkinly le verrà somministrata il 15° Giorno del Ciclo 1. Il medico terrà sotto controllo l'azione del trattamento e le chiederà di restare in ospedale per 24 ore dopo la prima dose completa (48 mg), perché durante questo periodo è maggiormente probabile che si verifichino reazioni come CRS, ICANS e febbre.

Se ha un linfoma follicolare (FL)

La prima dose completa (48 mg) di Tepkinly le verrà somministrata il 22° Giorno del Ciclo 1.

Le verrà somministrato Tepkinly finché il medico ritiene che lei stia traendo beneficio dal trattamento.

Il medico potrebbe ritardare o interrompere definitivamente il trattamento con Tepkinly se lei manifesta determinati effetti indesiderati.

Se dimentica di usare Tepkinly

Se dimentica o salta un appuntamento medico, ne fissi subito un altro. Affinché il trattamento sia pienamente efficace, è molto importante non saltare alcuna dose.

Se interrompe il trattamento con Tepkinly

Non interrompa il trattamento con Tepkinly a meno che non ne abbia discusso con il medico. Questo perché l'interruzione del trattamento potrebbe peggiorare la sua condizione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei sintomi degli effetti indesiderati gravi elencati di seguito. Potrebbe manifestare solo uno o alcuni di questi sintomi.

Sindrome da rilascio di citochine (CRS) (molto comune: può interessare più di 1 persona su 10)

I sintomi possono includere

- febbre
- vomito
- capogiro o leggera confusione mentale
- brividi
- battito cardiaco accelerato
- respirazione difficoltosa/respiro affannoso
- cefalea

Sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS) (comune: può interessare fino a 1 persona su 10)

- gli effetti sul sistema nervoso, i cui sintomi possono manifestarsi giorni o settimane dopo l'iniezione, possono essere inizialmente impercettibili. Alcuni di questi sintomi potrebbero essere segnali di una grave reazione immunitaria chiamata "sindrome da

neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie” (ICANS). I sintomi possono includere

- difficoltà a parlare o a scrivere
- sonnolenza
- confusione/disorientamento
- debolezza muscolare
- crisi convulsive
- perdita di memoria

Sindrome da lisi tumorale (TLS) (Comune: può interessare fino a 1 persona su 10)

I sintomi possono includere

- febbre
- brividi
- vomito
- confusione
- respiro affannoso
- crisi convulsive
- battito cardiaco irregolare
- urine scure o torbide
- stanchezza insolita
- dolori muscolari o articolari

Altri effetti indesiderati

Informi immediatamente il medico o l’infermiere se avverte uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati di seguito o se questi peggiorano:

Molto comune: può interessare più di 1 persona su 10

- infezione virale
- polmonite (infezione polmonare)
- infezioni delle vie respiratorie superiori (infezione delle vie aeree)
- fame ridotta
- dolore a ossa, articolazioni, legamenti e muscoli
- dolore nella zona del ventre
- cefalea
- nausea
- diarrea
- eruzione cutanea
- stanchezza
- reazioni in sede di iniezione
- febbre
- gonfiore

Evidenziati negli esami del sangue

- bassi livelli di un tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni (neutropenia)
- bassi livelli di globuli rossi, che possono causare stanchezza, cute pallida e respiro affannoso (anemia)
- bassi livelli di piastrine, che possono provocare sanguinamento e lividi (trombocitopenia)
- riduzione di un tipo di globuli bianchi chiamati linfociti, che può influire sulla capacità del corpo di combattere le infezioni (linfopenia)

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

- febbre dovuta a infezione in presenza di bassi livelli di globuli bianchi (neutropenia febbrile)

- linfonodi gonfi e doloranti, dolore al torace, tosse o respirazione difficoltosa, dolore nella sede del tumore (*tumour flare*)
- infezioni micotiche (causate da un tipo di organismo chiamato fungo)
- infezioni della pelle
- reazione rischiosa per la vita, che il corpo ha a seguito di un'infezione (sepsi)
- un rapido disfacimento delle cellule tumorali con conseguenti modificazioni chimiche nel sangue e danno agli organi, inclusi reni, cuore e fegato (sindrome da lisi tumorale)
- battito cardiaco irregolare
- eccesso di liquido attorno ai polmoni che può rendere difficile la respirazione (versamento pleurico)
- vomito
- sensazione di prurito (prurito)

Evidenziati negli esami del sangue

- basso livello di fosfati, potassio, magnesio o sodio, nel sangue
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue, un prodotto di degradazione del tessuto muscolare
- aumento dei livelli delle proteine del fegato nel sangue, che può evidenziare problemi al fegato

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tepkinly

Tepkinly verrà conservato dal medico, dall'infermiere o dal farmacista presso l'ospedale o la clinica. Per conservare correttamente Tepkinly

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla confezione dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare e trasportare in frigorifero (2°-8 °C).
- Non congelare.
- Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
- Se non utilizzata immediatamente, la soluzione preparata può essere conservata fino a 24 ore a 2-8 °C dal momento della preparazione.
- Entro queste 24 ore, la soluzione preparata può essere conservata per un massimo di 12 ore a temperatura ambiente (20°-25° C) dall'inizio della preparazione della dose da somministrare.
- Lasciare che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

Il medico, l'infermiere o il farmacista smaltirà qualsiasi medicinale non utilizzato in conformità alle disposizioni locali. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tepkinly

- Il principio attivo è epcoritamab. Ogni flaconcino da 0,8 mL contiene 48 mg di epcoritamab a una concentrazione di 60 mg/mL.

- Gli altri eccipienti sono sodio acetato triidrato, acido acetico, sorbitolo (E420), polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 "Tepkinly contiene sodio" e "Tepkinly contiene sorbitolo").

Descrizione dell'aspetto di Tepkinly e contenuto della confezione

Tepkinly è una soluzione iniettabile. È una soluzione da incolore a leggermente giallastra fornita in un flaconcino di vetro.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Le ultime versioni approvate del foglio illustrativo e della scheda per il paziente di questo medicinale sono disponibili scansando con uno smartphone/dispositivo il codice QR riportato in questo foglio illustrativo e sulla scatola esterna. Le stesse informazioni sono disponibili anche al seguente URL: www.tepkinly.eu

Codice QR da includere

Per ascoltare o richiedere una copia di questo foglio in <braille>, <caratteri grandi> o <audio>, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Epcoritamab viene preparato e somministrato sotto forma di iniezione sottocutanea.
Ogni flaconcino di epcoritamab è esclusivamente monouso.

Ogni flaconcino contiene un'eccedenza che consente di prelevare la quantità nominale indicata.

Epcoritamab deve essere preparato e somministrato da un operatore sanitario mediante tecnica asettica
- **Non è necessaria la diluizione.**

Il flaconcino di Tepkinly 48 mg è fornito come soluzione pronta per l'uso che non necessita di diluizione prima della somministrazione. La filtrazione della soluzione non è necessaria.

Epcoritamab deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particolato e alterazione del colore. La soluzione iniettabile deve essere una soluzione da incolore a leggermente gialla. Non usare se la soluzione presenta alterazioni del colore o è torbida o se sono presenti particelle estranee.

1)	Preparare il flaconcino di Tepkinly a) Recuperare dal frigorifero un flaconcino da 48 mg di Tepkinly con la capsula di chiusura arancione . b) Lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente per non più di 1 ora. c) Agitare delicatamente il flaconcino di Tepkinly. NON vorticare o agitare vigorosamente il flaconcino.
2)	Prelevare la dose Prelevare 0,8 mL di Tepkinly e trasferirli in una siringa.
3)	Etichettare la siringa Etichettare la siringa con nome del medicinale, dosaggio (48 mg), data e ora del giorno.
4)	Smaltire il flaconcino e qualsiasi parte inutilizzata di Tepkinly in conformità con i requisiti locali.

Conservazione di Tepkinly preparato

- Utilizzare immediatamente o conservare la soluzione di Tepkinly in frigorifero e proteggere dalla luce fino a 24 ore da 2 °C a 8 °C dal momento della preparazione.
- Entro queste 24 ore, la soluzione di Tepkinly può essere conservata per un massimo di 12 ore a temperatura ambiente dall'inizio della preparazione della dose alla somministrazione.
- Ridurre al minimo l'esposizione alla luce solare.
- Lasciare che la soluzione di Tepkinly raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione.
- Smaltire la soluzione di Tepkinly inutilizzata oltre il tempo di conservazione consentito.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

