

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het melden van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tepkinly 4 mg/0,8 ml concentraat voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van 0,8 ml bevat 4 mg epcoritamab in een concentratie van 5 mg/ml.

Elke injectieflacon bevat een overmaat volume om het optrekken van de op het etiket vermelde hoeveelheid mogelijk te maken.

Epcoritamab is een gehumaniseerd immunoglobuline G1 (IgG1)-bispecifiek antilichaam tegen de antigenen CD3 en CD20 dat is geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (*Chinese Hamster Ovary Cells*, CHO-cellen) door middel van recombinant-DNA-technologie.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke injectieflacon met Tepkinly bevat 21,9 mg sorbitol. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor injectie (steriel concentraat)

Kleurloze tot lichtgele oplossing, pH 5,5 en osmolaliteit van ongeveer 211 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tepkinly is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) na twee of meer systemische therapielijnen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Tepkinly mag alleen worden toegediend onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van maligne aandoeningen. Vóór toediening van epcoritamab in cyclus 1 moet er ten minste 1 dosis tocilizumab beschikbaar zijn voor gebruik in het geval van cytokine-‘release’-syndroom (CRS). Binnen 8 uur na het gebruik van de vorige dosis tocilizumab moet toegang tot een extra dosis tocilizumab beschikbaar zijn.

Dosering

Aanbevolen premedicatie en doseringsschema

Tepkinly moet worden toegediend volgens het onderstaande doseringsschema in cycli van 28 dagen zoals beschreven in tabel 1.

Tabel 1 Doseringsschema

Doseringsschema	Behandelcyclus	Dagen	Dosis epcoritamab (mg) ^a
Wekelijks	Cyclus 1	1	0,16 mg (Opbouwdosis 1)
		8	0,8 mg (Opbouwdosis 2)
		15	48 mg (Eerste volledige dosis)
		22	48 mg
Wekelijks	Cyclus 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Elke twee weken	Cyclus 4-9	1, 15	48 mg
Elke vier weken	Cyclus 10 +	1	48 mg

^a0,16 mg is een 'priming' dosis, 0,8 mg is een tussendosis en 48 mg is een volledige dosis.

Tepkinly moet worden toegediend tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Tabel 2 bevat een overzicht van aanbevolen premedicatie voor het cytokine-‘release’-syndroom (CRS).

Tabel 2 Premedicatie epcoritamab

Cyclus	Patiënt bij wie premedicatie nodig is	Premedicatie	Toediening
Cyclus 1	Alle patiënten	Prednisolon (100 mg oraal of intraveneus) of dexamethason (15 mg oraal of intraveneus) of equivalent	<ul style="list-style-type: none"> • 30-120 minuten voorafgaand aan elke wekelijkse toediening van epcoritamab • En gedurende drie opeenvolgende dagen na elke wekelijkse toediening van epcoritamab in cyclus 1
		<ul style="list-style-type: none"> • Difenhydramine (50 mg oraal of intraveneus) of equivalent • Paracetamol (650 tot 1.000 mg oraal) 	<ul style="list-style-type: none"> • 30-120 minuten voorafgaand aan elke wekelijkse toediening van epcoritamab
Cyclus 2 en volgende	Patiënten die CRS van graad 2 of 3 ^a kregen bij een eerdere dosis	Prednisolon (100 mg oraal of intraveneus) of dexamethason (15 mg oraal of intraveneus) of equivalent	<ul style="list-style-type: none"> • 30-120 minuten voorafgaand aan de volgende toediening van epcoritamab na een CRS-voerval van graad 2 of 3^a • En gedurende drie opeenvolgende dagen na de volgende toediening van epcoritamab tot epcoritamab wordt gegeven zonder daaropvolgend CRS van graad 2 of hoger

^aDe behandeling met epcoritamab wordt definitief gestaakt nadat patiënten een CRS-voerval van graad 4 doormaken.

Profylaxe tegen *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (PCP) en herpesvirusinfecties wordt sterk aanbevolen, met name bij gelijktijdig gebruik van steroiden.

Tepkinly moet worden toegediend aan voldoende gehydrateerde patiënten. Voor patiënten met een verhoogd risico op klinisch tumorlysisyndroom (TLS) wordt vochttoediening en profylactische behandeling met een urinezuurverlagend middel aanbevolen.

Patiënten moeten na toediening van epcoritamab worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van CRS en/of immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS). Patiënten moeten gedurende 24 uur na toediening van de cyclus 1 dag 15 dosis van 48 mg in het ziekenhuis worden opgenomen om te controleren op tekenen en symptomen van CRS en/of ICANS. Patiënten moeten worden voorgelicht over de tekenen en symptomen van CRS en ICANS en benadruk dat zij onmiddellijk medische hulp moeten inroepen als er op enig moment tekenen of symptomen optreden (zie rubriek 4.4).

Dosiswijzigingen en behandeling van bijwerkingen

Cytokine-‘release’-syndroom (CRS)

Patiënten die worden behandeld met epcoritamab kunnen CRS ontwikkelen.

Evalueer en behandel andere oorzaken van koorts, hypoxie en hypotensie. Behandel vermoede CRS volgens de aanbevelingen in tabel 3. Patiënten bij wie CRS optreedt, moeten vaker worden gemonitord tijdens de volgende geplande toediening van epcoritamab.

Tabel 3 Leidraad voor gradering en behandeling van CRS

Graad^a	Aanbevolen therapie	Wijziging dosis epcoritamab
Graad 1 <ul style="list-style-type: none"> • Koorts (temperatuur ≥ 38 °C) 	Bied ondersteunende zorg, zoals antipyretica en intraveneuze vochttoediening Dexamethason ^b kan worden geïnitieerd. In geval van een hoge leeftijd, hoge tumorlast, circulerende tumorcellen, koorts die niet reageert op antipyretica <ul style="list-style-type: none"> • Overweeg anti-cytokinentherapie, tocilizumab^d Voor CRS met gelijktijdig ICANS, zie tabel 4	Staak epcoritamab tot het CRS-voorval is opgelost
Graad 2 <ul style="list-style-type: none"> • Koorts (temperatuur ≥ 38 °C) en <ul style="list-style-type: none"> • Hypotensie waarvoor geen vasopressoren nodig zijn en/of <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxie waarbij low-flow zuurstof^c via een neusbril of blow-by nodig is 	Bied ondersteunende zorg, zoals antipyretica en intraveneuze vochttoediening Overweeg dexamethason ^b Anti-cytokinentherapie, tocilizumab ^d , wordt aanbevolen Indien CRS refractair is voor dexamethason en tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> • Alternatieve immunosuppressiva^g en methylprednisolon 1.000 mg/dag intraveneus moeten worden toegediend tot klinische verbetering Voor CRS met gelijktijdig ICANS, zie tabel 4	Staak epcoritamab tot het CRS-voorval is opgelost

Graad ^a	Aanbevolen therapie	Wijziging dosis epcoritamab
<p>Graad 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koorts (temperatuur ≥ 38 °C) <p>en</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotensie waarvoor een vasopressor met of zonder vasopressine nodig is <p>en/of</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxie waarbij high-flow zuurstof^f via een neusbril, gezichtsmasker, non-rebreathing zuurstofmasker of Venturi-masker nodig is 	<p>Bied ondersteunende zorg, zoals antipyretica en intraveneuze vochttoediening</p> <p>Dexamethason^c moet worden toegediend</p> <p>Anti-cytokinentherapie, tocilizumab^d, wordt aanbevolen</p> <p>Indien CRS refractair is voor dexamethason en tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alternatieve immunosuppressiva^g en methylprednisolon 1.000 mg/dag intraveneus moeten worden toegediend tot klinische verbetering <p>Voor CRS met gelijktijdig ICANS, zie tabel 4</p>	<p>Staak epcoritamab tot het CRS-voorval is opgelost</p> <p>In geval van een graad 3 CRS dat langer dan 72 uur aanhoudt, moet de behandeling met epcoritamab worden gestaakt.</p> <p>Als er meer dan 2 afzonderlijke gevallen van graad 3 CRS optreden, zelfs als elk voorval binnen 72 uur is opgelost tot graad 2, moet de behandeling met epcoritamab worden gestaakt.</p>
<p>Graad 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koorts (temperatuur ≥ 38 °C) <p>en</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotensie waarvoor ≥ 2 vasopressoren (met uitzondering van vasopressine) nodig zijn <p>en/of</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxie waarvoor positieve drukbeademing (bijv., CPAP, BiPAP, intubatie en mechanische beademing) nodig is 	<p>Bied ondersteunende zorg, zoals antipyretica en intraveneuze vochttoediening</p> <p>Dexamethason^c moet worden toegediend:</p> <p>Anti-cytokinentherapie, tocilizumab^d, wordt aanbevolen</p> <p>Indien CRS refractair is voor dexamethason en tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alternatieve immunosuppressiva^g en methylprednisolon 1.000 mg/dag intraveneus moeten worden toegediend tot klinische verbetering <p>Voor CRS met gelijktijdig ICANS, zie tabel 4</p>	<p>Staak het gebruik van epcoritamab definitief</p>
<p>^aCRS gegradeerd volgens de consensuscriteria van de ASTCT</p> <p>^bDexamethason moet worden toegediend in een dosis van 10-20 mg per dag (of equivalent)</p> <p>^cDexamethason moet elke 6 uur intraveneus worden toegediend in een dosis van 10-20 mg</p> <p>^dTocilizumab 8 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur (niet meer dan 800 mg per dosis). Herhaal tocilizumab na ten minste 8 uur indien nodig. Maximaal 2 doses per periode van 24 uur</p> <p>^eLow-flow zuurstof wordt gedefinieerd als de toediening van zuurstof met < 6 l/minuut</p> <p>^fHigh-flow zuurstof wordt gedefinieerd als de toediening van zuurstof met ≥ 6 l/minuut</p> <p>^gRiegler L et al. (2019)</p>		

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ICANS. Andere oorzaken van neurologische symptomen moeten worden uitgesloten. Als ICANS wordt vermoed, handel dan volgens de aanbevelingen in tabel 4.

Tabel 4 Leidraad voor gradering en behandeling van ICANS

Graad ^a	Aanbevolen therapie	Wijziging dosis epcoritamab
<p>Graad 1^b ICE-score^c 7-9^b of verminderd bewustzijn^b: wordt spontaan wakker</p>	<p>Behandeling met dexamethason^d</p> <p>Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) tot ICANS is opgelost</p> <p>Geen gelijktijdig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-cytokinentherapie niet aanbevolen <p>Voor ICANS met gelijktijdig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandeling met dexamethason^d • Kies andere^e immunosuppressiva dan tocilizumab, indien mogelijk 	<p>Staak epcoritamab tot het voorval is opgelost</p>
<p>Graad 2^b ICE-score^c 3-6 of verminderd bewustzijn^b: wekbaar met stemgeluid</p>	<p>Behandeling met dexamethason^f</p> <p>Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) tot ICANS is opgelost</p> <p>Geen gelijktijdig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-cytokinentherapie niet aanbevolen <p>Voor ICANS met gelijktijdig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandeling met dexamethason^d • Kies andere^e immunosuppressiva dan tocilizumab, indien mogelijk 	<p>Staak epcoritamab tot het voorval is opgelost</p>
<p>Graad 3^b ICE-score^c 0-2 of verminderd bewustzijn^b: alleen wekbaar met lichamelijke prikkels, of</p> <p>insulten^b, ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinische insulten, focaal of gegeneraliseerd, die snel herstellen, <p>of</p> <ul style="list-style-type: none"> • niet-convulsieve insulten op elektro-encefalogram (EEG) die na interventie herstellen, of <p>verhoogde intracranieële druk: focaal/lokaal oedeem^b op neuroimaging^c</p>	<p>Behandeling met dexamethason^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indien geen respons, initieer methylprednisolon 1.000 mg/dag <p>Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) tot ICANS is opgelost</p> <p>Geen gelijktijdig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-cytokinentherapie niet aanbevolen <p>Voor ICANS met gelijktijdig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandeling met dexamethason <ul style="list-style-type: none"> ○ Indien geen respons, initieer methylprednisolon 1.000 mg/dag • Kies andere^e immunosuppressiva dan tocilizumab, indien mogelijk 	<p>Staak het gebruik van epcoritamab definitief</p>

Graad ^a	Aanbevolen therapie	Wijziging dosis epcoritamab
<p>Graad 4^b ICE-score^{c, b} 0</p> <p>of verminderd bewustzijn^b ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patiënt is niet wekbaar of er zijn stevige of herhaaldelijke lichamelijke prikkels nodig om de patiënt te wekken, of • stupor of coma, of <p>insulten^b, ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • levensbedreigend langdurig insult (> 5 minuten), of • herhaaldelijke klinische of elektrische insulten zonder tussentijdse terugkeer naar baseline, of <p>motorische bevindingen^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diepe focale motorische zwakheid, zoals hemiparese of paraparese, of <p>verhoogde intracraniële druk / hersenoedeem^b, met tekenen en symptomen als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffuus hersenoedeem op neuroimaging, of • decerebrate of decorticale houding, <p>of</p> <ul style="list-style-type: none"> • verlamming van craniale zenuw VI, of • papiloedeem, of • trias van Cushing 	<p>Behandeling met dexamethason^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indien geen respons, initieer methylprednisolon 1.000 mg/dag <p>Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) tot ICANS is opgelost</p> <p>Geen gelijktijdig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-cytokinentherapie niet aanbevolen <p>Voor ICANS met gelijktijdig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandeling met dexamethason <ul style="list-style-type: none"> ○ Indien geen respons, initieer methylprednisolon 1.000 mg/dag • Kies andere^e immunosuppressiva dan tocilizumab, indien mogelijk 	<p>Stak het gebruik van epcoritamab definitief</p>

^aICANS gegradeerd volgens de consensusgradering van de ASTCT

^bDe ICANS-graad wordt bepaald op basis van het ernstigste voorval (ICE-score, bewustzijnsniveau, insulten, motorische bevindingen, verhoogde intracraniële druk/hersenoedeem) dat niet kan worden toegeschreven aan een andere oorzaak

^cIndien de patiënt wekbaar is en de ICE-beoordeling (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*) kan uitvoeren, beoordeelt u: Oriëntatie (oriëntatie m.b.t. jaar, maand, stad, ziekenhuis = 4 punten); Benoemen (benoem 3 objecten, bijv. wijs naar klok, pen, knoop = 3 punten); Opdracht uitvoeren (bijv., “steek 2 vingers op” of “doe uw ogen dicht en steek uw tong uit” = 1 punt); Schrijven (vermogen om een standaard zin te schrijven = 1 punt); en Aandacht (terugtellen van 100 in stappen van 10 = 1 punt). Indien de patiënt niet wekbaar is en niet in staat is om de ICE-beoordeling uit te voeren (ICANS graad 4) = 0 punten.

^dDexamethason moet elke 12 uur intraveneus worden toegediend in een dosis van 10 mg

^eRiegler L et al. (2019)

^fDexamethason elke 12 uur intraveneus in een dosis van 10-20 mg

^gDexamethason elke 6 uur intraveneus in een dosis van 10-20 mg

Tabel 5 Aanbevolen dosis aanpassingen voor andere bijwerkingen

Bijwerking ¹	Ernst ¹	Actie
Infecties (zie rubriek 4.4)	Graad 1-4	<ul style="list-style-type: none"> • Staak het gebruik van epcoritamab bij patiënten met een actieve infectie, totdat de infectie is verdwenen • Overweeg voor graad 4 de definitieve staking van het gebruik van Tepkinly
Neutropenie of febrile neutropenie (zie rubriek 4.8)	Absolute neutrofielentelling lager dan $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Staak het gebruik van epcoritamab tot de absolute neutrofielentelling $0,5 \times 10^9/l$ of hoger is
Trombocytopenie (zie rubriek 4.8)	Bloedplaatjestelling lager dan $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Staak het gebruik van epcoritamab tot de bloedplaatjestelling $50 \times 10^9/l$ of hoger is
Andere bijwerkingen (zie rubriek 4.8)	Graad 3 of hoger	<ul style="list-style-type: none"> • Staak het gebruik van epcoritamab totdat de toxiciteit is gedaald naar graad 1 of de uitgangswaarde
¹ Gebaseerd op de algemene terminologische criteria voor bijwerkingen van het National Cancer Institute (NCI CTCAE), Version 5.0.		

Gemiste of verlate dosis

Er is een nieuwe primingcyclus (identiek aan cyclus 1 met standaard CRS-profylaxe) nodig:

- Indien er meer dan 8 dagen zitten tussen de primingdosis (0,16 mg) en de tussendosis (0,8 mg), of
- Indien er meer dan 14 dagen zitten tussen de tussendosis (0,8 mg) en de eerste volledige dosis (48 mg), of
- Indien er meer dan 6 weken zitten tussen twee volledige doses (48 mg)

Na de nieuwe primingcyclus moet de patiënt de behandeling hervatten met dag 1 van de volgende geplande behandelcyclus (volgend op de cyclus waarin de dosis verlaat was).

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassingen worden niet noodzakelijk geacht bij patiënten met lichte tot matig ernstige nierinsufficiëntie. Er is geen onderzoek gedaan naar epcoritamab bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie tot terminale nierziekte.

Er kunnen geen dosisaanbevelingen worden gedaan voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie tot terminale nierziekte (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Dosisaanpassingen worden niet noodzakelijk geacht bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie. Er is geen onderzoek gedaan naar epcoritamab bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (gedefinieerd als een totaal bilirubine van > 3 maal de ULN en enige ASAT) en er zijn beperkt gegevens over patiënten met matig ernstige leverinsufficiëntie (gedefinieerd als een totaal bilirubine van $> 1,5$ tot 3 maal ULN en enige ASAT). Er kunnen geen dosisaanbevelingen worden gedaan voor patiënten met matig ernstige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tepkinly bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Tepkinly is voor subcutaan gebruik. Het mag alleen worden toegediend door middel van subcutane injectie, bij voorkeur onderaan de buik of in de dij. Aanbevolen wordt om voor de injectieplaats af te wisselen tussen de linker- en rechterkant, met name tijdens het wekelijkse toedieningsschema (d.w.z. cyclus 1-3).

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Cytokine-‘release’-syndroom (CRS)

CRS, dat levensbedreigend of fataal kan zijn, is opgetreden bij patiënten die epcoritamab ontvingen. De meest voorkomende tekenen en symptomen van CRS zijn pyrexie, hypotensie en hypoxie. Andere tekenen en symptomen van CRS bij meer dan twee patiënten waren onder andere koude rillingen, tachycardie, hoofdpijn en dyspneu.

De meeste voorvallen van CRS traden op in cyclus 1 en hingen samen met de eerste volledige dosis epcoritamab. Dien profylactisch corticosteroiden toe om het risico op CRS te verminderen (zie rubriek 4.2).

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van CRS na toediening van epcoritamab. Patiënten moeten gedurende 24 uur na toediening van de cyclus 1 dag 15 dosis van 48 mg in het ziekenhuis worden opgenomen om te controleren op tekenen en symptomen van CRS. Bij de eerste tekenen of symptomen van CRS moet een passende ondersteunende behandeling met tocilizumab en/of corticosteroiden worden gestart (zie rubriek 4.2, tabel 3). Patiënten moeten worden voorgelicht over de tekenen en symptomen van CRS en benadruk dat zij contact moeten opnemen met hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en onmiddellijk medische hulp moeten inroepen als er op enig moment tekenen of symptomen optreden. Tijdens de behandeling voor CRS kan het nodig zijn om de toediening van epcoritamab tijdelijk uit te stellen of te staken, afhankelijk van de ernst van het CRS (zie rubriek 4.2).

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

Er is ICANS, waaronder een fataal voorval, opgetreden bij patiënten die epcoritamab ontvingen. ICANS kan zich uiten als afasie, een veranderd bewustzijnsniveau, verminderd cognitief functioneren, motorische zwakheid, insulten, en hersenoedeem.

De meeste gevallen van ICANS traden op binnen cyclus 1 van de behandeling met epcoritamab, maar er waren ook gevallen die later begonnen.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ICANS na toediening van epcoritamab. Patiënten moeten gedurende 24 uur na toediening van de cyclus 1 dag 15 dosis van 48 mg in het ziekenhuis worden opgenomen om te controleren op tekenen en symptomen van ICANS. Bij de eerste tekenen of symptomen van ICANS moet een passende behandeling met corticosteroiden en niet-sederende anti-epileptica worden gestart (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten worden voorgelicht over de tekenen en symptomen van ICANS en leg uit dat deze vertraagd kunnen optreden. Benadruk dat zij contact moeten opnemen met hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en onmiddellijk medische hulp moeten inroepen als er op enig moment tekenen of symptomen optreden. De behandeling met epcoritamab moet worden uitgesteld of gestaakt zoals aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Ernstige infecties

De behandeling met epcoritamab kan leiden tot een verhoogd risico op infecties. Er werden ernstige of fatale infecties waargenomen bij patiënten die in klinisch onderzoek werden behandeld met epcoritamab (zie rubriek 4.8).

De toediening van epcoritamab moet worden vermeden bij patiënten met klinisch significante actieve systemische infecties.

Waar nodig moeten profylactisch antimicrobiële middelen worden toegediend voorafgaand aan en tijdens behandeling met epcoritamab (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten voor en na toediening van epcoritamab worden gemonitord op tekenen en symptomen van infectie en passend worden behandeld. In geval van febrile neutropenie moeten patiënten worden beoordeeld op infecties en worden behandeld met antibiotica, vocht en overige ondersteunende zorg, in overeenstemming met de plaatselijke richtlijnen.

Tumorlyssyndroom (TLS)

TLS is gemeld bij patiënten die epcoritamab kregen (zie rubriek 4.8). Voor patiënten met een verhoogd risico op TLS wordt vochttoediening en profylactische behandeling met een urinezuurverlagend middel aanbevolen. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van TLS, vooral patiënten met een hoge tumorlast of snel proliferatieve tumoren en patiënten met een verminderde nierfunctie. Patiënten moeten worden gemonitord op bloedchemie en afwijkingen moeten onmiddellijk worden behandeld.

Tumoropvlamming

Tumoropvlamming is gemeld bij patiënten die werden behandeld met epcoritamab (zie rubriek 4.8). Manifestaties kunnen gelokaliseerde pijn en zwelling zijn. In overeenstemming met het werkingsmechanisme van epcoritamab is tumoropvlamming waarschijnlijk het gevolg van de instroom van T-cellen in tumorplaatsen na toediening van epcoritamab.

Er zijn geen specifieke risicofactoren voor tumoropvlamming geïdentificeerd; er is echter een verhoogd risico op complicaties en morbiditeit als gevolg van een massa-effect secundair aan tumoropvlamming bij patiënten met omvangrijke tumoren die zich dicht bij de luchtwegen en/of een vitaal orgaan bevinden. Patiënten die met epcoritamab worden behandeld, moeten worden gecontroleerd en geëvalueerd op tumoropvlamming op kritieke anatomische plaatsen.

CD20-negatieve ziekte

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met CD20-negatieve DLBCL die met Tepkinly werden behandeld, en het is mogelijk dat patiënten met CD20-negatieve DLBCL minder baat hebben

in vergelijking met patiënten met CD20-positieve DLBCL. De mogelijke risico's en voordelen van de behandeling van patiënten met CD20-negatieve DLBCL met Tepkinly moeten worden overwogen.

Patiëntenkaart

De arts moet de patiënt informeren over het risico op CRS en ICANS en over eventuele tekenen en symptomen van CRS en ICANS. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen als ze tekenen en symptomen van CRS en/of ICANS ervaren. Patiënten moeten een patiëntenkaart krijgen en de instructie krijgen om de kaart te allen tijde bij zich te dragen. Deze kaart beschrijft de symptomen van CRS en ICANS die, indien ze zich voordoen, de patiënt ertoe zouden moeten aanzetten onmiddellijk medische hulp in te roepen.

Immunisatie

Tijdens de behandeling met epcoritamab mogen er geen levende of levend verzwakte vaccins worden toegediend. Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten die levende vaccins ontvingen.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat 21,9 mg sorbitol per injectieflacon, overeenkomend met 27,33 mg/ml.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De tijdelijke toename van bepaalde pro-inflammatoire cytokinen door epcoritamab kan de activiteit van het enzym CYP450 remmen. Therapeutische monitoring moet worden overwogen bij initiatie van behandeling met epcoritamab bij patiënten die worden behandeld met CYP450-substraten met een nauwe therapeutische breedte.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste 4 maanden na de behandeling met epcoritamab. Voer een zwangerschapstest uit bij vrouwen die zwanger kunnen worden voordat wordt gestart met behandeling met epcoritamab.

Zwangerschap

Op basis van het werkingsmechanisme kan epcoritamab schadelijk zijn voor de foetus en onder andere B-lymfocytopenie en veranderingen van de normale immuunrespons veroorzaken indien het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Er zijn geen gegevens over het gebruik van epcoritamab bij zwangere vrouwen. Er is geen reproductie-onderzoek bij dieren uitgevoerd met epcoritamab. IgG1-antilichamen, zoals epcoritamab, kunnen de placenta passeren, waardoor de foetus hieraan wordt blootgesteld. Licht zwangere vrouwen voor over het mogelijke risico voor een foetus. Het gebruik van epcoritamab wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of epcoritamab in de moedermelk wordt uitgescheiden of welk effect het heeft op de melkproductie. Omdat bekend is dat IgG's aanwezig zijn in melk, kan de pasgeborene worden

blootgesteld aan epcoritamab via melkoverdracht. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met epcoritamab en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd met epcoritamab (zie rubriek 5.3). Het effect van epcoritamab op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Epcoritamab heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vanwege het risico op ICANS moeten patiënten het advies krijgen om voorzichtig te zijn bij het autorijden, fietsen of bedienen van zware of mogelijk gevaarlijke machines, of deze activiteiten te mijden als zij symptomen hebben.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van epcoritamab werd beoordeeld in een niet-gerandomiseerd onderzoek met één groep van 167 patiënten met gerecidiveerd of refractair LBCL na twee of meer systemische therapielijnen, en omvatte alle patiënten die waren ingeschreven voor de dosis van 48 mg en ten minste één dosis epcoritamab ontvingen.

De mediane duur van de blootstelling aan epcoritamab bedroeg 3,7 maanden (spreiding: 0 tot 25 maanden).

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) waren CRS, moeheid, neutropenie, injectieplaatsreacties, skeletspierstelselpijn, buikpijn, pyrexie, nausea en diarree.

Bij 52% van de patiënten traden ernstige bijwerkingen op. De meest voorkomende ernstige bijwerking ($\geq 10\%$) was cytokine-'release'-syndroom (31%). Zeven patiënten (4,2%) ondervonden een fatale bijwerking (pneumonie bij 3 (1,8%) patiënten, virale infecties bij 3 (1,8%) patiënten, en ICANS bij 1 (0,6%) patiënt).

Bij 6,6% van de patiënten traden bijwerkingen op die leidden tot staken van de behandeling. Bij 6 (3,6%) patiënten werd de behandeling met epcoritamab gestaakt vanwege pneumonie, bij 3 (1,8%) patiënten vanwege virale infecties en bij 1 (0,6%) patiënt elk vanwege CRS, ICANS, of vermoeidheid.

Bij 32% van de patiënten werd de dosis uitgesteld vanwege bijwerkingen. Bijwerkingen die leidden tot uitstel van de dosis ($\geq 3\%$) waren virale infecties (9,6%), CRS (7,2%), neutropenie (4,8%), pyrexie (3,0%) en trombocytopenie (3,0%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen van epcoritamab uit klinisch onderzoek (tabel 6) worden vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA op basis van de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Binnen elke frequentiegroepering worden de bijwerkingen weergegeven op afnemende volgorde van ernst.

Tabel 6 Bijwerkingen gemeld bij patiënten met gerecidiveerd of refractair LBCL die werden behandeld met epcoritamab in onderzoek GCT3013-01

Systeem/orgaanklasse / voorkeursterm of bijwerking	Alle graden	Graad 3-4
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Virale infectie ^a	Zeer vaak	Vaak
Pneumonie ^b	Zeer vaak	Vaak
Bovenste luchtweginfectie ^c	Vaak	Vaak
Schimmelinfecties ^d	Vaak	
Sepsis ^e	Vaak	Vaak
Cellulitis	Vaak	Vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		
Tumoropvlamming	Vaak	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Neutropenie ^f	Zeer vaak	Zeer vaak
Anemie ^g	Zeer vaak	Zeer vaak
Trombocytopenie ^h	Zeer vaak	Vaak
Lymfopenie ⁱ	Vaak	Vaak
Febriele neutropenie	Vaak	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen		
Cytokine-‘release’-syndroom ^j	Zeer vaak	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Afgenomen eetlust	Zeer vaak	Soms
Hypofosfatemie	Vaak	Vaak
Hypokaliëmie	Vaak	Soms
Hypomagnesiëmie	Vaak	
Tumorlysisyndroom ^k	Vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn	Zeer vaak	Soms
Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom ^j	Vaak	
Hartaandoeningen		
Hartritme stoornissen ^l	Zeer vaak	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Pleurale effusie	Vaak	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Buikpijn ^m	Zeer vaak	Vaak
Nausea	Zeer vaak	Vaak
Diarree	Zeer vaak	
Braken	Zeer vaak	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Rash ⁿ	Vaak	
Pruritus	Vaak	
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen		
Skeletspierstelselpijn ^o	Zeer vaak	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Moeheid ^p	Zeer vaak	Vaak
Injectieplaatsreacties ^q	Zeer vaak	
Pyrexie ^f	Zeer vaak	Soms
Oedeem ^s	Zeer vaak	Vaak
Onderzoeken		
Alanine aminotransferase	Vaak	Soms

Stelsel/orgaanklasse / voorkeursterm of bijwerking	Alle graden	Graad 3-4
verhoogd		
Aspartaat aminotransferase verhoogd	Vaak	Vaak
Bloed creatinine verhoogd	Vaak	
Bloed natrium verlaagd ^f	Vaak	Soms
Alkaline fosfatase verhoogd	Vaak	

De bijwerkingen werden geclassificeerd aan de hand van NCI CTCAE versie 5.0

^aVirale infectie omvat asymptomatische COVID-19, COVID-19, cytomegalovirusinfectie, reactivatie van een cytomegalovirusinfectie, virale gastro-enteritis, herpes simplex, herpes zoster en orale herpes

^bPneumonie omvat COVID-19-pneumonie en pneumonie

^cBovenste luchtweginfectie omvat laryngitis, faryngitis, respiratoire syncytiële virusinfectie, rhinitis, rhinovirusinfectie en bovenste luchtweginfectie

^dSchimmelinfecties omvat candida infectie, oesofageale candidiasis en orale candidiasis

^eSepsis omvat bacteriëmie, sepsis en septische shock

^fNeutropenie omvat neutropenie en verlaagde neutrofielentelling

^gAnemie omvat anemie en verlaagd serum ferritine

^hTrombocytopenie omvat plaatjestelling verlaagd en trombocytopenie

ⁱLymfopenie omvat lymfocytentelling verlaagd en lymfopenie

^jBijwerkingen van CRS en ICANS werden geclassificeerd op basis van de criteria van de American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)

^kTumorlysisyndroom werd geclassificeerd op basis van Cairo-Bishop

^lHartritmestoornissen omvat bradycardie, sinusbradycardie, sinustachycardie, supraventriculaire tachycardie en tachycardie

^mBuikpijn omvat abdominaal ongemak, buikpijn, pijn in de onderbuik, pijn in de bovenbuik en gevoeligheid van de buik

ⁿRash omvat rash, rash erythemateus, rash maculo-papulair en pustuleuze rash

^oSkeletspierstelselpijn omvat rugpijn, botpijn, flankpijn, skeletspierstelsel borstpijn, skeletspierstelselpijn, myalgie, nekpijn, niet-cardiale pijn op de borst, pijn, pijn aan de extremiteiten en spinale pijn

^pMoeheid omvat asthenie, moeheid en lethargie

^qInjectieplaatsreacties omvatten injectieplaatskneuzing, injectieplaatserytheem, injectieplaatshypertrofie, injectieplaatsontsteking, injectieplaatsgezwel, injectieplaatspijn, injectieplaatspruritus, injectieplaatsrash, injectieplaatsreactie, zwelling van de injectieplaats en injectieplaatsurticaria.

^rPyrexie omvat verhoogde lichaamstemperatuur en pyrexie

^sOedeem omvat gezichtsoedeem, generaliseerd oedeem, oedeem, perifeer oedeem en perifere zwelling

^tBloed natrium verlaagd omvat verlaagd natriumgehalte in het bloed en hyponatriëmie

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Cytokine-'release'-syndroom

CRS, ongeacht de graad, trad op bij 51% (85/167) van de patiënten die werden behandeld met epcoritamab. De incidentie van graad 1 bedroeg 31%, van graad 2 was deze 17% en van graad 3 3,0% van de patiënten. Bij 17% van de patiënten trad herhaaldelijk CRS op. Bij 6,6% van de patiënten trad CRS, ongeacht de graad, op na de primingdosis (cyclus 1, dag 1); bij 13% na de tussendosis (cyclus 1, dag 8); bij 44% na de eerste volledige dosis (cyclus 1, dag 15), bij 4,6% na de tweede volledige dosis (cyclus 1, dag 22) en bij 2,8% na de derde volledige dosis (cyclus, 2 dag 1) of daarna. De mediane tijd tot aanvang van CRS na de meest recent toegediende dosis epcoritamab was 2 dagen (spreiding: 1 tot 11 dagen). De mediane tijd tot aanvang na de eerste volledige dosis was 20,2 uur (spreiding: 0,2 tot 7 dagen). CRS verdween bij 100% van de patiënten; de mediane duur van CRS-voorvallen was 2 dagen (spreiding: 0,1 tot 27 dagen).

Bij de 85 patiënten die CRS kregen, waren de meest voorkomende tekenen en symptomen van CRS o.a. pyrexie 99%, hypotensie 31% en hypoxie 19%. Andere tekenen en symptomen van CRS bij meer dan twee patiënten waren o.a. koude rillingen (11%), tachycardie (waaronder sinustachycardie (9%)), dyspneu (3,5%) en hoofdpijn (3,5%). Tijdelijk gestegen leverenzymen (ALAT of ASAT van > 3 x ULN) kwamen gelijktijdig met CRS voor bij 2,4% van de patiënten met CRS. Zie rubriek 4.2 en 4.4 voor richtlijnen voor monitoring en behandeling.

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitsyndroom

ICANS trad op bij 6,0% van de patiënten die werden behandeld met epcoritamab; bij 4,2% was dit van graad 1 en bij 1,2% van graad 2. Eén patiënt (0,6%) had een ICANS-voerval van graad 5 (fataal). De mediane tijd tot eerste aanvang van ICANS na het begin van de behandeling met epcoritamab (cyclus, 1, dag 1) was 16,5 dagen (spreiding: 8 tot 141 dagen). ICANS verdween bij 90% (9/10) van de patiënten met ondersteunende zorg. De mediane tijd tot ICANS was opgelost was 5 dagen (spreiding: 1 tot 9 dagen). Van de 10 patiënten met ICANS trad ICANS bij 20% van de patiënten op vóór CRS, bij 40% gelijktijdig met CRS, bij 10% na aanvang van CRS en bij 30% zonder CRS.

Ernstige infecties

Bij 25% van de patiënten die werden behandeld met epcoritamab traden ernstige infecties van uiteenlopende graad op. De meest voorkomende ernstige infecties omvatten COVID-19 (6,6%), COVID-19-pneumonie (4,2%), pneumonie (3,6%), sepsis (2,4%), bovenste luchtweginfectie (1,8%), bacteriëmie (1,2%) en septische shock (1,2%). De mediane tijd tot het ontstaan van de eerste ernstige infectie vanaf de aanvang van de behandeling met epcoritamab (cyclus 1 dag 1) bedroeg 56 dagen (spreiding: 4 tot 631 dagen), met een mediane duur van 15 dagen (spreiding: 4 tot 125 dagen). Bij 7 (4,2%) patiënten traden infecties van graad 5 op.

Neutropenie

Neutropenie, ongeacht de graad, trad op bij 31% van de patiënten, waaronder 23% voorvallen van graad 3-4. De mediane tijd tot aanvang van het eerste voorval van neutropenie/verlaagde neutrofielentelling bedroeg 65 dagen (spreiding: 1 tot 750 dagen), met een mediane duur van 15 dagen (spreiding: 2 tot 155 dagen). Van de 51 patiënten die een voorval van neutropenie/verlaagde neutrofielentelling hadden, ontving 51% G-CSF ter behandeling van het voorval.

Tumorlyssyndroom

Bij 1,8% van de patiënten trad TLS op. Er was één patiënt met aanvang op dag 14 en bij wie het op dag 17 was verdwenen. Er waren nog twee patiënten met aanvang op dag 8 en op dag 33, beide voorvallen waren nog aanwezig op het moment van overlijden; de sterfgevallen waren een gevolg van ziekteprogressie.

Tumoropvlamming

Tumoropvlamming kwam voor bij 3,0% van de patiënten, welke allemaal graad 2 waren. De mediane aanvangstijd was 17 dagen (spreiding 9 tot 34 dagen) en de mediane duur was 15,5 dagen (spreiding 1 tot 50 dagen).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Monitor de patiënt in geval van een overdosering op enige tekenen of symptomen van bijwerkingen en dien passende ondersteunende behandeling toe.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, overige Antineoplastische middelen, ATC-code: nog niet toegewezen

Werkingsmechanisme

Epcoritamab is een gehumaniseerd IgG1-bispecifiek antilichaam dat bindt aan een specifiek extracellulair epitoom van CD20 op B-cellen en aan CD3 op T-cellen. De activiteit van epcoritamab is afhankelijk van gelijktijdige binding aan kankercellen die CD20 tot expressie brengen en endogene T-cellen die CD3 tot expressie brengen door epcoritamab, leidend tot specifieke T-celactivatie en T-celgemedieerd doden van cellen die CD20 tot expressie brengen.

Het Fc-deel van epcoritamab wordt onderdrukt om immuuneffectormechanismen te voorkomen die niet bijdragen aan het doel, zoals antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC), complementafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (CDC) en antilichaamafhankelijke cellulaire fagocytose (ADCP).

Farmacodynamische effecten

Epcoritamab induceerde een snelle en aanhoudende depletie van circulerende B-cellen (gedefinieerd als een CD19 B-celtelling van < 10 cellen/ μ l bij de proefpersonen die bij aanvang van de behandeling detecteerbare B-cellen hebben). Eenentwintig procent (21%) van de proefpersonen (n=33) had detecteerbare circulerende B-cellen bij aanvang van de behandeling. Een tijdelijke afname van circulerende T-cellen werd onmiddellijk na elke dosis in cyclus 1 waargenomen en gevolgd door T-celexpansie in daaropvolgende cycli.

Na subcutane toediening van epcoritamab traden voornamelijk na de eerste volledige dosis (48 mg) tijdelijke en bescheiden verhogingen op van de circulerende concentratie van bepaalde cytokinen (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 en IL-10), met een piekniveau 1 tot 4 dagen na de dosis. De cytokinenconcentraties keerden terug naar baseline vóór de volgende volledige dosis, na cyclus 1 konden echter ook verhogingen van cytokinen worden waargenomen.

Immunogeniciteit

Anti-drug-antilichamen (ADA) werden vaak gedetecteerd. In de onderzoeken GCT3013-01 en GCT3013-04 bedroeg de incidentie van tijdens de behandeling opgetreden ADA's bij het goedgekeurde doseringsschema van 48 mg in de DLBCL-doelpopulatie 2,9% (2,9% positief, 2,9% onbepaald en 94,3% negatief, N=140 evalueerbare patiënten) en 2,6% (2,6% positief, 2,6% onbepaald en 94,9% negatief, N = 39 evalueerbare patiënten). Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor de invloed van ADA op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid, maar de gegevens zijn nog steeds beperkt. Neutraliserende antilichamen zijn niet beoordeeld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onderzoek GCT3013-01 was een open-label multicenteronderzoek met meerdere cohorten en één groep waarin epcoritamab werd beoordeeld als monotherapie bij patiënten met gerecidiveerd of refractair grootcellig B-cellymfoom (LBCL), inclusief diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), na twee of meer systemische therapielijnen. Het onderzoek omvat een dosisescalatiedeel en een expansiedeel. In het expansiedeel van het onderzoek waren een cohort met agressief non-hodgkinlymfoom (aNHL), een cohort met indolent NHL (iNHL) en een cohort met mantelcellymfoom (MCL) opgenomen. Het centraal staande aNHL-cohort bestond uit patiënten met LBCL (N = 157), waaronder patiënten met DLBCL (N = 139, van wie 12 patiënten herschikkingen hadden van MYC, BCL2, en/of BCL6, d.w.z. DH/TH), met hooggradig B-cellymfoom (HGBCL) (N = 9), met folliculair lymfoom graad 3B (FL) (N = 5) en patiënten met primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL) (N = 4). In het DLBCL-cohort had 29% (40/139) van de patiënten een DLBCL transformatie als gevolg van een indolent lymfoom. Patiënten die in het onderzoek werden opgenomen, moesten een volgens de WHO classificatie 2016 of WHO classificatie 2008 gedocumenteerd CD20+ volwassen B-cel neoplasma hebben gebaseerd op een representatief pathologieverslag, bij wie eerdere autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) had gefaald of niet in aanmerking kwamen voor autologe HSCT, waren patiënten met een lymfocytentelling van $< 5 \times 10^9/l$ en patiënten met ten minste 1 eerdere behandeling die monoklonale anti-CD20-antilichamen bevatte.

Deelname aan het onderzoek was niet mogelijk voor patiënten met lymfoom waarbij het centraal zenuwstelsel (CZS) was aangedaan, eerdere behandeling met allogene HSCT of een solide-organtransplantatie, chronische actieve infectieziekten, alle patiënten met bekende verminderde T-celimmunitet, een creatinineklaring van minder dan 45 ml/min, alanine-aminotransferase van > 3 maal de normale bovengrens, cardiale ejectiefractie van minder dan 45%, en bekende klinisch significante hart- en vaatziekte. De werkzaamheid werd beoordeeld bij 139 patiënten met DLBCL die ten minste één dosis epcoritamab s.c. hadden ontvangen in cycli van 4 weken, d.w.z. 28 dagen. Monotherapie met epcoritamab werd als volgt toegediend:

- Cyclus 1: epcoritamab 0,16 mg op dag 1, 0,8 mg op dag 8, 48 mg op dag 15 en dag 22
- Cyclus 2-3: epcoritamab 48 mg op dag 1, 8, 15 en 22
- Cyclus 4-9: epcoritamab 48 mg op dag 1 en 15
- Cyclus 10 en volgende: epcoritamab 48 mg op dag 1

Patiënten ontvingen epcoritamab tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad.

De demografische kenmerken en kenmerken bij baseline worden weergegeven in tabel 7.

Tabel 7 Demografische kenmerken en kenmerken bij baseline van patiënten met DLBCL in onderzoek GCT3013-01

Kenmerken	(N = 139)
Leeftijd	
Mediaan, jaar (min, max)	66 (22, 83)
< 65 jaar, n (%)	66 (47)
65 tot < 75 jaar, n (%)	44 (32)
≥ 75 jaar, n (%)	29 (21)
Mannen, n (%)	85 (61)
Ras, n (%)	
Wit	84 (60)
Aziatisch	27 (19)
Anders	5 (4)
Niet gemeld	23 (17)
ECOG-performance status; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)

Kenmerken	(N = 139)
Stadium ziekte ^c bij aanvankelijke diagnose, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Aantal eerdere therapielijnen tegen lymfoom	
Mediaan (min, max)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Voorgeschiedenis DLBCL; n (%)	
De novo DLBCL	97 (70)
DLBCL ontstaan uit indolent lymfoom	40 (29)
FISH-analyse door centraal lab ^d , N = 88	
Double-hit/Triple-hit lymfoom, n (%)	12 (14)
Eerdere autologe HSCT	26 (19)
Eerdere therapie; n (%)	
Eerdere CAR-T	53 (38)
Primaire refractaire ziekte ^a	82 (59)
Refractair voor ≥ 2 opeenvolgende eerdere behandellijnen tegen lymfoom ^b	104 (75)
Refractair voor de laatste therapielijijn met systemische antineoplastische middelen ^b	114 (82)
Refractair voor eerdere anti-CD20-therapie	117 (84)
Refractair voor CAR-T	39 (28)
^a Een patiënt wordt als primair refractair beschouwd indien deze refractair is voor eerstelijnsbehandeling tegen lymfoom. ^b Een patiënt wordt als refractair beschouwd indien deze ziekteprogressie heeft tijdens de therapie of binnen < 6 maanden na afronding van de therapie. Een patiënt wordt als recidief beschouwd indien deze terugkerende ziekte heeft ≥ 6 maanden na afronding van de therapie. ^c Op basis van Ann Arbor-stadiëring. ^d Er werd post-hoc FISH-analyse door het centrale laboratorium uitgevoerd op voor diagnostiek beschikbare tumorweefselcoupons van baseline van 88 patiënten met DLBCL.	

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het totale responspercentage (ORR) volgens de Lugano-classificatie (2014) zoals beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC). De mediane opvolgingstijd bedroeg 10,7 maanden (spreiding: 0,3 tot 17,9 maanden). De mediane duur van de blootstelling bedroeg 4,1 maanden (spreiding: 0 tot 18 maanden).

Tabel 8 Werkzaamheidsresultaten in onderzoek GCT3013-01 bij patiënten met DLBCL^a

Eindpunt Beoordeling door IRC	Epcoritamab (N = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95%-BI)	(53,3; 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95%-BI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95%-BI)	(16,3; 30,9)
DOR ^b	
Mediaan (95%-BI), maanden	15,5 (9,7; NR)
DOCR ^b	
Mediaan (95%-BI), maanden	NR (12,0; NR)

Eindpunt Beoordeling door IRC	Epcoritamab (N = 139)
TTR, mediaan (spreiding), maanden	1,4 (1; 8,4)
BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; DOR = duur van respons; DOOR = duur van complete respons; IRC = onafhankelijke beoordelingscommissie; ORR = totaal responspercentage; PR = partiële respons; TTR = tijd tot respons ^a Bepaald op basis van de Lugano-classificatie (2014) zoals beoordeeld door de onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC) ^b Omvatte patiënten met aanvankelijke PZ volgens Lugano of IR volgens LYRIC die later PR/CR bereikten.	

De mediane tijd tot CR bedroeg 2,6 maanden (spreiding: 1,2 tot 10,2 maanden).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met epcoritamab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met rijpe B-celmaligniteiten zoals vastgesteld in het pediatriesch implementatieplan (PIP) bij de toegekende indicatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De populatiefarmacokinetiek na subcutane toediening van epcoritamab werd beschreven door middel van een tweecompartimentenmodel met subcutane absorptie volgens het eerste-ordeproces en doelgedimeerde eliminatie van het geneesmiddel. De matige tot hoge farmacokinetische variabiliteit voor epcoritamab werd waargenomen en gekenmerkt door interindividuele variabiliteit (IIV) met een variatiecoëfficiënt (CV) uiteenlopend van 25,7% tot 137,5% voor de FK parameters van epcoritamab.

Op basis van individueel geschatte blootstellingen aan de hand van populatie-farmacokinetische modellering, na de aanbevolen s.c. dosis epcoritamab van 48 mg, bedraagt de meetkundig gemiddelde (% CV) C_{max} van epcoritamab 10,8 mcg/ml (41,7%) en is de AUC_{0-7d} 68,9 dag*mcg/ml (45,1%) aan het eind van het wekelijkse doseringsschema. De C_{dal} bij week 12 bedraagt 8,4 (53,3%) mcg/ml.

De meetkundig gemiddelde (% CV) C_{max} van epcoritamab is 7,52 mcg/ml (41,1%) en de AUC_{0-14d} is 82,6 dag*mcg/ml (49,3%) aan het eind van het q2w-schema. De C_{dal} voor het q2w-schema is 4,1 (73,9%) mcg/ml.

De meetkundig gemiddelde (% CV) C_{max} van epcoritamab is 4,76 mcg/ml (51,6%) en de AUC_{0-28d} is 74,3 dag*mcg/ml (69,5%) bij steady-state gedurende het q4w-schema. De C_{dal} voor het q4w-schema is 1,2 (130%) mcg/ml.

Absorptie

De piekconcentraties traden op na ongeveer 3-4 dagen (T_{max}) bij patiënten met LBCL die de volledige dosis van 48 mg ontvingen.

Distributie

Het meetkundig gemiddelde (% CV) centrale distributievolume is 8,27 l (27,5%) en het waargenomen steady-state distributievolume is 25,6 l (81,8%) op basis van populatie-FK-modellering.

Biotransformatie

De metabole route van epcoritamab is niet rechtstreeks onderzocht. Epcoritamab wordt naar verwachting, zoals andere therapeutische eiwitten, afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren via katabole routes.

Eliminatie

Naar verwachting ondergaat epcoritamab verzadigbare doelgedieerde klaring. De meetkundig gemiddelde (% CV) klaring (l/dag) bedraagt 0,441 (27,8%). De halfwaardetijd van epcoritamab is afhankelijk van de concentratie. De van het populatie-FK-model afgeleide meetkundig gemiddelde halveringstijd van een volledige dosis epcoritamab (48 mg) liep uiteen van 22 tot 25 dagen, op basis van de doseringsfrequentie.

Speciale patiëntengroepen

Er werden geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van epcoritamab (cyclus 1 AUC binnen ongeveer 36%) waargenomen op basis van leeftijd (20 tot 89 jaar), geslacht of ras/ethniciteit (wit, Aziatisch en anders), licht tot matig ernstig verminderde creatinineklaring door de nieren ($CL_{cr} \geq 30$ ml/min tot $CL_{cr} < 90$ ml/min), en lichte leverinsufficiëntie (totaal bilirubine \leq ULN en ASAT $>$ ULN, of totaal bilirubine van 1 tot 1,5 maal de ULN en ASAT), rekening houdend met verschillen in lichaamsgewicht. Er werd geen onderzoek gedaan bij patiënten met ernstige tot terminale nierziekte ($CL_{cr} < 30$ ml/min) of ernstige leverinsufficiëntie (totaal bilirubine van $>$ 3 maal ULN en ASAT). Er zijn slechts zeer beperkt gegevens beschikbaar over matig ernstige leverinsufficiëntie (totaal bilirubine van $>$ 1,5 tot 3 maal ULN en ASAT, N = 1). De farmacokinetiek van epcoritamab bij deze patiëntengroepen is derhalve niet bekend.

Zoals bij andere therapeutische eiwitten heeft het lichaamsgewicht (39 tot 144 kg) een statistisch significant effect op de farmacokinetiek van epcoritamab. Op basis van blootstellings-responsanalyse en klinische gegevens, rekening houdend met de blootstelling bij patiënten met ofwel een laag (bijv. 46 kg) ofwel een hoog (bijv. 105 kg) lichaamsgewicht en binnen alle categorieën voor lichaamsgewicht ($<$ 65 kg, 65- $<$ 85, \geq 85), is het effect op blootstellingen niet klinisch relevant.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van epcoritamab bij pediatrische patiënten is niet vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Farmacologie en/of toxicologie bij dieren

Er is geen reproductie- of ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek met epcoritamab uitgevoerd bij dieren. Bij cynomolgusapen werden effecten waargenomen die in het algemeen consistent waren met het farmacologische werkingsmechanisme van epcoritamab. Deze bevindingen omvatten onder andere dosisgerelateerde nadelige klinische symptomen (waaronder braken, verminderde activiteit en mortaliteit bij hoge doses) en cytokinenaafgifte, reversibele hematologische veranderingen, reversibele B-celdepletie in perifere bloed en reversibele afgenomen lymfoïde cellulariteit in secundair lymfweefsel.

Mutageniteit

Er is geen mutageniteitsonderzoek uitgevoerd met epcoritamab.

Carcinogeniciteit

Er is geen carcinogeniciteitsonderzoek uitgevoerd met epcoritamab.

Vermindering van vruchtbaarheid

Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek met epcoritamab bij dieren uitgevoerd. Epcoritamab veroorzaakte echter geen toxicologische veranderingen in de voortplantingsorganen van mannelijke of vrouwelijke cynomolgusapen bij doses tot 1 mg/kg/week in een 5 weken durend algemeen toxiciteitsonderzoek met intraveneuze toediening. De AUC-blootstellingen (tijdgemiddeld over 7 dagen) bij de hoge dosis waren bij cynomolgusapen vergelijkbaar met die van patiënten (AUC_{0-7d}) die de aanbevolen dosis ontvingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat trihydraat
Azijnzuur
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen en/of verdunningsmiddelen gemengd worden dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

2 jaar.

Verdunde epcoritamab

De chemische en fysische stabiliteit na opening zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C en tot 12 uur bij kamertemperatuur (20-25 °C).

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden na opening de verantwoordelijkheid van de gebruiker en bedragen deze gewoonlijk niet meer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Beperk blootstelling aan daglicht tot een minimum. Laat de epcoritamab-oplossing op kamertemperatuur komen voor toediening. Voer ongebruikte epcoritamab-oplossing af na de toegestane bewaartijd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon type 1 met een bromobutyl rubberen stop die aan de contactzijde gecoat is met fluorpolymeer en een aluminium verzegeling heeft met een lichtblauwe plastic flip-off dop, met daarin 4 mg per 0,8 ml concentraat voor oplossing voor injectie.

Elke doos bevat één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Epcoritamab moet door een zorgverlener worden bereid en toegediend als een subcutane injectie. Elke injectieflacon met epcoritamab is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Elke injectieflacon bevat een overmaat volume om het optrekken van de op het etiket vermelde hoeveelheid mogelijk te maken.

De toediening van epcoritamab vindt plaats in de loop van cycli van 28 dagen volgens het doseringsschema in rubriek 4.2.

Epcoritamab moet vóór de toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Het concentraat moet een kleurloze tot lichtgele oplossing zijn. Niet gebruiken als de oplossing verkleurd of troebel is, of als er vreemde deeltjes aanwezig zijn.

Bereiding van epcoritamab

Epcoritamab moet worden bereid met een aseptische techniek. Filtratie van de verdunde oplossing is niet nodig.

Bereidingsinstructies voor de doses van 0,16 mg en 0,8 mg epcoritamab

Bereidingsinstructies primingdosis 0,16 mg – 2 verdunningen nodig

Gebruik voor elke volgende stap een spuit, injectieflacon en naald van een geschikte maat.

1)	Bereid de injectieflacon met epcoritamab voor <ol style="list-style-type: none">Neem één injectieflacon met 4 mg/0,8 ml epcoritamab met de lichtblauwe dop uit de koelkast.Laat de injectieflacon niet langer dan 1 uur op kamertemperatuur komen.Draai de injectieflacon met epcoritamab rustig rond. De injectieflacon NIET stevig ronddraaien of flink schudden.
2)	Voer de eerste verdunning uit <ol style="list-style-type: none">Markeer een lege injectieflacon van een geschikte maat als “Verdunning A”.Breng 0,8 ml epcoritamab over naar de injectieflacon Verdunning A.Breng 4,2 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) steriele oplossing over naar de injectieflacon Verdunning A. De initiële verdunde oplossing bevat 0,8 mg/ml epcoritamabDraai de injectieflacon met Verdunning A gedurende 30-45 seconden rustig rond.
3)	Voer de tweede verdunning uit <ol style="list-style-type: none">Markeer een lege injectieflacon van een geschikte maat als “Verdunning B”.Breng 2 ml oplossing uit de injectieflacon Verdunning A over naar de injectieflacon Verdunning B. De injectieflacon met Verdunning A is nu niet meer nodig en moet worden weggegooid.Breng 8 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) steriele oplossing over naar de injectieflacon Verdunning B om een eindconcentratie van 0,16 mg/ml te maken.Draai de injectieflacon met Verdunning B gedurende 30-45 seconden rustig rond.
4)	Trek de dosis op Trek 1 ml van de verdunde epcoritamab op uit de injectieflacon Verdunning B met een spuit. De injectieflacon met Verdunning B is nu niet meer nodig en moet worden weggegooid.
5)	Label de spuit

	Label de spuit met de productnaam, dosissterkte (0,16 mg), datum en de tijd van de dag. Zie rubriek 6.3 voor het bewaren van de verdunde en bereide epcoritamab.
6)	Voer de injectieflacon en het eventuele ongebruikte deel van epcoritamab af overeenkomstig lokale voorschriften.

Bereidingsinstructies tussendosis 0,8 mg – 1 verdunning nodig

Gebruik voor elke volgende stap een spuit, injectieflacon en naald van een geschikte maat.

1)	Bereid de injectieflacon met epcoritamab voor <ol style="list-style-type: none"> Neem één injectieflacon met 4 mg/0,8 ml epcoritamab met de lichtblauwe dop uit de koelkast. Laat de injectieflacon niet langer dan 1 uur op kamertemperatuur komen. Draai de injectieflacon met epcoritamab rustig rond. <p>De injectieflacon NIET stevig ronddraaien of flink schudden.</p>
2)	Voer de verdunning uit <ol style="list-style-type: none"> Markeer een lege injectieflacon van een geschikte maat als “Verdunning A”. Breng 0,8 ml epcoritamab over naar de injectieflacon Verdunning A. Breng 4,2 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) steriele oplossing over naar de injectieflacon Verdunning A om een eindconcentratie van 0,8 mg/ml te maken. Draai de injectieflacon met Verdunning A gedurende 30-45 seconden rustig rond.
3)	Trek de dosis op <ol style="list-style-type: none"> Trek 1 ml van de verdunde epcoritamab op uit de injectieflacon Verdunning A met een spuit. De injectieflacon met Verdunning A is nu niet meer nodig en moet worden weggegooid.
4)	Label de spuit Label de spuit met de productnaam, dosissterkte (0,8 mg), datum en de tijd van de dag. Zie rubriek 6.3 voor het bewaren van de verdunde en bereide epcoritamab.
5)	Voer de injectieflacon en het eventuele ongebruikte deel van epcoritamab af overeenkomstig lokale voorschriften.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1759/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 september 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het melden van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tepkinly 48 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van 0,8 ml bevat 48 mg epcoritamab in een concentratie van 60 mg/ml.

Elke injectieflacon bevat een overmaat volume om het optrekken van de op het etiket vermelde hoeveelheid mogelijk te maken.

Epcoritamab is een gehumaniseerd immunoglobuline G1 (IgG1)-bispecifiek antilichaam tegen de antigenen CD3 en CD20 dat is geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (*Chinese Hamster Ovary Cells*, CHO-cellen) door middel van recombinant-DNA-technologie.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke injectieflacon met Tepkinly bevat 21,9 mg sorbitol. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof)

Kleurloze tot lichtgele oplossing, pH 5,5 en osmolaliteit van ongeveer 211 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tepkinly is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) na twee of meer systemische therapielijnen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Tepkinly mag alleen worden toegediend onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van maligne aandoeningen. Vóór toediening van epcoritamab in cyclus 1 moet er ten minste 1 dosis tocilizumab beschikbaar zijn voor gebruik in het geval van cytokine-‘release’-syndroom (CRS). Binnen 8 uur na het gebruik van de vorige dosis tocilizumab moet toegang tot een extra dosis tocilizumab beschikbaar zijn.

Dosering

Aanbevolen premedicatie en doseringsschema

Tepkinly moet worden toegediend volgens het onderstaande doseringsschema in cycli van 28 dagen zoals beschreven in tabel 1.

Tabel 1 Doseringsschema

Doseringsschema	Behandelcyclus	Dagen	Dosis epcoritamab (mg) ^a
Wekelijks	Cyclus 1	1	0,16 mg (Opbouwdosis 1)
		8	0,8 mg (Opbouwdosis 2)
		15	48 mg (Eerste volledige dosis)
		22	48 mg
Wekelijks	Cyclus 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Elke twee weken	Cyclus 4-9	1, 15	48 mg
Elke vier weken	Cyclus 10 +	1	48 mg

^a0,16 mg is een primingdosis, 0,8 mg is een tussendosis en 48 mg is een volledige dosis.

Tepkinly moet worden toegediend tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Tabel 2 bevat een overzicht van aanbevolen premedicatie voor het cytokine-‘release’-syndroom (CRS).

Tabel 2 Premedicatie epcoritamab

Cyclus	Patiënt bij wie premedicatie nodig is	Premedicatie	Toediening
Cyclus 1	Alle patiënten	Prednisolon (100 mg oraal of intraveneus) of dexamethason (15 mg oraal of intraveneus) of equivalent	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minuten voorafgaand aan elke wekelijkse toediening van epcoritamab En gedurende drie opeenvolgende dagen na elke wekelijkse toediening van epcoritamab in cyclus 1
		<ul style="list-style-type: none"> Difenhydramine (50 mg oraal of intraveneus) of equivalent Paracetamol (650 tot 1.000 mg oraal) 	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minuten voorafgaand aan elke wekelijkse toediening van epcoritamab
Cyclus 2 en volgende	Patiënten die CRS van graad 2 of 3 ^a kregen bij een eerdere dosis	Prednisolon (100 mg oraal of intraveneus) of dexamethason (15 mg oraal of intraveneus) of equivalent	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minuten voorafgaand aan de volgende toediening van epcoritamab na een CRS-voorval van graad 2 of 3^a En gedurende drie opeenvolgende dagen na de volgende toediening van epcoritamab tot epcoritamab wordt gegeven zonder daaropvolgend CRS van graad 2 of hoger

^aDe behandeling met epcoritamab wordt definitief gestaakt nadat patiënten een CRS-voorval van graad 4 doormaken.

Profylaxe tegen *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (PCP) en herpesvirusinfecties wordt sterk aanbevolen, met name bij gelijktijdig gebruik van steroiden.

Tepkinly moet worden toegediend aan voldoende gehydrateerde patiënten. Voor patiënten met een verhoogd risico op klinisch tumorlyssyndroom (TLS) wordt vochttoediening en profylactische behandeling met een urinezuurverlagend middel aanbevolen.

Patiënten moeten na toediening van epcoritamab worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van CRS en/of immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS). Patiënten moeten gedurende 24 uur na toediening van de cyclus 1 dag 15 dosis van 48 mg in het ziekenhuis worden opgenomen om te controleren op tekenen en symptomen van CRS en/of ICANS. Patiënten moeten worden voorgelicht over de tekenen en symptomen van CRS en ICANS en benadrukt dat zij onmiddellijk medische hulp moeten inroepen als er op enig moment tekenen of symptomen optreden (zie rubriek 4.4).

Dosiswijzigingen en behandeling van bijwerkingen

Cytokine-‘release’-syndroom (CRS)

Patiënten die worden behandeld met epcoritamab kunnen CRS ontwikkelen.

Evalueer en behandel andere oorzaken van koorts, hypoxie en hypotensie. Behandel vermoede CRS volgens de aanbevelingen in tabel 3. Patiënten bij wie CRS optreedt, moeten vaker worden gemonitord tijdens de volgende geplande toediening van epcoritamab.

Tabel 3 Leidraad voor gradering en behandeling van CRS

Graad ^a	Aanbevolen therapie	Wijziging dosis epcoritamab
Graad 1 <ul style="list-style-type: none"> Koorts (temperatuur ≥ 38 °C) 	Bied ondersteunende zorg, zoals antipyretica en intraveneuze vochttoediening Dexamethason ^b kan worden geïnitieerd In geval van een hoge leeftijd, hoge tumorlast, circulerende tumorcellen, koorts die niet reageert op antipyretica <ul style="list-style-type: none"> Overweeg anti-cytokinentherapie, tocilizumab^d Voor CRS met gelijktijdig ICANS, zie tabel 4	Staak epcoritamab tot het CRS-voorval is opgelost
Graad 2 <ul style="list-style-type: none"> Koorts (temperatuur ≥ 38 °C) en <ul style="list-style-type: none"> Hypotensie waarvoor geen vasopressoren nodig zijn en/of <ul style="list-style-type: none"> Hypoxie waarbij low-flow zuurstof^e via een neusbril of blow-by nodig is 	Bied ondersteunende zorg, zoals antipyretica en intraveneuze vochttoediening Overweeg dexamethason ^b Anti-cytokinentherapie, tocilizumab ^d , wordt aanbevolen Indien CRS refractair is voor dexamethason en tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> Alternatieve immunosuppressiva^g en methylprednisolon 1.000 mg/dag intraveneus moeten worden toegediend tot klinische verbetering 	Staak epcoritamab tot het CRS-voorval is opgelost

Graad ^a	Aanbevolen therapie	Wijziging dosis epcoritamab
	Voor CRS met gelijktijdig ICANS zie Tabel 4	
<p>Graad 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koorts (temperatuur ≥ 38 °C) <p>en</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotensie waarvoor een vasopressor met of zonder vasopressine nodig is <p>en/of</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxie waarbij high-flow zuurstof^f via een neusbril, gezichtsmasker, non-rebreathing zuurstofmasker of Venturi-masker nodig is 	<p>Bied ondersteunende zorg, zoals antipyretica en intraveneuze vochttoediening</p> <p>Dexamethason^c moet worden toegediend Anti-cytokinentherapie, tocilizumab^d, wordt aanbevolen</p> <p>Indien CRS refractair is voor dexamethason en tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alternatieve immunosuppressiva^g en methylprednisolon 1.000 mg/dag intraveneus moeten worden toegediend tot klinische verbetering <p>Voor CRS met gelijktijdig ICANS, zie Tabel 4</p>	<p>Staak epcoritamab tot het CRS-voerval is opgelost</p> <p>In geval van een graad 3 CRS dat langer dan 72 uur aanhoudt, moet de behandeling met epcoritamab worden gestaakt.</p> <p>Als er meer dan 2 afzonderlijke gevallen van graad 3 CRS optreden, zelfs als elk voorval binnen 72 uur is opgelost tot graad 2, moet de behandeling met epcoritamab worden gestaakt.</p>
<p>Graad 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koorts (temperatuur ≥ 38 °C) <p>en</p> <p>Hypotensie waarvoor ≥ 2 vasopressoren (met uitzondering van vasopressine) nodig zijn</p> <p>en/of</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxie waarvoor positieve drukbeademing (bijv., CPAP, BiPAP, intubatie en mechanische beademing) nodig is 	<p>Bied ondersteunende zorg, zoals antipyretica en intraveneuze vochttoediening</p> <p>Dexamethason^c moet worden toegediend</p> <p>Anti-cytokinentherapie, tocilizumab^d, wordt aanbevolen</p> <p>Indien CRS refractair is voor dexamethason en tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alternatieve immunosuppressiva^g en methylprednisolon 1.000 mg/dag intraveneus moeten worden toegediend tot klinische verbetering <p>Voor CRS met gelijktijdig ICANS, zie Tabel 4</p>	<p>Staak het gebruik van epcoritamab definitief</p>
<p>^aCRS gegradeerd volgens de consensuscriteria van de ASTCT</p> <p>^bDexamethason moet worden toegediend in een dosis van 10-20 mg per dag (of equivalent)</p> <p>^cDexamethason moet elke 6 uur intraveneus worden toegediend in een dosis van 10-20 mg</p> <p>^dTocilizumab 8 mg/kg intraveneus gedurende 1 uur (niet meer dan 800 mg per dosis). Herhaal tocilizumab na ten minste 8 uur indien nodig. Maximaal 2 doses per periode van 24 uur</p> <p>^eLow-flow zuurstof wordt gedefinieerd als de toediening van zuurstof met < 6 l/minuut</p> <p>^fHigh-flow zuurstof wordt gedefinieerd als de toediening van zuurstof met ≥ 6 l/minuut</p> <p>^gRiegler L et al. (2019)</p>		

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ICANS. Andere oorzaken van neurologische symptomen moeten worden uitgesloten. Als ICANS wordt vermoed, handel dan volgens de aanbevelingen in tabel 4.

Tabel 4 Leidraad voor gradering en behandeling van ICANS

Graad ^a	Aanbevolen therapie	Wijziging dosis epcoritamab
<p>Graad 1^b ICE-score^c 7-9^b of verminderd bewustzijn^b: wordt spontaan wakker</p>	<p>Behandeling met dexamethason^d</p> <p>Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) tot ICANS is opgelost</p> <p>Geen gelijktijdig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-cytokinentherapie niet aanbevolen <p>Voor ICANS met gelijktijdig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandeling met dexamethason^d • Kies andere^e immunosuppressiva dan tocilizumab, indien mogelijk 	<p>Staak epcoritamab tot het voorval is opgelost</p>
<p>Graad 2^b ICE-score^c 3-6 of verminderd bewustzijn^b: wekbaar met stemgeluid</p>	<p>Behandeling met dexamethason^f</p> <p>Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) tot ICANS is opgelost</p> <p>Geen gelijktijdig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-cytokinentherapie niet aanbevolen <p>Voor ICANS met gelijktijdig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandeling met dexamethason^d • Kies andere^e immunosuppressiva dan tocilizumab, indien mogelijk 	<p>Staak epcoritamab tot het voorval is opgelost</p>
<p>Graad 3^b ICE-score^c 0-2 of verminderd bewustzijn^b: alleen wekbaar met lichamelijke prikkels, of</p> <p>insulten^b, ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinische insulten, focaal of generaliseerd, die snel herstellen, <p>of</p> <ul style="list-style-type: none"> • niet-convulsieve insulten op elektro-encefalogram (EEG) die na interventie herstellen, of <p>verhoogde intracraniale druk: focaal/lokaal oedeem^b op neuroimaging^c</p>	<p>Behandeling met dexamethason^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indien geen respons, initieer methylprednisolon 1.000 mg/dag <p>Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) tot ICANS is opgelost</p> <p>Geen gelijktijdig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-cytokinentherapie niet aanbevolen <p>Voor ICANS met gelijktijdig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandeling met dexamethason <ul style="list-style-type: none"> ○ Indien geen respons, initieer methylprednisolon 1.000 mg/dag • Kies andere^e immunosuppressiva dan tocilizumab, indien mogelijk 	<p>Staak het gebruik van epcoritamab definitief</p>

Graad ^a	Aanbevolen therapie	Wijziging dosis epcoritamab
<p>Graad 4^b ICE-score^{c, b} 0</p> <p>of verminderd bewustzijn^b ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patiënt is niet wekbaar of er zijn stevige of herhaaldelijke lichamelijke prikkels nodig om de patiënt te wekken, of • stupor of coma, of <p>insulten^b, ofwel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • levensbedreigend langdurig insult (> 5 minuten), of • herhaaldelijke klinische of elektrische insulten zonder tussentijdse terugkeer naar baseline, of <p>motorische bevindingen^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diepe focale motorische zwakheid, zoals hemiparese of paraparese, of <p>verhoogde intracraniële druk / hersenoedeem^b, met tekenen en symptomen als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffuus hersenoedeem op neuroimaging, of • decerebrate of decorticale houding, <p>of</p> <ul style="list-style-type: none"> • verlamming van craniale zenuw VI, of • papiloedeem, of • trias van Cushing 	<p>Behandeling met dexamethason^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indien geen respons, initieer methylprednisolon 1.000 mg/dag <p>Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) tot ICANS is opgelost</p> <p>Geen gelijktijdig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-cytokinentherapie niet aanbevolen <p>Voor ICANS met gelijktijdig CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandeling met dexamethason <ul style="list-style-type: none"> ○ Indien geen respons, initieer methylprednisolon 1.000 mg/dag • Kies andere^e immunosuppressiva dan tocilizumab, indien mogelijk 	<p>Stak het gebruik van epcoritamab definitief</p>

^aICANS gegradeerd volgens de consensusgradering van de ASTCT

^bDe ICANS-graad wordt bepaald op basis van het ernstigste voorval (ICE-score, bewustzijnsniveau, insulten, motorische bevindingen, verhoogde intracraniële druk/hersenoedeem) dat niet kan worden toegeschreven aan een andere oorzaak

^cIndien de patiënt wekbaar is en de ICE-beoordeling (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*) kan uitvoeren, beoordeelt u: Oriëntatie (oriëntatie m.b.t. jaar, maand, stad, ziekenhuis = 4 punten); Benoemen (benoem 3 objecten, bijv. wijs naar klok, pen, knoop = 3 punten); Opdracht uitvoeren (bijv., “steek 2 vingers op” of “doe uw ogen dicht en steek uw tong uit” = 1 punt); Schrijven (vermogen om een standaard zin te schrijven = 1 punt); en Aandacht (terugtellen van 100 in stappen van 10 = 1 punt). Indien de patiënt niet wekbaar is en niet in staat is om de ICE-beoordeling uit te voeren (ICANS graad 4) = 0 punten.

^dDexamethason moet elke 12 uur intraveneus worden toegediend in een dosis van 10 mg

^eRiegler L et al. (2019)

^fDexamethason elke 12 uur intraveneus in een dosis van 10-20 mg

^gDexamethason elke 6 uur intraveneus in een dosis van 10-20 mg

Tabel 5 Aanbevolen dosis aanpassingen voor andere bijwerkingen

Bijwerking¹	Ernst¹	Actie
Infecties (zie rubriek 4.4)	Graad 1-4	<ul style="list-style-type: none"> • Staak het gebruik van epcoritamab bij patiënten met een actieve infectie, totdat de infectie is verdwenen • Overweeg voor graad 4 de definitieve staking van het gebruik van Tepkinly
Neutropenie of febriële neutropenie (zie rubriek 4.8)	Absolute neutrofielentelling lager dan $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Staak het gebruik van epcoritamab tot de absolute neutrofielentelling $0,5 \times 10^9/l$ of hoger is
Trombocytopenie (zie rubriek 4.8)	Bloedplaatjestelling lager dan $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Staak het gebruik van epcoritamab tot de bloedplaatjestelling $50 \times 10^9/l$ of hoger is
Andere bijwerkingen (zie rubriek 4.8)	Graad 3 of hoger	<ul style="list-style-type: none"> • Staak het gebruik van epcoritamab totdat de toxiciteit is gedaald naar graad 1 of de uitgangswaarde

¹Gebaseerd op de algemene terminologische criteria voor bijwerkingen van het National Cancer Institute (NCI CTCAE), Version 5.0.

Gemiste of verlate dosis

Er is een nieuwe primingcyclus (identiek aan cyclus 1 met standaard CRS-profylaxe) nodig:

- Indien er meer dan 8 dagen zitten tussen de primingdosis (0,16 mg) en de tussendosis (0,8 mg), of
- Indien er meer dan 14 dagen zitten tussen de tussendosis (0,8 mg) en de eerste volledige dosis (48 mg), of
- Indien er meer dan 6 weken zitten tussen twee volledige doses (48 mg)

Na de nieuwe primingcyclus moet de patiënt de behandeling hervatten met dag 1 van de volgende geplande behandelcyclus (volgend op de cyclus waarin de dosis verlaat was).

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassingen worden niet noodzakelijk geacht bij patiënten met lichte tot matig ernstige nierinsufficiëntie. Er is geen onderzoek gedaan naar epcoritamab bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie tot terminale nierziekte. Er kunnen geen dosisaanbevelingen worden gedaan voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie tot terminale nierziekte (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Dosisaanpassingen worden niet noodzakelijk geacht bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie. Er is geen onderzoek gedaan naar epcoritamab bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (gedefinieerd als een totaal bilirubine van > 3 maal de ULN en enige ASAT) en er zijn beperkt gegevens over patiënten met matig ernstige leverinsufficiëntie (gedefinieerd als een totaal bilirubine van $> 1,5$ tot 3 maal ULN en enige ASAT). Er kunnen geen dosisaanbevelingen worden gedaan voor patiënten met matig ernstige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tepkinly bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Tepkinly is voor subcutaan gebruik. Het mag alleen worden toegediend door middel van subcutane injectie, bij voorkeur onderaan de buik of in de dij. Aanbevolen wordt om voor de injectieplaats af te wisselen tussen de linker- en rechterkant, met name tijdens het wekelijkse toedieningsschema (d.w.z. cyclus 1-3).

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Cytokine-‘release’-syndroom (CRS)

CRS, dat levensbedreigend of fataal kan zijn, is opgetreden bij patiënten die epcoritamab ontvingen. De meest voorkomende tekenen en symptomen van CRS zijn pyrexie, hypotensie en hypoxie. Andere tekenen en symptomen van CRS bij meer dan twee patiënten waren onder andere koude rillingen, tachycardie, hoofdpijn en dyspneu.

De meeste voorvallen van CRS traden op in cyclus 1 en hingen samen met de eerste volledige dosis epcoritamab. Dien profylactisch corticosteroïden toe om het risico op CRS te verminderen (zie rubriek 4.2).

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van CRS na toediening van epcoritamab. Patiënten moeten gedurende 24 uur na toediening van de cyclus 1 dag 15 dosis van 48 mg in het ziekenhuis worden opgenomen om te controleren op tekenen en symptomen van CRS. Bij de eerste tekenen of symptomen van CRS moet een passende ondersteunende behandeling met tocilizumab en/of corticosteroïden worden gestart (zie rubriek 4.2, tabel 3). Patiënten moeten worden voorgelicht over de tekenen en symptomen van CRS en benadruk dat zij contact moeten opnemen met hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en onmiddellijk medische hulp moeten inroepen als er op enig moment tekenen of symptomen optreden. Tijdens de behandeling voor CRS kan het nodig zijn om de toediening van epcoritamab tijdelijk uit te stellen of te staken, afhankelijk van de ernst van het CRS (zie rubriek 4.2).

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

Er is ICANS, waaronder een fataal voorval, opgetreden bij patiënten die epcoritamab ontvingen. ICANS kan zich uiten als afasie, een veranderd bewustzijnsniveau, verminderd cognitief functioneren, motorische zwakheid, insulten, en hersenoedeem.

De meeste gevallen van ICANS traden op binnen cyclus 1 van de behandeling met epcoritamab, maar er waren ook gevallen die later begonnen.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ICANS na toediening van epcoritamab. Patiënten moeten gedurende 24 uur na toediening van de cyclus 1 dag 15 dosis van 48 mg in het ziekenhuis worden opgenomen om te controleren op tekenen en symptomen van ICANS. Bij de eerste tekenen of symptomen van ICANS moet een passende behandeling met corticosteroiden en niet-sederende anti-epileptica worden gestart (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten worden voorgelicht over de tekenen en symptomen van ICANS en leg uit dat deze vertraagd kunnen optreden. Benadruk dat zij contact moeten opnemen met hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en onmiddellijk medische hulp moeten inroepen als er op enig moment tekenen of symptomen optreden. De behandeling met epcoritamab moet worden uitgesteld of gestaakt zoals aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Ernstige infecties

De behandeling met epcoritamab kan leiden tot een verhoogd risico op infecties. Er werden ernstige of fatale infecties waargenomen bij patiënten die in klinisch onderzoek werden behandeld met epcoritamab (zie rubriek 4.8).

De toediening van epcoritamab moet worden vermeden bij patiënten met klinisch significante actieve systemische infecties.

Waar nodig moeten profylactisch antimicrobiële middelen worden toegediend voorafgaand aan en tijdens behandeling met epcoritamab (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten voor en na toediening van epcoritamab worden gemonitord op tekenen en symptomen van infectie en passend worden behandeld. In geval van febrile neutropenie moeten patiënten worden beoordeeld op infecties en worden behandeld met antibiotica, vocht en overige ondersteunende zorg, in overeenstemming met de plaatselijke richtlijnen.

Tumorlyssyndroom (TLS)

TLS is gemeld bij patiënten die epcoritamab kregen (zie rubriek 4.8). Voor patiënten met een verhoogd risico op TLS wordt vochttoediening en profylactische behandeling met een urinezuurverlagend middel aanbevolen. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van TLS, vooral patiënten met een hoge tumorlast of snel proliferatieve tumoren en patiënten met een verminderde nierfunctie. Patiënten moeten worden gemonitord op bloedchemie en afwijkingen moeten onmiddellijk worden behandeld.

Tumoropvlamming

Tumoropvlamming is gemeld bij patiënten die werden behandeld met epcoritamab (zie rubriek 4.8). Manifestaties kunnen gelokaliseerde pijn en zwelling zijn. In overeenstemming met het werkingsmechanisme van epcoritamab is tumoropvlamming waarschijnlijk het gevolg van de instroom van T-cellen in tumorplaatsen na toediening van epcoritamab.

Er zijn geen specifieke risicofactoren voor tumoropvlamming geïdentificeerd; er is echter een verhoogd risico op complicaties en morbiditeit als gevolg van een massa-effect secundair aan tumoropvlamming bij patiënten met omvangrijke tumoren die zich dicht bij de luchtwegen en/of een vitaal orgaan bevinden. Patiënten die met epcoritamab worden behandeld, moeten worden gecontroleerd en geëvalueerd op tumoropvlamming op kritieke anatomische plaatsen.

CD20-negatieve ziekte

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met CD20-negatieve DLBCL die met Tepkinly werden behandeld, en het is mogelijk dat patiënten met CD20-negatieve DLBCL minder baat hebben in vergelijking met patiënten met CD20-positieve DLBCL. De mogelijke risico's en voordelen van de behandeling van patiënten met CD20-negatieve DLBCL met Tepkinly moeten worden overwogen.

Patiëntenkaart

De arts moet de patiënt informeren over het risico op CRS en ICANS en over eventuele tekenen en symptomen van CRS en ICANS. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen als ze tekenen en symptomen van CRS en/of ICANS ervaren. Patiënten moeten een patiëntenkaart krijgen en de instructie krijgen om de kaart te allen tijde bij zich te dragen. Deze kaart beschrijft de symptomen van CRS en ICANS die, indien ze zich voordoen, de patiënt ertoe zouden moeten aanzetten onmiddellijk medische hulp in te roepen.

Immunisatie

Tijdens de behandeling met epcoritamab mogen er geen levende of levend verzwakte vaccins worden toegediend. Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten die levende vaccins ontvingen.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat 21,9 mg sorbitol per injectieflacon, overeenkomend met 27,33 mg/ml.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De tijdelijke toename van bepaalde pro-inflammatoire cytokinen door epcoritamab kan de activiteit van het enzym CYP450 remmen. Therapeutische monitoring moet worden overwogen bij initiatie van behandeling met epcoritamab bij patiënten die worden behandeld met CYP450-substraten met een nauwe therapeutische breedte.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste 4 maanden na de behandeling met epcoritamab. Voer een zwangerschapstest uit bij vrouwen die zwanger kunnen worden voordat wordt gestart met behandeling met epcoritamab.

Zwangerschap

Op basis van het werkingsmechanisme kan epcoritamab schadelijk zijn voor de foetus en onder andere B-lymfocytopenie en veranderingen van de normale immuunrespons veroorzaken indien het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Er zijn geen gegevens over het gebruik van epcoritamab bij zwangere vrouwen. Er is geen reproductie-onderzoek bij dieren uitgevoerd met epcoritamab. IgG1-antilichamen, zoals epcoritamab, kunnen de placenta passeren, waardoor de foetus hieraan wordt blootgesteld. Licht zwangere vrouwen voor over het mogelijke risico voor een foetus.

Het gebruik van epcoritamab wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of epcoritamab in de moedermelk wordt uitgescheiden of welk effect het heeft op de melkproductie. Omdat bekend is dat IgG's aanwezig zijn in melk, kan de pasgeborene worden blootgesteld aan epcoritamab via melkoverdracht. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met epcoritamab en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd met epcoritamab (zie rubriek 5.3). Het effect van epcoritamab op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Epcoritamab heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vanwege het risico op ICANS moeten patiënten het advies krijgen om voorzichtig te zijn bij het autorijden, fietsen of bedienen van zware of mogelijk gevaarlijke machines, of deze activiteiten te mijden als zij symptomen hebben.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van epcoritamab werd beoordeeld in een niet-gerandomiseerd onderzoek met één groep van 167 patiënten met gerecidiveerd of refractair LBCL na twee of meer systemische therapielijnen en omvatte alle patiënten die waren ingeschreven voor de dosis van 48 mg en ten minste één dosis epcoritamab ontvingen.

De mediane duur van de blootstelling aan epcoritamab bedroeg 3,7 maanden (spreiding: 0 tot 25 maanden).

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) waren CRS, moeheid, neutropenie, injectieplaatsreacties, skeletspierstelselpijn, buikpijn, pyrexie, nausea en diarree.

Bij 52% van de patiënten traden ernstige bijwerkingen op. De meest voorkomende ernstige bijwerking ($\geq 10\%$) was cytokine-‘release’-syndroom (31%). Zeven patiënten (4,2%) ondervonden een fatale bijwerking (pneumonie bij 3 (1,8%) patiënten, virale infecties bij 3 (1,8%) patiënten, en ICANS bij 1 (0,6%) patiënt).

Bij 6,6% van de patiënten traden bijwerkingen op die leidden tot staken van de behandeling. Bij 6 (3,6%) patiënten werd de behandeling met epcoritamab gestaakt vanwege pneumonie, bij 3 (1,8%) patiënten vanwege virale infecties en bij 1 (0,6%) patiënt elk vanwege CRS, of ICANS, of vermoeidheid.

Bij 32% van de patiënten werd de dosis uitgesteld vanwege bijwerkingen. Bijwerkingen die leidden tot uitstel van de dosis ($\geq 3\%$) waren virale infecties (9,6%), CRS (7,2%), neutropenie (4,8%), pyrexie (3,0%) en trombocytopenie (3,0%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen van epcoritamab uit klinisch onderzoek (tabel 6) worden vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA op basis van de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Binnen elke frequentiegroepering worden de bijwerkingen weergegeven op afnemende volgorde van ernst.

Tabel 6 Bijwerkingen gemeld bij patiënten met gerecidiveerd of refractair LBCL die werden behandeld met epcoritamab in onderzoek GCT3013-01

Systeem/orgaanklasse / voorkeursterm of bijwerking	Alle graden	Graad 3-4
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Virale infectie ^a	Zeer vaak	Vaak
Pneumonie ^b	Zeer vaak	Vaak
Bovenste luchtweginfectie ^c	Vaak	Vaak
Schimmelinfecties ^d	Vaak	
Sepsis ^e	Vaak	Vaak
Cellulitis	Vaak	Vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		
Tumoropvlamming	Vaak	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Neutropenie ^f	Zeer vaak	Zeer vaak
Anemie ^g	Zeer vaak	Zeer vaak
Trombocytopenie ^h	Zeer vaak	Vaak
Lymfopenie ⁱ	Vaak	Vaak
Febriële neutropenie	Vaak	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen		
Cytokine-‘release’-syndroom ^j	Zeer vaak	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Afgenomen eetlust	Zeer vaak	Soms
Hypofosfatemie	Vaak	Vaak
Hypokaliëmie	Vaak	Soms
Hypomagnesiëmie	Vaak	
Tumorlysisyndroom ^k	Vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn	Zeer vaak	Soms
Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom ^j	Vaak	
Hartaandoeningen		
Hartritme stoornissen ^l	Zeer vaak	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Pleurale effusie	Vaak	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Buikpijn ^m	Zeer vaak	Vaak
Nausea	Zeer vaak	Vaak
Diarree	Zeer vaak	
Braken	Zeer vaak	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Rash ⁿ	Vaak	
Pruritus	Vaak	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Skeletspierstelselpijn ^o	Zeer vaak	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Moeheid ^p	Zeer vaak	Vaak
Injectieplaatsreacties ^q	Zeer vaak	
Pyrexie ^r	Zeer vaak	Soms
Oedeem ^s	Zeer vaak	Vaak
Onderzoeken		

Systeem/orgaanklasse / voorkeursterm of bijwerking	Alle graden	Graad 3-4
Alanine aminotransferase verhoogd	Vaak	Soms
Aspartaat aminotransferase verhoogd	Vaak	Vaak
Bloed creatinine verhoogd	Vaak	
Bloed natrium verlaagd	Vaak	Soms
Alkaline fosfatase verhoogd	Vaak	

De bijwerkingen werden gegradeerd aan de hand van NCI CTCAE versie 5.0

^aVirale infectie omvat asymptomatische COVID-19, COVID-19, cytomegalovirusinfectie, reactivatie van een cytomegalovirusinfectie, virale gastro-enteritis, herpes simplex, herpes zoster en orale herpes

^bPneumonie omvat COVID-19-pneumonie en pneumonie

^cBovenste luchtweginfectie omvat laryngitis, faryngitis, respiratoire syncytiële virusinfectie, rhinitis, rhinovirusinfectie en bovenste luchtweginfectie

^dSchimmelinfecties omvat candida infectie, oesofageale candidiasis en orale candidiasis

^eSepsis omvat bacteriëmie, sepsis en septische shock

^fNeutropenie omvat neutropenie en verlaagde neutrofielentelling

^gAnemie omvat anemie en verlaagd serum ferritine

^hTrombocytopenie omvat plaatjestelling verlaagd en trombocytopenie

ⁱLymfopenie omvat lymfocytentelling verlaagd en lymfopenie

^jBijwerkingen van CRS en ICANS werden gegradeerd op basis van de criteria van de American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)

^kTumorlyssyndroom werd gegradeerd op basis van Cairo-Bishop

^lHartritestoornissen omvat bradycardie, sinusbradycardie, sinustachycardie, supraventriculaire tachycardie en tachycardie

^mBuikpijn omvat abdominaal ongemak, buikpijn, pijn in de onderbuik, pijn in de bovenbuik en gevoeligheid van de buik

ⁿRash omvat rash, rash erythemateus, rash maculo-papulair en pustuleuze rash

^oSkeletspierstelselpijn omvat rugpijn, botpijn, flankpijn, skeletspierstelsel borstpijn, skeletspierstelselpijn, myalgie, nekpijn, niet-cardiale pijn op de borst, pijn, pijn aan de extremiteiten en spinale pijn

^pMoeheid omvat asthenie, moeheid en lethargie

^qInjectieplaatsreacties omvatten injectieplaatskneuzing, injectieplaatserytheem, injectieplaatshypertrofie, injectieplaatsontsteking, injectieplaatsgezwel, injectieplaatspijn, injectieplaatspruritus, injectieplaatsrash, injectieplaatsreactie, zwelling van de injectieplaats en injectieplaatsurticaria.

^rPyrexie omvat verhoogde lichaamstemperatuur en pyrexie

^sOedeem omvat gezichtsoedeem, gegeneraliseerd oedeem, oedeem, perifeer oedeem en perifere zwelling

^tBloed natrium verlaagd omvat verlaagd natriumgehalte in het bloed en hyponatriëmie

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Cytokine-'release'-syndroom

CRS, ongeacht de graad, trad op bij 51% (85/167) van de patiënten die werden behandeld met epcoritamab. De incidentie van graad 1 bedroeg 31%, van graad 2 was deze 17% en van graad 3 3,0% van de patiënten. Bij 17% van de patiënten trad herhaaldelijk CRS op. Bij 6,6% van de patiënten trad CRS, ongeacht de graad, op na de primingdosis (cyclus 1, dag 1); bij 13% na de tussendosis (cyclus 1, dag 8); bij 44% na de eerste volledige dosis (cyclus 1, dag 15), bij 4,6% na de tweede volledige dosis (cyclus 1, dag 22) en bij 2,8% na de derde volledige dosis (cyclus, 2 dag 1) of daarna. De mediane tijd tot aanvang van CRS na de meest recent toegediende dosis epcoritamab was 2 dagen (spreiding: 1 tot 11 dagen). De mediane tijd tot aanvang na de eerste volledige dosis was 20,2 uur (spreiding: 0,2 tot 7 dagen). CRS verdween bij 100% van de patiënten; de mediane duur van CRS-voorvallen was 2 dagen (spreiding: 0,1 tot 27 dagen).

Bij de 85 patiënten die CRS kregen, waren de meest voorkomende tekenen en symptomen van CRS o.a. pyrexie 99%, hypotensie 31% en hypoxie 19%. Andere tekenen en symptomen van CRS bij meer dan twee patiënten waren o.a. koude rillingen (11%), tachycardie (waaronder sinustachycardie (9%)), dyspneu (3,5%) en hoofdpijn (3,5%). Tijdelijk gestegen leverenzymen (ALAT of ASAT van > 3 x ULN) kwamen gelijktijdig met CRS voor bij 2,4% van de patiënten met CRS. Zie rubriek 4.2 en 4.4 voor richtlijnen voor monitoring en behandeling.

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom

ICANS trad op bij 6,0% van de patiënten die werden behandeld met epcoritamab; bij 4,2% was dit van graad 1 en bij 1,2% van graad 2. Eén patiënt (0,6%) had een ICANS-voerval van graad 5 (fataal). De mediane tijd tot eerste aanvang van ICANS na het begin van de behandeling met epcoritamab (cyclus 1, dag 1) was 16,5 dagen (spreiding: 8 tot 141 dagen). ICANS verdween bij 90% (9/10) van de patiënten met ondersteunende zorg. De mediane tijd tot ICANS was opgelost was 5 dagen (spreiding: 1 tot 9 dagen). Van de 10 patiënten met ICANS trad ICANS bij 20% van de patiënten op vóór CRS, bij 40% gelijktijdig met CRS, bij 10% na aanvang van CRS en bij 30% zonder CRS.

Ernstige infecties

Bij 25% van de patiënten die werden behandeld met epcoritamab traden ernstige infecties van uiteenlopende graad op. De meest voorkomende ernstige infecties omvatten COVID-19 (6,6%), COVID-19-pneumonie (4,2%), pneumonie (3,6%), sepsis (2,4%), bovenste luchtweginfectie (1,8%), bacteriëmie (1,2%) en septische shock (1,2%). De mediane tijd tot het ontstaan van de eerste ernstige infectie vanaf de aanvang van de behandeling met epcoritamab (cyclus 1 dag 1) bedroeg 56 dagen (spreiding: 4 tot 631 dagen), met een mediane duur van 15 dagen (spreiding: 4 tot 125 dagen). Bij 7 (4,2%) patiënten traden infecties van graad 5 op.

Neutropenie

Neutropenie, ongeacht de graad, trad op bij 31% van de patiënten, waaronder 23% voorvallen van graad 3-4. De mediane tijd tot aanvang van het eerste voorval van neutropenie/verlaagde neutrofielentelling bedroeg 65 dagen (spreiding: 1 tot 750 dagen), met een mediane duur van 15 dagen (spreiding: 2 tot 155 dagen). Van de 51 patiënten die een voorval van neutropenie/verlaagde neutrofielentelling hadden, ontving 51% G-CSF ter behandeling van het voorval.

Tumorlysisyndroom

Bij 1,8% van de patiënten trad TLS op. Er was één patiënt met aanvang op dag 14 en bij wie het op dag 17 was verdwenen. Er waren nog twee patiënten met aanvang op dag 8 en op dag 33, beide voorvallen waren nog aanwezig op het moment van overlijden; de sterfgevallen waren een gevolg van ziekteprogressie.

Tumoropvlamming

Tumoropvlamming kwam voor bij 3,0% van de patiënten, welke allemaal graad 2 waren. De mediane aanvangstijd was 17 dagen (spreiding 9 tot 34 dagen) en de mediane duur was 15,5 dagen (spreiding 1 tot 50 dagen).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Monitor de patiënt in geval van een overdosering op enige tekenen of symptomen van bijwerkingen en dien passende ondersteunende behandeling toe.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, overige Antineoplastische middelen, ATC-code: nog niet toegewezen

Werkingsmechanisme

Epcoritamab is een gehumaniseerd IgG1-bispecifiek antilichaam dat bindt aan een specifiek extracellulair epitoom van CD20 op B-cellen en aan CD3 op T-cellen. De activiteit van epcoritamab is afhankelijk van gelijktijdige binding aan kankercellen die CD20 tot expressie brengen en endogene T-cellen die CD3 tot expressie brengen door epcoritamab, leidend tot specifieke T-celactivatie en T-celgemedieerd doden van cellen die CD20 tot expressie brengen.

Het Fc-deel van epcoritamab wordt onderdrukt om immuuneffectormechanismen te voorkomen die niet bijdragen aan het doel, zoals antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC), complementafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (CDC) en antilichaamafhankelijke cellulaire fagocytose (ADCP).

Farmacodynamische effecten

Epcoritamab induceerde een snelle en aanhoudende depletie van circulerende B-cellen (gedefinieerd als een CD19 B-celtelling van < 10 cellen/ μ l bij de proefpersonen die bij aanvang van de behandeling detecteerbare B-cellen hebben). Eenentwintig procent (21%) van de proefpersonen (n=33) had detecteerbare circulerende B-cellen bij aanvang van de behandeling. Een tijdelijke afname van circulerende T-cellen werd onmiddellijk na elke dosis in cyclus 1 waargenomen en gevolgd door T-celexpansie in daaropvolgende cycli.

Na subcutane toediening van epcoritamab traden voornamelijk na de eerste volledige dosis (48 mg) tijdelijke en bescheiden verhogingen op van de circulerende concentratie van bepaalde cytokinen (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 en IL-10), met een piekniveau 1 tot 4 dagen na de dosis. De cytokinenconcentraties keerden terug naar baseline vóór de volgende volledige dosis, na cyclus 1 konden echter ook verhogingen van cytokinen worden waargenomen.

Immunogeniciteit

Anti-drug-antilichamen (ADA) werden vaak gedetecteerd. In de onderzoeken GCT3013-01 en GCT3013-04 bedroeg de incidentie van tijdens de behandeling opgetreden ADA's bij het goedgekeurde doseringsschema van 48 mg in de DLBCL-doelpopulatie 2,9% (2,9% positief, 2,9% onbepaald en 94,3% negatief, N=140 evalueerbare patiënten) en 2,6% (2,6% positief, 2,6% onbepaald en 94,9% negatief, N = 39 evalueerbare patiënten). Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor de invloed van ADA op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid, maar de gegevens zijn nog steeds beperkt. Neutraliserende antilichamen zijn niet beoordeeld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onderzoek GCT3013-01 was een open-label multicenteronderzoek met meerdere cohorten en één groep waarin epcoritamab werd beoordeeld als monotherapie bij patiënten met gerecidiveerd of refractair grootcellig B-cellymfoom (LBCL), inclusief diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), na twee of meer systemische therapieën. Het onderzoek omvat een dosisescalatiedeel en een

expansiedeel. In het expansiedeel van het onderzoek waren een cohort met agressief non-hodgkinlymfoom (aNHL), een cohort met indolent NHL (iNHL) en een cohort met mantelcellymfoom (MCL) opgenomen. Het centraal staande aNHL-cohort bestond uit patiënten met LBCL (N = 157), waaronder patiënten met DLBCL (N = 139, van wie 12 patiënten herschikkingen hadden van MYC, BCL2, en/of BCL6, d.w.z. DH/TH), met hooggradig B-cellymfoom (HGBCL) (N = 9), met folliculair lymfoom graad 3B (FL) (N = 5) en patiënten met primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL) (N = 4). In het DLBCL-cohort had 29% (40/139) van de patiënten een DLBCL transformatie als gevolg van een indolent lymfoom. Patiënten die in het onderzoek werden opgenomen, moesten een volgens de WHO classificatie 2016 of WHO classificatie 2008 gedocumenteerd CD20+ volwassen B-cel neoplasma hebben gebaseerd op een representatief pathologieverslag, bij wie eerdere autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) had gefaald of niet in aanmerking kwamen voor autologe HSCT, waren patiënten met een lymfocytentelling van $< 5 \times 10^9/l$ en patiënten met ten minste 1 eerdere behandeling die monoklonale anti-CD20-antilichamen bevatte. Deelname aan het onderzoek was niet mogelijk voor patiënten met lymfoom waarbij het centraal zenuwstelsel (CZS) was aangedaan, eerdere behandeling met allogene HSCT of een solide orgaantransplantatie, chronische actieve infectieziekten, alle patiënten met bekende verminderde T-celimmunitet, een creatinineklaring van minder dan 45 ml/min, alanine-aminotransferase van > 3 maal de normale bovengrens, cardiale ejectiefraction van minder dan 45%, en bekende klinisch significante hart- en vaatziekte. De werkzaamheid werd beoordeeld bij 139 patiënten met DLBCL die ten minste één dosis epcoritamab s.c. hadden ontvangen in cycli van 4 weken, d.w.z. 28 dagen. Monotherapie met epcoritamab werd als volgt toegediend:

- Cyclus 1: epcoritamab 0,16 mg op dag 1, 0,8 mg op dag 8, 48 mg op dag 15 en dag 22
- Cyclus 2-3: epcoritamab 48 mg op dag 1, 8, 15 en 22
- Cyclus 4-9: epcoritamab 48 mg op dag 1 en 15
- Cyclus 10 en volgende: epcoritamab 48 mg op dag 1

Patiënten ontvingen epcoritamab tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad.

De demografische kenmerken en kenmerken bij baseline worden weergegeven in tabel 7.

Tabel 7 Demografische kenmerken en kenmerken bij baseline van patiënten met DLBCL in onderzoek GCT3013-01

Kenmerken	(N = 139)
Leeftijd	
Mediaan, jaar (min, max)	66 (22, 83)
< 65 jaar, n (%)	66 (47)
65 tot < 75 jaar, n (%)	44 (32)
≥ 75 jaar, n (%)	29 (21)
Mannen, n (%)	85 (61)
Ras, n (%)	
Wit	84 (60)
Aziatisch	27 (19)
Anders	5 (4)
Niet gemeld	23 (17)
ECOG-performance status; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stadium ziekte ^c bij aanvankelijke diagnose, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Aantal eerdere therapielijnen tegen lymfoom	
Mediaan (min, max)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)

Kenmerken	(N = 139)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Voorgeschiedenis DLBCL; n (%)	
De novo DLBCL	97 (70)
DLBCL ontstaan uit indolent lymfoom	40 (29)
FISH-analyse door centraal lab ^d , N = 88	
Double-hit/Triple-hit lymfoom, n (%)	12 (14)
Eerdere autologe HSCT	26 (19)
Eerdere therapie; n (%)	
Eerdere CAR-T	53 (38)
Primaire refractaire ziekte ^a	82 (59)
Refractair voor ≥ 2 opeenvolgende eerdere behandellijnen tegen lymfoom ^b	104 (75)
Refractair voor de laatste therapielijn met systemische antineoplastische middelen ^b	114 (82)
Refractair voor eerdere anti-CD20-therapie	117 (84)
Refractair voor CAR-T	39 (28)
^a Een patiënt wordt als primair refractair beschouwd indien deze refractair is voor eerstelijnsbehandeling tegen lymfoom. ^b Een patiënt wordt als refractair beschouwd indien deze ziekteprogressie heeft tijdens de therapie of binnen < 6 maanden na afronding van de therapie. Een patiënt wordt als recidief beschouwd indien deze terugkerende ziekte heeft ≥ 6 maanden na afronding van de therapie. ^c Op basis van Ann Arbor-stadiëring. ^d Er werd post-hoc FISH-analyse door het centrale laboratorium uitgevoerd op voor diagnostiek beschikbare tumorweefselcouples van baseline van 88 patiënten met DLBCL.	

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het totale responspercentage (ORR) volgens de Lugano-classificatie (2014) zoals beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC). De mediane opvolgingstijd bedroeg 10,7 maanden (spreiding: 0,3 tot 17,9 maanden). De mediane duur van de blootstelling bedroeg 4,1 maanden (spreiding: 0 tot 18 maanden).

Tabel 8 Werkzaamheidsresultaten in onderzoek GCT3013-01 bij patiënten met DLBCL^a

Eindpunt Beoordeling door IRC	Epcoritamab (N = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95%-BI)	(53,3; 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95%-BI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95%-BI)	(16,3; 30,9)
DOR ^b	
Mediaan (95%-BI), maanden	15,5 (9,7; NR)
DOCR ^b	
Mediaan (95%-BI), maanden	NR (12,0; NR)
TTR, mediaan (spreiding), maanden	
	1,4 (1; 8,4)
BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; DOR = duur van respons; DOCR = duur van complete respons; IRC = onafhankelijke beoordelingscommissie; ORR = totaal responspercentage; PR = partiële respons; TTR = tijd tot respons	

Eindpunt Beoordeling door IRC	Epcoritamab (N = 139)
^a Bepaald op basis van de Lugano-classificatie (2014) zoals beoordeeld door de onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC) ^b Omvatte patiënten met aanvankelijke PZ volgens Lugano of IR volgens LYRIC die later PR/CR bereikten.	

De mediane tijd tot CR bedroeg 2,6 maanden (spreiding: 1,2 tot 10,2 maanden).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met epcoritamab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met rijpe B-celmaligniteiten zoals vastgesteld in het pediatriesch implementatieplan (PIP) bij de toegekende indicatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De populatiefarmacokinetiek na subcutane toediening van epcoritamab werd beschreven door middel van een tweecompartimentenmodel met subcutane absorptie volgens het eerste-ordeproces en doelgedieerde eliminatie van het geneesmiddel. De matige tot hoge farmacokinetische variabiliteit voor epcoritamab werd waargenomen en gekenmerkt door interindividuele variabiliteit (IIV) met een variatiecoëfficiënt (CV) uiteenlopend van 25,7% tot 137,5% voor de FK parameters van epcoritamab.

Op basis van individueel geschatte blootstellingen aan de hand van populatie-farmacokinetische modellering, na de aanbevolen s.c. dosis epcoritamab van 48 mg, bedraagt de meetkundig gemiddelde (% CV) C_{max} van epcoritamab 10,8 mcg/ml (41,7%) en is de AUC_{0-7d} 68,9 dag*mcg/ml (45,1%) aan het eind van het wekelijkse doseringsschema. De C_{dal} bij week 12 bedraagt 8,4 (53,3%) mcg/ml.

De meetkundig gemiddelde (% CV) C_{max} van epcoritamab is 7,52 mcg/ml (41,1%) en de AUC_{0-14d} is 82,6 dag*mcg/ml (49,3%) aan het eind van het q2w-schema. De C_{dal} voor het q2W-schema is 4,1 (73,9%) mcg/ml.

De meetkundig gemiddelde (% CV) C_{max} van epcoritamab is 4,76 mcg/ml (51,6%) en de AUC_{0-28d} is 74,3 dag*mcg/ml (69,5%) bij steady-state tijdens het q4w-schema. De C_{dal} voor het q4W-schema is 1,2 (130%) mcg/ml.

Absorptie

De piekconcentraties traden op na ongeveer 3-4 dagen (T_{max}) bij patiënten met LBCL die de volledige dosis van 48 mg ontvingen.

Distributie

Het meetkundig gemiddelde (% CV) centrale distributievolume is 8,27 l (27,5%) en het waargenomen steady-state distributievolume is 25,6 l (81,8%) op basis van populatie-FK-modellering.

Biotransformatie

De metabole route van epcoritamab is niet rechtstreeks onderzocht. Epcoritamab wordt naar verwachting, zoals andere therapeutische eiwitten, afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren via katabole routes.

Eliminatie

Naar verwachting ondergaat epcoritamab verzadigbare doelgedieerde klaring. De meetkundig gemiddelde (% CV) klaring (1/dag) bedraagt 0,441 (27,8%). De halfwaardetijd van epcoritamab is afhankelijk van de concentratie. De van het populatie-FK-model afgeleide meetkundig gemiddelde halveringstijd van een volledige dosis epcoritamab (48 mg) liep uiteen van 22 tot 25 dagen, op basis van de doseringsfrequentie.

Speciale patiëntengroepen

Er werden geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van epcoritamab (cyclus 1 AUC binnen ongeveer 36%) waargenomen op basis van leeftijd (20 tot 89 jaar), geslacht of ras/ethniciteit (wit, Aziatisch en anders), licht tot matig ernstig verminderde creatinineklaring door de nieren (CLcr \geq 30 ml/min tot CLcr < 90 ml/min), en lichte leverinsufficiëntie (totaal bilirubine \leq ULN en ASAT > ULN, of totaal bilirubine van 1 tot 1,5 maal de ULN en ASAT), rekening houdend met verschillen in lichaamsgewicht. Er werd geen onderzoek gedaan bij patiënten met ernstige tot terminale nierziekte (CLcr < 30 ml/min) of ernstige leverinsufficiëntie (totaal bilirubine van > 3 maal ULN en ASAT). Er zijn slechts zeer beperkt gegevens beschikbaar over matig ernstige leverinsufficiëntie (totaal bilirubine van > 1,5 tot 3 maal ULN en ASAT, N = 1). De farmacokinetiek van epcoritamab bij deze patiëntengroepen is derhalve niet bekend.

Zoals bij andere therapeutische eiwitten heeft het lichaamsgewicht (39 tot 144 kg) een statistisch significant effect op de farmacokinetiek van epcoritamab. Op basis van blootstellings-responsanalyse en klinische gegevens, rekening houdend met de blootstelling bij patiënten met ofwel een laag (bijv. 46 kg) ofwel een hoog (bijv. 105 kg) lichaamsgewicht en binnen alle categorieën voor lichaamsgewicht (< 65 kg, 65- < 85, \geq 85), is het effect op blootstellingen niet klinisch relevant.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van epcoritamab bij pediatrische patiënten is niet vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Farmacologie en/of toxicologie bij dieren

Er is geen reproductie- of ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek met epcoritamab uitgevoerd bij dieren. Bij cynomolgusapen werden effecten waargenomen die in het algemeen consistent waren met het farmacologische werkingsmechanisme van epcoritamab. Deze bevindingen omvatten onder andere dosisgerelateerde nadelige klinische symptomen (waaronder braken, verminderde activiteit en mortaliteit bij hoge doses) en cytokinenafgifte, reversibele hematologische veranderingen, reversibele B-celdepletie in perifere bloed en reversibele afgenomen lymfoïde cellulariteit in secundair lymfweefsel.

Mutageniteit

Er is geen mutageniteitsonderzoek uitgevoerd met epcoritamab.

Carcinogeniciteit

Er is geen carcinogeniciteitsonderzoek uitgevoerd met epcoritamab.

Vermindering van vruchtbaarheid

Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek met epcoritamab bij dieren uitgevoerd. Epcoritamab veroorzaakte echter geen toxicologische veranderingen in de voortplantingsorganen van mannelijke of vrouwelijke cynomolgusapen bij doses tot 1 mg/kg/week in een 5 weken durend algemeen toxiciteitsonderzoek met intraveneuze toediening. De AUC-blootstellingen (tijdgemiddeld over 7 dagen) bij de hoge dosis waren bij cynomolgusapen vergelijkbaar met die van patiënten (AUC0-7d) die de aanbevolen dosis ontvingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaattrihydraat
Azijnzuur
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen en/of verdunningsmiddelen gemengd worden dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

2 jaar.

Bereide epcoritamab

De chemische en fysische stabiliteit na opening zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C en tot 12 uur bij kamertemperatuur (20-25 °C).

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden na opening de verantwoordelijkheid van de gebruiker en bedragen deze gewoonlijk niet meer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij de bereiding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Beperk blootstelling aan daglicht tot een minimum. Laat de epcoritamab-oplossing op kamertemperatuur komen voor toediening. Voer ongebruikte epcoritamab-oplossing af na de toegestane bewaartijd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie/opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon type 1 met een bromobutyl rubberen stop die aan de contactzijde gecoat is met fluorpolymeer en een aluminium verzegeling heeft met een oranje plastic flip-off dop, met daarin 48 mg per 0,8 ml oplossing voor injectie.

Elke doos bevat één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Epcoritamab moet door een zorgverlener worden bereid en toegediend als een subcutane injectie. Elke injectieflacon met epcoritamab is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Elke injectieflacon bevat een overmaat volume om het optrekken van de op het etiket vermelde hoeveelheid mogelijk te maken.

De toediening van epcoritamab vindt plaats in de loop van cycli van 28 dagen volgens het doseringsschema in rubriek 4.2.

Epcoritamab moet vóór de toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. De oplossing voor injectie moet een kleurloze tot lichtgele oplossing zijn. Niet gebruiken als de oplossing verkleurd of troebel is, of als er vreemde deeltjes aanwezig zijn.

Bereidingsinstructies volledige dosis 48 mg **geen verdunning nodig**

Tepkinly 48 mg in injectieflacon wordt geleverd als gebruiksklare oplossing die vóór de toediening niet hoeft te worden verdund.

Epcoritamab moet worden bereid met een aseptische techniek. Filtratie van de oplossing is niet nodig.

1)	Bereid de injectieflacon met epcoritamab voor a) Neem één injectieflacon met 48 mg epcoritamab met de oranje dop uit de koelkast. b) Laat de injectieflacon niet langer dan 1 uur op kamertemperatuur komen. c) Draai de injectieflacon met epcoritamab rustig rond. De injectieflacon NIET stevig ronddraaien of flink schudden.
2)	Trek de dosis op Trek 0,8 ml epcoritamab op in een spuit.
3)	Label de spuit Label de spuit met de productnaam, dosissterkte (48 mg), datum en de tijd van de dag. Zie rubriek 6.3 voor het bewaren van de bereide epcoritamab.
4)	Voer de injectieflacon en het eventuele ongebruikte deel van epcoritamab af overeenkomstig lokale voorschriften.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1759/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 september 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EG) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Extra risicobeperkende maatregelen om de belangrijke vastgestelde risico's van CRS en ICANS tot een minimum te beperken, bestaan uit een patiëntenkaart bedoeld voor patiënten die worden behandeld met epcoritamab.

Vóór het in de handel brengen van epcoritamab in elke lidstaat moet de vergunninghouder met de nationale bevoegde instantie overeenstemming bereiken over de inhoud en het formaat van de patiëntenkaart, waaronder communicatiemediën, distributievoorwaarden en andere aspecten van het programma.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting epcoritamab zullen voorschrijven en patiënten die worden behandeld met epcoritamab in elke lidstaat waar epcoritamab in de handel wordt gebracht, toegang hebben tot/worden voorzien van de patiëntenkaart waarop de risico's van CRS en ICANS aan patiënten worden uitgelegd.

De patiëntenkaart zal de volgende belangrijke boodschappen bevatten:

- Informatie verstrekken over tekenen/symptomen van CRS en ICANS
- Patiënten aansporen om direct contact op te nemen met hun beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg/spoedeisende hulp indien ze tekenen of symptomen van CRS en ICANS opmerken
- Een waarschuwing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt op enig moment behandelen, bijvoorbeeld in een spoedeisende situatie, dat de patiënt epcoritamab gebruikt
- Contactgegevens van de persoon die epcoritamab heeft voorgeschreven

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): De vergunninghouder verstrekt de bijgewerkte CSR voor het escalatiegedeelte van onderzoek GCT3013-01.	22 Dec 2023

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de veiligheid en werkzaamheid van epcoritamab bij de behandeling van R/R DLBCL na twee of meer lijnen systemische therapie te bevestigen, moeten de primaire (inclusief definitieve OS-analyse) en definitieve CSR voor onderzoek GCT3013-05 worden ingediend.	

Beschrijving	Uiterste datum
- Primaire analyse CSR (inclusief definitieve OS-analyse) — uiterste datum: Q4/2024 - Definitieve CSR — uiterste datum: Q1 2029.	Q4/2024 Q1/2029
Om de veiligheid en werkzaamheid van epcoritamab bij de behandeling van gerecidiveerd of refractair DLBCL na twee of meer lijnen systemische therapie te bevestigen, moet de vergunninghouder het definitieve CSR voor de centraal staande aNHL-cohort van onderzoek GCT3013-01 indienen.	Q3/2026

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tepkinly 4 mg/0,8 ml concentraat voor oplossing voor injectie
epcoritamab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 4 mg epcoritamab in 0,8 ml, in een concentratie van 5 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumacetaatrihydraat, azijnzuur, sorbitol (E420), polysorbaat 80, water voor injecties.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Verdunnen voor gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Hier openen

Ga voor meer informatie over en hulp bij gebruik van Tepkinly naar www.tepkinly.eu of scan deze code.

QR-code wordt toegevoegd

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1759/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Tepkinly 4 mg/0,8 ml steriel concentraat
epcoritamab
s.c. na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

AbbVie (als logo)

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tepkinly 48 mg oplossing voor injectie
epcoritamab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 48 mg epcoritamab in 0,8 ml, in een concentratie van 60 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumacetaatrihydraat, azijnzuur, sorbitol (E420), polysorbaat 80, water voor injecties.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Hier openen

Ga voor meer informatie over en hulp bij gebruik van Tepkinly naar www.tepkinly.eu of scan deze code.

QR-code wordt toegevoegd

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Gekoeld bewaren en transporteren.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1759/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Tepkinly 48 mg injectie
epcoritamab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,8 ml

6. OVERIGE

AbbVie (als logo)

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Tepkinly 4 mg/0,8 ml concentraat voor oplossing voor injectie epcoritamab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
 - Uw arts zal u een patiëntenkaart geven. Lees deze aandachtig door en volg de instructies die erop staan. Houd deze patiëntenkaart altijd bij u.
 - Laat de patiëntenkaart altijd aan de arts of verpleegkundige zien als u ze ziet, of als u naar het ziekenhuis gaat.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tepkinly en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tepkinly en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Tepkinly?

Tepkinly is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof epcoritamab bevat. Tepkinly wordt gebruikt als op zichzelf staande behandeling (monotherapie) voor volwassen patiënten met een vorm van bloedkanker die diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) wordt genoemd, bij wie de ziekte is teruggekomen of niet reageerde op eerdere behandelingen na ten minste twee eerdere therapieën.

Hoe werkt dit middel?

Epcoritamab is specifiek ontwikkeld om uw eigen afweersysteem te helpen om kanker (lymfoom)-cellen aan te vallen. Epcoritamab werkt door zich in uw lichaam te hechten aan de afweercellen en kankercellen en deze samen te brengen, zodat uw afweersysteem de kankercellen kan vernietigen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Twijfelt u of u allergisch bent voor een van de stoffen? Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u

- op dit moment of in het verleden problemen heeft (gehad) met uw zenuwstelsel, zoals insulden (epileptische aanvallen)
- een infectie heeft
- binnenkort wordt gevaccineerd of weet dat u in de nabije toekomst mogelijk gevaccineerd moet worden.

Is een van de bovenstaande situaties op u van toepassing of heeft u twijfels? Bespreek dit met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u klachten van een van de hieronder genoemde bijwerkingen krijgt tijdens of na behandeling met Tepkinly. Hiervoor kan aanvullende medische behandeling nodig zijn.

- **Cytokinenafgiftesyndroom** – een levensbedreigende aandoening die koorts, overgeven, moeite met ademen/kortademigheid, koude rillingen, snelle hartslag, hoofdpijn en duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd veroorzaakt door geneesmiddelen die de T-cellen stimuleren.
– Voorafgaand aan elke injectie onder de huid kunt u geneesmiddelen krijgen die helpen om mogelijke effecten van het cytokinenafgiftesyndroom te verminderen.
- **ICANS (immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom)** - Mogelijke klachten hiervan zijn problemen met het gebruik van taal (waaronder spraak, begrip, schrijven en lezen), zich suf voelen, verwarring/desoriëntatie, spierzwakte, insulden, zwelling van een gedeelte van de hersenen en geheugenverlies.
- **Tumorlysisyndroom** – sommige mensen kunnen ongebruikelijke gehalten van sommige zouten in het bloed krijgen – veroorzaakt door de snelle afbraak van kankercellen tijdens de behandeling. Dit wordt tumorlysisyndroom (TLS) genoemd.
 - Uw arts of verpleegkundige zal bloedonderzoek doen om op deze aandoening te controleren. Voorafgaand aan elke injectie onder de huid, moet u goed gehydrateerd zijn en is het mogelijk dat u andere geneesmiddelen krijgt die kunnen helpen hoge urinezuurgehalten te verlagen en die helpen mogelijke effecten van tumorlysisyndroom te verminderen.
- **Tumoropvlamming** - als uw kanker wordt vernietigd, kan deze reageren en erger lijken te worden – dit wordt een ‘tumoropvlammings-reactie’ genoemd.
- **Infecties** – u kunt tekenen van een infectie krijgen, zoals koorts van 38 °C of hoger, koude rillingen, hoesten, of pijn bij het plassen. Welke tekenen dat zijn, is afhankelijk van waar in het lichaam de infectie is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Tepkinly wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat er geen gegevens zijn over het gebruik in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tepkinly nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die zonder recept verkrijgbaar zijn en kruidengeneesmiddelen.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Gebruik Tepkinly niet tijdens de zwangerschap, want dit kan nadelige gevolgen hebben voor uw ongeboren baby. Uw arts kan u vragen om vóór aanvang van de behandeling een zwangerschapstest te doen.

Anticonceptie

Als u een vrouw bent die kinderen kan krijgen, moet u effectieve anticonceptie gebruiken om te voorkomen dat u zwanger wordt terwijl u Tepkinly gebruikt en gedurende ten minste 4 maanden na uw laatste dosis Tepkinly. Als u zwanger raakt in deze tijd, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Bespreek met uw arts of verpleegkundige welke anticonceptiemethoden geschikt zijn.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Tepkinly en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis. Het is niet bekend of Tepkinly in moedermelk terechtkomt en of het gevolgen kan hebben voor uw baby.

Vruchtbaarheid

Het effect van Tepkinly op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen is niet bekend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Vanwege de mogelijke klachten van ICANS moet u voorzichtig zijn bij het autorijden, fietsen of bedienen van zware of mogelijk gevaarlijke machines. Heeft u op dit moment zulke klachten? Doe deze dingen dan niet en neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker. In rubriek 4 vindt u meer informatie over bijwerkingen.

Tepkinly bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Tepkinly bevat sorbitol

Dit geneesmiddel bevat 21,9 mg sorbitol per injectieflacon, overeenkomend met 27,33 mg/ml.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Uw behandeling wordt uitgevoerd door een arts die ervaring heeft met het behandelen van kanker. Houd u aan het behandelschema dat uw arts u heeft uitgelegd.

Tepkinly wordt door een arts of verpleegkundige aan u toegediend als een injectie onder de huid. Tepkinly wordt aan u toegediend in cycli van 28 dagen, volgens een toedieningsschema dat u van uw arts heeft gekregen.

U krijgt Tepkinly toegediend volgens het volgende schema

Cyclus	Toedieningsschema
Cyclus 1 t/m 3	Wekelijks
Cyclus 4 t/m 9	Elke twee weken
Cyclus 10 en volgende	Elke vier weken

Mogelijk krijgt u nog andere geneesmiddelen voordat u Tepkinly krijgt. Deze zijn bedoeld om reacties zoals cytokinenafgiftesyndroom en koorts te voorkomen in cyclus 1 (en mogelijk in latere cycli).

Deze geneesmiddelen kunnen bijvoorbeeld zijn:

- Corticosteroiden – bijvoorbeeld prednisolon of vergelijkbaar
- Een antihistaminicum – bijvoorbeeld difenhydramine
- Paracetamol

U krijgt de eerste volledige dosis (48 mg) Tepkinly op dag 15 van cyclus 1. Uw arts zal controleren hoe uw behandeling werkt en u vragen om 24 uur na de eerste volledige dosis (48 mg) in een ziekenhuis te blijven, omdat dit de periode is dat reacties zoals CRS, ICANS en koorts het vaakst optreden.

U krijgt Tepkinly zolang uw arts denkt dat u voordeel heeft van de behandeling.

Uw arts kan uw behandeling met Tepkinly uitstellen of helemaal stoppen als u bepaalde bijwerkingen krijgt.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u uw afspraak met de arts vergeet of mist, maak dan onmiddellijk een nieuwe afspraak. Om te zorgen dat de behandeling volledig werkt, is het heel belangrijk om geen dosis te missen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met de behandeling met Tepkinly zonder dit met uw arts te bespreken. Als u stopt met de behandeling, kan uw toestand verergeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de klachten van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt. U kunt een of meerdere van deze klachten krijgen.

Cytokinenafgiftesyndroom (CRS) (Zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

Klachten zijn onder andere

- koorts
- overgeven
- duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd
- koude rillingen
- snelle hartslag
- moeite met ademen/kortademigheid
- hoofdpijn

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) (Vaak: komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- effecten op het zenuwstelsel; de klachten hiervan kunnen dagen of weken nadat u de injectie heeft gekregen ontstaan en kunnen in eerste instantie nauwelijks merkbaar zijn. Enkele van deze klachten kunnen wijzen op een ernstige immuunreactie die “immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom” (ICANS) heet. Klachten zijn onder andere
 - moeite met praten of schrijven
 - zich suf voelen
 - verwarring/desoriëntatie
 - spierzwakte
 - insulten
 - geheugenverlies

Tumorlyssyndroom (TLS) (Vaak: komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

Klachten zijn onder andere

- koorts
- koude rillingen
- overgeven
- verwardheid
- kortademigheid
- insulten
- onregelmatige hartslag
- donkere of troebele urine
- ongebruikelijke vermoeidheid
- spier- of gewrichtspijn

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt, of als deze erger worden.

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- virus infectie
- pneumonie (longontsteking)
- afgenomen eetlust
- onregelmatige hartslag
- pijn in botten, gewrichten, banden en spieren
- pijn in het buikgebied
- hoofdpijn
- misselijkheid
- diarree
- overgeven
- moeheid
- injectieplaatsreacties
- koorts
- zwelling

Aangetoond bij bloedonderzoek

- te weinig van een type witte bloedcellen in uw bloed die infecties bestrijden (neutropenie)
- te weinig rode bloedcellen, wat vermoeidheid, een bleke huid en kortademigheid kan veroorzaken (bloedarmoede)
- te weinig bloedplaatjes in uw bloed, wat kan leiden tot bloedingen en blauwe plekken (trombocytopenie)

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- koorts als gevolg van een infectie wanneer u te weinig witte bloedcellen heeft (febriele neutropenie)
- bovenste luchtweginfecties (infectie van de luchtwegen)
- gevoelige gezwollen lymfeklieren, pijn op de borst, hoesten of moeite met ademen, pijn op de plaats van de tumor (tumoropvlamming)
- schimmelinfecties (veroorzaakt door een soort ziektekiem die schimmel wordt genoemd)
- huidinfecties
- levensbedreigende reactie van het lichaam op een infectie (sepsis)
- afname van een type witte bloedcel, lymfocyten genaamd, waardoor het vermogen van het lichaam om infecties te bestrijden kan worden aangetast (lymfopenie)
- een snelle afbraak van tumorcellen, wat leidt tot chemische veranderingen in het bloed en schade aan organen, waaronder de nieren, het hart en de lever (tumorlyssyndroom)

- extra vocht rond de longen dat het ademen kan bemoeilijken (pleurale effusie)
- uitslag
- jeuk (pruritus)

Aangetoond in bloedonderzoeken

- laag gehalte in het bloed aan fosfaten, kalium, magnesium of natrium
- verhoogd creatininegehalte in het bloed, een afbraakproduct van spierweefsel
- verhoogde bloedspiegel van de levereiwitten, wat kan duiden op problemen met de lever

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Tepkinly wordt door de arts, verpleegkundige of apotheker in het ziekenhuis of de kliniek bewaard. Zo wordt dit middel op de juiste manier bewaard:

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos van de injectieflacon na EXP. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C tot 8 °C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- De injectieflacon in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.
- Tepkinly 4 mg/0,8 ml is een geconcentreerde oplossing en moet voor gebruik worden verdund.
- Indien de bereide oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan deze gedurende maximaal 24 uur vanaf het moment van bereiding worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C.
- Binnen deze 24 uur kan de bereide oplossing gedurende maximaal 12 uur bij kamertemperatuur (20-25 °C) worden bewaard, vanaf het begin van de dosisbereiding tot de toediening.
- Laat de verdunde oplossing op kamertemperatuur komen voor gebruik.

Uw arts, verpleegkundige of apotheker zal eventueel ongebruikt geneesmiddel afvoeren volgens de lokale voorschriften. Als geneesmiddelen op de juiste manier worden afgevoerd, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is epcoritamab. Elke injectieflacon van 0,8 ml bevat 4 mg epcoritamab in een concentratie van 5 mg/ml.
- De andere hulpstoffen in dit middel zijn natriumacetaat trihydraat, azijnzuur, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injecties (zie rubriek 2 “Tepkinly bevat natrium” en “Tepkinly bevat sorbitol”).

Hoe ziet Tepkinly eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tepkinly is een concentraat voor oplossing voor injectie. Het is een kleurloze tot lichtgele oplossing die wordt geleverd in een glazen injectieflacon.

Elke doos bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

AbbVie 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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Gedetailleerde en bijgewerkte informatie over dit geneesmiddel is ook beschikbaar door de QR-code hieronder of op de buitendoos te scannen met een smartphone. Dezelfde informatie is ook beschikbaar onder de volgende URL: www.tepkinly.eu.

QR-code wordt toegevoegd

Neem contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om naar deze bijsluiter te luisteren of een exemplaar in <braille>, <groteletterdruk> of <audio> aan te vragen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Epcoritamab wordt bereid en toegediend als een subcutane injectie.
Elke injectieflacon met epcoritamab is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Elke injectieflacon bevat een overmaat volume om het optrekken van de op het etiket vermelde hoeveelheid mogelijk te maken.

Epcoritamab moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden verdund en toegediend met een aseptische techniek.

Filtratie van de verdunde oplossing is niet nodig.

Epcoritamab moet vóór de toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Het concentraat moet een kleurloze tot lichtgele oplossing zijn. Niet gebruiken als de oplossing verkleurd of troebel is, of als er vreemde deeltjes aanwezig zijn.

Bereidingsinstructies primingdosis 0,16 mg – 2 verdunningen nodig

Gebruik voor elke volgende stap een spuit, injectieflacon en naald van een geschikte maat.

1) Bereid de injectieflacon met Tepkinly voor

- a) Neem één injectieflacon met 4 mg/0,8 ml Tepkinly met de **lichtblauwe** dop uit de koelkast.
- b) Laat de injectieflacon niet langer dan 1 uur op kamertemperatuur komen.
- c) Draai de injectieflacon met Tepkinly rustig rond.

De injectieflacon **NIET** stevig ronddraaien of flink schudden.

2) Voer de eerste verdunning uit

- a) Markeer een lege injectieflacon van een geschikte maat als "**Verdunning A**".
- b) Breng **0,8 ml Tepkinly** over naar de injectieflacon **Verdunning A**.
- c) Breng **4,2 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) steriele oplossing** over naar de injectieflacon **Verdunning A**. De initiële verdunde oplossing bevat 0,8 mg/ml epcoritamab.
- d) Draai de injectieflacon met **Verdunning A** gedurende 30-45 seconden rustig rond.

3) Voer de tweede verdunning uit

- a) Markeer een lege injectieflacon van een geschikte maat als "**Verdunning B**".
- b) Breng **2 ml oplossing** uit de injectieflacon **Verdunning A** over naar de injectieflacon **Verdunning B**. De injectieflacon met **Verdunning A** is nu niet meer nodig en moet worden weggegooid.
- c) Breng **8 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) steriele oplossing** over naar de injectieflacon **Verdunning B** om een eindconcentratie van 0,16 mg/ml te maken.
- d) Draai de injectieflacon met **Verdunning B** gedurende 30-45 seconden rustig rond.

4) Trek de dosis op

Trek **1 ml van de verdunde epcoritamab** op uit de injectieflacon **Verdunning B** met een spuit.
De injectieflacon met **Verdunning B** is nu niet meer nodig en moet worden weggegooid

5) Label de spuit

Label de spuit met de productnaam, dosissterkte (0,16 mg), datum en de tijd van de dag.

6) Voer de injectieflacon en het eventuele ongebruikte deel Tepkinly af overeenkomstig lokale voorschriften.

Bereidingsinstructies tussendosis 0,8 mg – 1 verdunning nodig

Gebruik voor elke volgende stap een spuit, injectieflacon en naald van een geschikte maat.

1) Bereid de injectieflacon met Tepkinly voor

- a) Neem één injectieflacon met 4 mg/0,8 ml Tepkinly met de **lichtblauwe** dop uit de koelkast.
- b) Laat de injectieflacon niet langer dan 1 uur op kamertemperatuur komen.
- c) Draai de injectieflacon met Tepkinly rustig rond.

De injectieflacon **NIET** stevig ronddraaien of flink schudden.

2) Voer de verdunning uit

- a) Markeer een lege injectieflacon van een geschikte maat als "**Verdunning A**".
 - b) Breng **0,8 ml Tepkinly** over naar de injectieflacon **Verdunning A**.
 - c) Breng **4,2 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) steriele oplossing** over naar de injectieflacon **Verdunning A** om een eindconcentratie van 0,8 mg/ml te maken.
 - d) Draai de injectieflacon met **Verdunning A** gedurende 30-45 seconden rustig rond.
- 3) Trek de dosis op
- a) Trek **1 ml van de verdunde epcoritamab** op uit de injectieflacon **Verdunning A** met een spuit. De injectieflacon met **Verdunning A** is nu niet meer nodig en moet worden weggegooid
- 4) Label de spuit
Label de spuit met de productnaam, dosissterkte (0,8 mg), datum en de tijd van de dag.
- 5) Voer de injectieflacon en het eventuele ongebruikte deel Tepkinly af overeenkomstig lokale voorschriften.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Tepkinly 48 mg oplossing voor injectie epcoritamab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
 - Uw arts zal u een patiëntenkaart geven. Lees deze aandachtig door en volg de instructies die erop staan. Houd deze patiëntenkaart altijd bij u.
 - Laat de patiëntenkaart altijd aan de arts of verpleegkundige zien als u ze ziet, of als u naar het ziekenhuis gaat.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Tepkinly en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tepkinly en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Tepkinly?

Tepkinly is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof epcoritamab bevat. Tepkinly wordt gebruikt als op zichzelf staande behandeling (monotherapie) voor volwassen patiënten met een vorm van bloedkanker die diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) wordt genoemd, bij wie de ziekte is teruggekomen of niet reageerde op eerdere behandeling na ten minste twee eerdere therapieën.

Hoe werkt dit middel?

Epcoritamab is specifiek ontwikkeld om uw eigen afweersysteem te helpen om kanker (lymfocyt)-cellen aan te vallen. Epcoritamab werkt door zich in uw lichaam te hechten aan de afweercellen en kankercellen en deze samen te brengen, zodat uw afweersysteem de kankercellen kan vernietigen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Twijfelt u of u allergisch bent voor een van de stoffen? Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u

- op dit moment of in het verleden problemen heeft (gehad) met uw zenuwstelsel, zoals insulden (epileptische aanvallen)
- een infectie heeft
- binnenkort wordt gevaccineerd of weet dat u in de nabije toekomst mogelijk gevaccineerd moet worden.

Is een van de bovenstaande situaties op u van toepassing of heeft u twijfels? Bespreek dit met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u klachten van een van de hieronder genoemde bijwerkingen krijgt tijdens of na behandeling met Tepkinly. Hiervoor kan aanvullende medische behandeling nodig zijn.

- **Cytokinaefgiftesyndroom** – een levensbedreigende aandoening die koorts, overgeven, moeite met ademen/kortademigheid, koude rillingen, snelle hartslag, hoofdpijn en duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd veroorzaakt door geneesmiddelen die de T-cellen stimuleren.
– Voorafgaand aan elke injectie onder de huid kunt u geneesmiddelen krijgen die helpen om mogelijke bijwerkingen van het cytokinaefgiftesyndroom te verminderen.
- **ICANS (immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom)** - Mogelijke klachten hiervan zijn problemen met het gebruik van taal (waaronder spraak, begrip, schrijven en lezen), zich suf voelen, verwarring/desoriëntatie, spierzwakte, insulden, zwelling van een gedeelte van de hersenen en geheugenverlies.
- **Tumorlyssyndroom** – sommige mensen kunnen ongebruikelijke gehalten van sommige zouten in het bloed krijgen – veroorzaakt door de snelle afbraak van kankercellen tijdens de behandeling. Dit wordt tumorlyssyndroom (TLS) genoemd.
 - Uw arts of verpleegkundige zal bloedonderzoek doen om op deze aandoening te controleren. Voorafgaand aan elke injectie onder de huid, moet u goed gehydrateerd zijn en is het mogelijk dat u andere geneesmiddelen krijgt die kunnen helpen hoge urinezuurgehalten te verlagen en die helpen mogelijke effecten van tumorlyssyndroom te verminderen.
- **Tumoropvlamming** - als uw kanker wordt vernietigd, kan deze reageren en erger lijken te worden – dit wordt een ‘tumoropvlammings-reactie’ genoemd.
- **Infecties** – u kunt tekenen van een infectie krijgen, zoals koorts van 38 °C of hoger, koude rillingen, hoesten of pijn bij het plassen. Welke tekenen dat zijn, is afhankelijk van waar in het lichaam de infectie is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Tepkinly wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat er geen gegevens zijn over het gebruik in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tepkinly nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die zonder recept verkrijgbaar zijn en kruidengeneesmiddelen.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Gebruik Tepkinly niet tijdens de zwangerschap, want dit kan nadelige gevolgen hebben voor uw ongeboren baby. Uw arts kan u vragen om vóór aanvang van de behandeling een zwangerschapstest te doen.

Anticonceptie

Als u een vrouw bent die kinderen kan krijgen, moet u effectieve anticonceptie gebruiken om te voorkomen dat u zwanger wordt terwijl u Tepkinly gebruikt en gedurende ten minste 4 maanden na uw laatste dosis Tepkinly. Als u zwanger raakt in deze tijd, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Bespreek met uw arts of verpleegkundige welke anticonceptiemethoden geschikt zijn.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Tepkinly en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis. Het is niet bekend of Tepkinly in moedermelk terechtkomt en of het gevolgen kan hebben voor uw baby.

Vruchtbaarheid

Het effect van Tepkinly op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen is niet bekend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Vanwege de mogelijke klachten van ICANS moet u voorzichtig zijn bij het autorijden, fietsen of bedienen van zware of mogelijk gevaarlijke machines. Heeft u op dit moment zulke klachten? Doe deze dingen dan niet en neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker. In rubriek 4 vindt u meer informatie over bijwerkingen.

Tepkinly bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Tepkinly bevat sorbitol

Dit geneesmiddel bevat 21,9 mg sorbitol per injectieflacon, overeenkomend met 27,33 mg/ml.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Uw behandeling wordt uitgevoerd door een arts die ervaring heeft met het behandelen van kanker. Houd u aan het behandelschema dat uw arts u heeft uitgelegd.

Tepkinly wordt door een arts of verpleegkundige aan u toegediend als een injectie onder de huid. Tepkinly wordt aan u toegediend in cycli van 28 dagen, volgens een toedieningsschema dat u van uw arts heeft gekregen.

U krijgt Tepkinly toegediend volgens het volgende schema

Cyclus	Toedieningsschema
Cyclus 1 t/m 3	Wekelijks
Cyclus 4 t/m 9	Elke twee weken
Cyclus 10 en volgende	Elke vier weken

Mogelijk krijgt u nog andere geneesmiddelen voordat u Tepkinly krijgt. Deze zijn bedoeld om reacties zoals cytokinenafgiftesyndroom en koorts te voorkomen in cyclus 1 (en mogelijk in latere cycli).

Deze geneesmiddelen kunnen bijvoorbeeld zijn:

- Corticosteroiden – bijvoorbeeld prednisolon of vergelijkbaar
- Een antihistaminicum – bijvoorbeeld difenhydramine
- Paracetamol

U krijgt de eerste volledige dosis (48 mg) Tepkinly op dag 15 van cyclus 1. Uw arts zal controleren hoe uw behandeling werkt en u vragen om 24 uur na de eerste volledige dosis (48 mg) in een ziekenhuis te blijven, omdat dit de periode is dat reacties zoals CRS, ICANS en koorts het vaakst optreden.

U krijgt Tepkinly zolang uw arts denkt dat u voordeel heeft van de behandeling.

Uw arts kan uw behandeling met Tepkinly uitstellen of helemaal stoppen als u bepaalde bijwerkingen krijgt.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u uw afspraak met de arts vergeet of mist, maak dan onmiddellijk een nieuwe afspraak. Om te zorgen dat de behandeling volledig werkt, is het heel belangrijk om geen dosis te missen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met de behandeling met Tepkinly zonder dit met uw arts te bespreken. Als u stopt met de behandeling, kan uw toestand verergeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de klachten van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt. U kunt een of meerdere van deze klachten krijgen.

Cytokinenafgiftesyndroom (CRS) (Zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

Klachten zijn onder andere

- koorts
- overgeven
- duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd
- koude rillingen
- snelle hartslag
- moeite met ademen/kortademigheid
- hoofdpijn

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) (Vaak: komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- effecten op het zenuwstelsel; de klachten hiervan kunnen dagen of weken nadat u de injectie heeft gekregen ontstaan en kunnen in eerste instantie nauwelijks merkbaar zijn. Enkele van deze klachten kunnen wijzen op een ernstige immuunreactie die “immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom” (ICANS) heet. Klachten zijn onder andere
 - moeite met praten of schrijven
 - zich suf voelen
 - verwarring/desoriëntatie
 - spierzwakte
 - insulten
 - geheugenverlies

Tumorlysisyndroom (TLS) (Vaak: komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

Klachten zijn onder andere

- koorts
- koude rillingen
- overgeven
- verwardheid
- kortademigheid
- insulten
- onregelmatige hartslag
- donkere of troebele urine
- ongebruikelijke vermoeidheid
- spier- of gewrichtspijn

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt, of als deze erger worden.

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- virus infectie
- pneumonie (longontsteking)
- afgenomen eetlust
- onregelmatige hartslag
- pijn in botten, gewrichten, banden en spieren
- pijn in het buikgebied
- hoofdpijn
- misselijkheid
- diarree
- overgeven
- moeheid
- injectieplaatsreacties
- koorts
- zwelling

Aangetoond bij bloedonderzoek

- te weinig van een type witte bloedcellen in uw bloed die infecties bestrijden (neutropenie)
- te weinig rode bloedcellen, wat vermoeidheid, een bleke huid en kortademigheid kan veroorzaken (bloedarmoede)
- te weinig bloedplaatjes in uw bloed, wat kan leiden tot bloedingen en blauwe plekken (trombocytopenie)

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- koorts als gevolg van een infectie wanneer u te weinig witte bloedcellen heeft (febriele neutropenie)
- bovenste luchtweginfecties (infectie van de luchtwegen)
- gevoelige gezwollen lymfeklieren, pijn op de borst, hoesten of moeite met ademen, pijn op de plaats van de tumor (tumoropvlamming)
- schimmelinfecties (veroorzaakt door een soort ziektekiem die schimmel wordt genoemd)
- huidinfecties
- levensbedreigende reactie van het lichaam op een infectie (sepsis)
- afname van een type witte bloedcel, lymfocyten genaamd, waardoor het vermogen van het lichaam om infecties te bestrijden kan worden aangetast (lymfopenie)
- een snelle afbraak van tumorcellen, wat leidt tot chemische veranderingen in het bloed en schade aan organen, waaronder de nieren, het hart en de lever (tumorlysisyndroom)

- extra vocht rond de longen dat het ademen kan bemoeilijken (pleurale effusie)
- uitslag
- jeuk (pruritus)

Aangetoond in bloedonderzoeken

- laag gehalte in het bloed aan fosfaten, kalium, magnesium of natrium
- verhoogd creatininegehalte in het bloed, een afbraakproduct van spierweefsel
- verhoogde bloedspiegel van de levereiwitten, wat kan duiden op problemen met de lever

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Tepkinly wordt door de arts, verpleegkundige of apotheker in het ziekenhuis of de kliniek bewaard. Zo wordt dit middel op de juiste manier bewaard:

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos van de injectieflacon na EXP. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Gekoeld bewaren en transporteren (2 °C tot 8 °C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- De injectieflacon in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.
- Indien de bereide oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan deze gedurende maximaal 24 uur vanaf het moment van bereiding worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C.
- Binnen deze 24 uur kan de bereide oplossing gedurende maximaal 12 uur bij kamertemperatuur (20-25 °C) worden bewaard, vanaf het begin van de dosisbereiding tot de toediening.
- Laat de oplossing op kamertemperatuur komen voor gebruik.

Uw arts, verpleegkundige of apotheker zal eventueel ongebruikt geneesmiddel afvoeren volgens de lokale voorschriften. Als geneesmiddelen op de juiste manier worden afgevoerd, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is epcoritamab. Elke injectieflacon van 0,8 ml bevat 48 mg epcoritamab in een concentratie van 60 mg/ml.
- De andere hulpstoffen in dit middel zijn natriumacetaat trihydraat, azijnzuur, sorbitol (E420), polysorbaat 80 en water voor injecties (zie rubriek 2 “Tepkinly bevat natrium” en “Tepkinly bevat sorbitol”).

Hoe ziet Tepkinly eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tepkinly is een oplossing voor injectie. Het is een kleurloze tot lichtgele oplossing die wordt geleverd in een glazen injectieflacon.

Elke doos bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Gedetailleerde en bijgewerkte informatie over dit geneesmiddel is ook beschikbaar door de QR-code hieronder of op de buitendoos te scannen met een smartphone. Dezelfde informatie is ook beschikbaar onder de volgende URL: www.tepkinly.eu.

QR-code wordt toegevoegd

Neem contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om naar deze bijsluiter te luisteren of een exemplaar in <braille>, <groteletterdruk> of <audio> aan te vragen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Epcoritamab wordt bereid en toegediend als een subcutane injectie.
Elke injectieflacon met epcoritamab is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Elke injectieflacon bevat een overmaat volume om het optrekken van de op het etiket vermelde hoeveelheid mogelijk te maken.

Epcoritamab moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid en toegediend met een aseptische techniek - **Geen verdunning nodig**.

Tepkinly 48 mg in injectieflacon wordt geleverd als gebruiksklare oplossing die vóór de toediening niet hoeft te worden verdund. Filtratie van de oplossing is niet nodig.

Epcoritamab moet vóór de toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. De oplossing voor injectie moet een kleurloze tot lichtgele oplossing zijn. Niet gebruiken als de oplossing verkleurd of troebel is, of als er vreemde deeltjes aanwezig zijn.

1)	Bereid de injectieflacon met Tepkinly voor a) Neem één injectieflacon met 48 mg Tepkinly met de oranje dop uit de koelkast. b) Laat de injectieflacon niet langer dan 1 uur op kamertemperatuur komen. c) Draai de injectieflacon met Tepkinly rustig rond. De injectieflacon NIET stevig ronddraaien of flink schudden.
2)	Trek de dosis op Trek 0,8 ml Tepkinly op in een spuit.
3)	Label de spuit Label de spuit met de productnaam, dosissterkte (48 mg), datum en de tijd van de dag.
4)	Voer de injectieflacon en het eventuele ongebruikte deel Tepkinly af overeenkomstig lokale voorschriften.

Bewaren van bereide Tepkinly

- Gebruik de Tepkinly-oplossing onmiddellijk of bewaar deze gedurende maximaal 24 uur vanaf de tijd van bereiding in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C en bescherm tegen licht.
- Binnen deze 24 uur kan de Tepkinly-oplossing vanaf de start van dosisbereiding tot de toediening gedurende maximaal 12 uur bij kamertemperatuur worden bewaard.
- Beperk blootstelling aan daglicht tot een minimum.
- Laat Tepkinly-oplossing op kamertemperatuur komen voor toediening.
- Voer ongebruikte Tepkinly-oplossing af na de toegestane bewaartijd.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.