

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert 0,8 ml hetteglass inneholder 4 mg epkoritamab ved en konsentrasjon på 5 mg/ml.

Hvert hetteglass har en overfylling for å sikre opptrekk av angitt mengde.

Epkoritamab er et humanisert immunglobulin G1 (IgG1)-bispesifikt antistoff mot CD3- og CD20-antigener, produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass med Tepkinly inneholder 28,8 mg sorbitol og 0,42 mg polysorbat 80. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Fargeløs til svakt gul oppløsning, pH 5,5 og osmolalitet på ca. 211 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tepkinly som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling.

Tepkinly i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL).

Tepkinly som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Tepkinly skal kun administreres under tilsyn av kvalifisert helsepersonell med erfaring innen kreftbehandling. Før administrering av epkoritamab i syklus 1 skal minst 1 dose tocilizumab være tilgjengelig i tilfelle CRS oppstår. En ytterligere dose av tocilizumab skal være tilgjengelig innen 8 timer etter forrige tocilizumabdose.

Dosering

Anbefalt pre-medisinering og doseringsplan

Tepkinly som monoterapi

Tepkinly skal administreres i henhold til følgende doseopptrappingsplan i 28-dagers sykluser, som beskrevet i tabell 1 for pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom og tabell 2 for pasienter med follikulært lymfom.

Tabell 1 Tepkinly 2-trinns doseopptrappingsplan for pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom

Doseringsplan	Behandlingssyklus	Dager	Epkoritamab-dose (mg) ^a
Hver uke	Syklus 1	1	0,16 mg (opptrappingsdose 1)
		8	0,8 mg (opptrappingsdose 2)
		15	48 mg (første fulle dose)
		22	48 mg
Hver uke	Syklus 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Hver andre uke	Syklus 4-9	1, 15	48 mg
Hver fjerde uke	Syklus 10 +	1	48 mg

^a0,16 mg er en startdose, 0,8 mg er en mellomdose og 48 mg er en full dose.

Tabell 2 Tepkinly 3-trinns doseopptrappingsplan for pasienter med follikulært lymfom

Doseringsplan	Behandlingssyklus	Dager	Epkoritamab-dose (mg) ^a
Hver uke	Syklus 1	1	0,16 mg (opptrappingsdose 1)
		8	0,8 mg (opptrappingsdose 2)
		15	3 mg (opptrappingsdose 3)
		22	48 mg (første fulle dose)
Hver uke	Syklus 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Hver andre uke	Syklus 4-9	1, 15	48 mg
Hver fjerde uke	Syklus 10 +	1	48 mg

^a0,16 mg er en startdose, 0,8 mg er en mellomdose, 3 mg er en andre mellomdose og 48 mg er en full dose.

Tepkinly skal administreres inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Tepkinly i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

Tepkinly skal administreres i 28-dagers sykluser i totalt 12 sykluser eller inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, avhengig av hva som inntreffer først.

Tabell 3 Tepkinly 3-trinns doseopptrappingsplan i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab for pasienter med follikulært lymfom

Doseringsplan	Behandlingssyklus	Dager	Epkoritamab-dose (mg)
Hver uke	Syklus 1	1	0,16 mg (opptrappingsdose 1)
		8	0,8 mg (opptrappingsdose 2)
		15	3 mg (opptrappingsdose 3)
		22	48 mg (første fulle dose)
	Syklus 2 og 3	1, 8, 15 og 22	48 mg
Hver fjerde uke	Syklus 4 til 12	1	48 mg

Tepkinly skal administreres i kombinasjon med lenalidomid 20 mg oralt én gang daglig (fra dag 1 til dag 21) i syklus 1–12 og rituksimab 375 mg/m² intravenøst hver uke i syklus 1 (på dag 1, 8, 15 og 22) og hver fjerde uke i syklus 2–5 (på dag 1).

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen for lenalidomid- og rituksimab-produktene.

Pre-medisinering og profylakse

Opplysninger om anbefalt pre-medisinering for cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) er vist i tabell 4.

Tabell 4 Pre-medisinering for epkoritamab

Syklus	Pasienter som trenger pre-medisinering	Pre-medisinering ^a	Administrering
Syklus 1	Alle pasienter	Deksametason (15 mg oralt eller intravenøst) eller prednisolon (100 mg oralt eller intravenøst) eller tilsvarende Deksametason er det foretrukne kortikosteroid til CRS-profylakse^c	30–120 minutter før hver ukentlige administrering av epkoritamab - Og i tre påfølgende dager etter hver ukentlige administrering av epkoritamab i syklus 1
		- Difenhydramin (50 mg oralt eller intravenøst) eller tilsvarende - Paracetamol (650 til 1 000 mg oralt)	30–120 minutter før hver ukentlige administrering av epkoritamab
Syklus 2 og senere	Pasienter som har opplevd CRS av grad 2 eller 3 ^b med forrige dose	Deksametason (15 mg oralt eller intravenøst) eller prednisolon (100 mg oralt eller intravenøst) eller tilsvarende Deksametason er det foretrukne kortikosteroid til CRS-profylakse^c	30–120 minutter før neste administrering av epkoritamab etter en CRS-hendelse av grad 2 eller 3^b - Og i tre påfølgende dager etter neste administrering av epkoritamab inntil epkoritamab gis uten etterfølgende CRS av noen grad
^a Pre-medisinering brukt for kombinasjonsmidler kan fungere som pre-medisinering for epkoritamab etter behandlende leges vurdering, forutsatt at de administrerte dosene er minst tilsvarende. ^b Epkoritamab skal seponeres permanent hos pasienter etter en CRS-hendelse av grad 4. ^c Basert på optimaliseringsstudien GCT3013-01.			

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen for lenalidomid og preparatomtalen for rituksimab for de respektive anbefalingene for pre-medisinering.

Profylakse mot *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP) og herpesvirusinfeksjoner er sterkt anbefalt ved behandling med epkoritamab.

Tepkinly skal administreres til pasienter som er tilstrekkelig hydrerte.

Det er sterkt anbefalt at alle pasienter overholder følgende retningslinjer for væskeinntak under syklus 1, med mindre det er medisinsk kontraindisert:

- 2-3 l væskeinntak i løpet av de 24 timene før hver epkoritamab administrasjon
- Hold tilbake antihypertensive medisiner i 24 timer før hver epkoritamab administrasjon
- Administrer 500 ml isotonisk intravenøs (i.v.) væske på dagen for epkoritamab dosen og før administrasjon, og
- 2-3 l væskeinntak i løpet av de 24 timene etter hver epkoritamab administrasjon.

Det anbefales hydrering og profylaksebehandling med et urinsyresenkende legemiddel hos pasienter med økt risiko for klinisk tumorlysesyndrom (CTLS).

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på CRS og/eller immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) og behandles i samsvar med gjeldende retningslinjer etter administrering av epkoritamab. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på CRS og ICANS, og om at de umiddelbart må ta kontakt med lege hvis det på noe tidspunkt oppstår tegn eller symptomer på disse (se pkt. 4.4).

Dosejustering og håndtering av bivirkninger

Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS)

Pasienter behandlet med epkoritamab, kan utvikle CRS.

Vurder og behandle andre årsaker til feber, hypoksi og hypotensjon. Følg behandlingsanbefalingene i tabell 5 ved mistanke om CRS. Pasienter som opplever CRS, skal overvåkes hyppigere under neste planlagte administrering av epkoritamab.

Tabell 5 Veiledning for gradering og håndtering av CRS

Grad^a	Anbefalt behandling	Endring av epkoritamab-dose^h
Grad 1 • Feber (temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$)	Gi støttebehandling som for eksempel antipyretika og intravenøs hydrering Deksametason ^b kan initieres Ved høy alder, høy tumorbyrde, sirkulerende tumorceller, feber som er refraktær mot antipyretika • Anticytokinbehandling, tocilizumab^d, bør vurderes Ved manglende bedring etter 24 timer, vurder tocilizumab ^d Ved CRS med samtidig ICANS se tabell 6	Hold tilbake epkoritamab inntil bedring av CRS-hendelsen
Grad 2 • Feber (temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) og • Hypotensjon som ikke krever vasopressorer	Gi støttebehandling som for eksempel antipyretika og intravenøs hydrering Deksametason ^b bør vurderes Anticytokinbehandling, tocilizumab ^d , er anbefalt	Hold tilbake epkoritamab inntil bedring av CRS-hendelsen

Grad^a	Anbefalt behandling	Endring av epkoritamab-dose^h
og/eller Hypoksi som krever oksygen med lav luftstrøm^e gjennom nesekanyler eller innblåsing	Hvis CRS er refraktær mot deksametason og tocilizumab: Alternative immunsuppressiva^g og metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenøst administreres inntil klinisk bedring Ved CRS med samtidig ICANS se tabell 6	
Grad 3 - Feber (temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) og - Hypotensjon som krever en vasopressor med eller uten vasopressin og/eller - Hypoksi som krever oksygen med høy luftstrøm^f gjennom nesekanyler, ansiktsmaske, reservoarmaske eller venturimaske	Gi støttebehandling som for eksempel antipyretika og intravenøs hydrering Deksametason ^c bør administreres Anticytokinbehandling, tocilizumab ^d , er anbefalt Hvis CRS er refraktær mot deksametason og tocilizumab: Alternative immunsuppressiva^g og metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenøst administreres inntil klinisk bedring Ved CRS med samtidig ICANS se tabell 6	Hold tilbake epkoritamab inntil bedring av CRS-hendelsen I tilfelle av grad 3 CRS som varer lengre enn 72 timer, skal epkoritamab seponeres Epkoritamab skal seponeres ved mer enn 2 separate hendelser av grad 3 CRS, selv ved bedring til grad 2 ved hver hendelse innen 72 timer
Grad 4 - Feber (temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) og - Hypotensjon som krever ≥ 2 vasopressorer (unntatt vasopressin) og/eller - Hypoksi som krever overtrykksventilasjon (f.eks. CPAP, BiPAP, intubasjon og mekanisk ventilasjon)	Gi støttebehandling som for eksempel antipyretika og intravenøs hydrering Deksametason ^c bør administreres Anticytokinbehandling, tocilizumab ^d , er anbefalt Hvis CRS er refraktær mot deksametason og tocilizumab: Alternative immunsuppressiva^g og metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenøst administreres inntil klinisk bedring Ved CRS med samtidig ICANS se tabell 6	Seponer epkoritamab permanent

^aBasert på ASTCT-gradering for CSR

^bDeksametason skal administreres med 10–20 mg per dag (eller tilsvarende)

^cDeksametason skal administreres med 10–20 mg intravenøst hver 6. time

^dTocilizumab 8 mg/kg intravenøst over 1 time (skal ikke overstige 800 mg per dose). Gjenta tocilizumab etter minst 8 timer etter behov. Maksimalt 2 doser i en periode på 24 timer

Grad ^a	Anbefalt behandling	Endring av epkoritamab-dose ^h
^e Oksygen med lav luftstrøm defineres som oksygen levert ved ≤ 6 liter/minutt ^f Oksygen med høy luftstrøm defineres som oksygen levert ved ≥ 6 liter/minutt ^g Riegler L et al. (2019) ^h Når epkoritamab administreres i kombinasjon for residivert eller refraktært FL, vurder å holde tilbake lenalidomid inntil bedring av hendelsen		

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS)

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på ICANS. Andre årsaker til nevrologiske symptomer bør utelukkes. Ved mistanke om ICANS, følg behandlingsanbefalingene i tabell 6.

Tabell 6 Veiledning for gradering og håndtering av ICANS

Grad ^a	Anbefalt behandling	Endring av epkoritamab-dose ^g
Grad 1^a ICE-skår ^b 7–9 ^a eller nedsatt bevissthetsnivå ^a : våkner spontant	Behandling med deksametason ^c Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) til bedring av ICANS Ingen samtidig CRS: - Anticytokinbehandling anbefales ikke Ved ICANS med samtidig CRS: - Behandling med deksametason^c - Velg, hvis mulig, alternative immunsuppressiva^d til tocilizumab	Hold tilbake epkoritamab inntil bedring av hendelsen
Grad 2^a ICE-skår ^b 3-6 eller nedsatt bevissthetsnivå ^a : våkner til stemmer	Behandling med deksametason ^e Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) til bedring av ICANS Ingen samtidig CRS: - Anticytokinbehandling anbefales ikke Ved ICANS med samtidig CRS: - Behandling med deksametason^e - Velg, hvis mulig, alternative immunsuppressiva^d til tocilizumab	Hold tilbake epkoritamab inntil bedring av hendelsen
Grad 3^a ICE-skår ^b 0-2 eller nedsatt bevissthetsnivå ^a : våkner kun ved berøringsstimuli, eller anfall ^a , enten:	Behandling med deksametason ^f - Hvis ingen respons, initieres metylprednisolon 1 000 mg/dag Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) til bedring av ICANS Ingen samtidig CRS: - Anticytokinbehandling anbefales ikke	Seponer epkoritamab permanent

Grad ^a	Anbefalt behandling	Endring av epkoritamab-dose ^g
- et klinisk anfall, fokalt eller generalisert, som opphører raskt, eller - ikke-konvulsive anfall på elektroencefalogram (EEG) som løses med intervensjon, eller økt intrakranielt trykk: fokalt/lokalt ødem^a ved nevroradiologi^b	Ved ICANS med samtidig CRS: - Behandling med deksametason^f - Hvis ingen respons, initieres metylprednisolon 1 000 mg/dag - Velg, hvis mulig, alternative immunsuppressiva^d til tocilizumab	
Grad 4^a ICE-skår^{a, b} 0 eller nedsatt bevissthetsnivå^a, enten: - Pasient som ikke kan vekkes eller som krever kraftige eller gjentatte berøringsstimuli for å våkne, eller - stupor eller koma, eller anfall^a, enten: - livstruende langvarig anfall (> 5 minutter), eller - gjentatte kliniske eller elektriske anfall uten at baseline nås mellom anfallene, eller motoriske funn^a: - dyp fokal motorisk svakhet slik som hemiparese eller paraparese, eller økt intrakranielt trykk/cerebralt ødem^a, med tegn/symptomer som: - diffust cerebralt ødem ved nevroradiologi, eller - decerebral eller dekortikal posisjon, eller - kranienerve VI-lammelse, eller	Behandling med deksametason^f - Hvis ingen respons, initieres metylprednisolon 1 000 mg/dag Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) til bedring av ICANS Ingen samtidig CRS: - Anticytokinbehandling anbefales ikke Ved ICANS med samtidig CRS: - Behandling med deksametason^f - Hvis ingen respons, initieres metylprednisolon 1 000 mg/dag - Velg, hvis mulig, alternative immunsuppressiva^d til tocilizumab	Seponer epkoritamab permanent

Grad ^a	Anbefalt behandling	Endring av epkoritamab-dose ^g
• papilleødem, eller • Cushings triade		
^aICANS-gradering basert på ASTCTs gradering for ICANS. ICANS-grad bestemmes av den mest alvorlige hendelsen (ICE-skår, bevissthetsnivå, anfall, motoriske funn, økt ICP/cerebralt ødem) som ikke kan tilskrives andre årsaker ^bHvis pasienten kan vekkes og er i stand til å gjennomføre immuneffektorcelle-assosiert encefalopati (ICE)-vurdering, vurderes følgende: Orientering (orientert om år, måned, sted, sykehus = 4 poeng); Navngiving (navngi 3 gjenstander, f.eks. peke mot klokke, penn, knapp = 3 poeng); Utføre kommandoer (f.eks. «vis meg 2 fingre» eller «luk øynene og strekk ut tungen» = 1 poeng); skriving (kan skrive en standardsetning = 1 poeng); og Oppmerksomhet (kan telle bakover fra 100 i intervall på 10 = 1 poeng). Hvis pasienten ikke kan vekkes og ikke kan utføre ICE-vurdering (ICANS-grad 4) = 0 poeng. ^cDeksametason skal administreres med 10 mg intravenøst hver 12. time ^dAlternativer er anakinra eller siltuksimab. Riegler L et al. (2019) ^eDeksametason 10–20 mg intravenøst hver 12. time ^fDeksametason 10–20 mg intravenøst hver 6. time ^gNår epkoritamab administreres i kombinasjon for residivert eller refraktært FL, vurder å holde tilbake lenalidomid inntil bedring av hendelsen		

Tabell 7 Anbefalt doseendringer for andre bivirkninger

Bivirkning ¹	Alvorlighetsgrad ¹	Tiltak
Infeksjoner (se pkt. 4.4)	Grad 1-4	• Hold tilbake epkoritamab hos pasienter med aktiv infeksjon inntil infeksjonen har opphørt • For grad 4, vurder permanent seponering av epkoritamab
Nøytropeni eller febril nøytropeni (se pkt. 4.8)	Absolutt nøytrofiltall mindre enn $0,5 \times 10^9/\text{liter}$	• Hold tilbake epkoritamab inntil absolutt nøytrofiltall er $0,5 \times 10^9/\text{liter}$ eller høyere
Trombocytopeni (se pkt. 4.8)	Blodplatetall mindre enn $50 \times 10^9/\text{liter}$	• Hold tilbake epkoritamab inntil blodplatetall er $50 \times 10^9/\text{liter}$ eller høyere
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3 eller høyere	• Hold tilbake epkoritamab inntil toksisiteten bedres til grad 1 eller baseline
¹ Basert på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 5.0.		

Ved febril nøytropeni og tilbakevendende nøytropeni av grad ≥ 3 vurder granulocyttykolonistimulerende faktor (G-CSF). Se preparatomtalen for lenalidomid for spesifikke instruksjoner om dosejusteringer ved nøytropeni. Se preparatomtalen for rituksimab for anbefalinger angående bestemmelse av immunglobulinnivå.

Glemt eller forsinket dose

Diffust storcellet B-cellelymfom

En ny startsyklus (identisk med syklus 1 med standard CRS-profylakse) er nødvendig:

- Hvis det går mer enn 8 dager mellom startdosen (0,16 mg) og mellomdosen (0,8 mg), eller
- Hvis det går mer enn 14 dager mellom mellomdosen (0,8 mg) og den første fulle dosen (48 mg), eller
- Hvis det går mer enn 6 uker mellom fulle doser (48 mg)

Etter den nye startsyklusen skal pasienten fortsette behandlingen med dag 1 i den neste planlagte behandlingssyklusen (etter den syklusen hvor en dose ble forsinket).

Follikulært lymfom

En ny startsyklus (identisk med syklus 1 med standard CRS-profylakse) er nødvendig:

- Hvis det går mer enn 8 dager mellom startdosen (0,16 mg) og mellomdosen (0,8 mg), eller
- Hvis det går mer enn 8 dager mellom mellomdosen (0,8 mg) og andre mellomdose (3 mg), eller
- Hvis det går mer enn 14 dager mellom andre mellomdose (3 mg) og den første fulle dosen (48 mg), eller
- Hvis det går mer enn 6 uker mellom to fulle doser (48 mg)

Etter den nye startsyklusen skal pasienten fortsette behandlingen med dag 1 i den neste planlagte behandlingssyklusen (etter den syklusen hvor en dose ble forsinket).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejusteringer anses ikke som nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Epkoritamab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon til terminal nyresykdom.

Doseanbefalinger kan ikke gis for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon til terminal nyresykdom (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejusteringer anses ikke som nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Epkoritamab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (definert som totalbilirubin > 3 ganger ULN og enhver ASAT), og det finnes begrenset med data på pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (definert som totalbilirubin > 1,5 til 3 ganger ULN og enhver ASAT). Doseanbefalinger kan ikke gis for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter ≥ 65 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tepkinly hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tepkinly er til subkutan bruk. Det skal administreres kun ved subkutan injeksjon, helst i den nedre delen av abdomen eller i låret. Det anbefales å skifte injeksjonssted fra venstre til høyre side eller omvendt, spesielt under den ukentlige administrasjonsplanen (dvs. syklus 1–3).

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

CRS, som kan være livstruende eller fatalt, forekom hos pasienter som fikk epkoritamab. De vanligste tegnene og symptomene på CRS inkluderer pyreksi, hypotensjon og hypoksi. Andre tegn og symptomer på CRS hos flere enn to pasienter inkluderer frysninger, takykardi, hodepine og dyspné.

De fleste CRS-hendelsene forekom i syklus 1 og var assosiert med den første fulle dosen med epkoritamab. Administrer profylaktiske kortikosteroider for å redusere risikoen for CRS (se pkt. 4.2).

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på CRS etter administrering av epkoritamab.

Ved første tegn eller symptomer på CRS, skal det settes i gang støttebehandling med tocilizumab og/eller kortikosteroider etter behov (se pkt. 4.2, tabell 5). Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på CRS, og de bør instrueres om å kontakte helsepersonell og oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart hvis det på noe tidspunkt oppstår tegn eller symptomer. Ved håndtering av CRS kan det være nødvendig å midlertidig utsette eller seponere epkoritamab basert på alvorlighetsgraden av CRS (se pkt. 4.2).

Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)

Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH), inkludert fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter som får epkoritamab. HLH er et livstruende syndrom karakterisert ved feber, hudutslett, lymfadenopati, hepato- og/eller splenomegali og cytopenier. HLH bør vurderes når CRS forekommer som atypisk eller langvarig. Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på HLH. Ved mistanke om HLH skal epkoritamab avbrytes for diagnostisk utredning og behandling for HLH initieres. Behandling med Tepkinly bør seponeres hvis HLH bekreftes.

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS)

Det har forekommet ICANS, inkludert fatale tilfeller, hos pasienter som fikk epkoritamab. ICANS kan vise seg som afasi, endret bevissthetsnivå, svekkede kognitive ferdigheter, motorisk svakhet, anfall og cerebralt ødem.

De fleste tilfellene av ICANS forekom i syklus 1 av behandlingen med epkoritamab, men noen forekom med forsinket utbrudd.

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på ICANS etter administrering av epkoritamab. Ved første tegn eller symptomer på ICANS, skal det settes i gang behandling med kortikosteroider og ikke-sederende antiepileptika etter behov (se pkt. 4.2, tabell 6). Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på ICANS, og om at utbrudd av hendelser kan være forsinket. Pasienter bør instrueres om å kontakte helsepersonell og oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart hvis det på noe tidspunkt oppstår tegn eller symptomer. Epkoritamab bør holdes tilbake eller seponeres som anbefalt (se pkt. 4.2).

Alvorlige infeksjoner

Behandling med epkoritamab kan føre til økt risiko for infeksjoner. Det er observert alvorlige eller fatale infeksjoner hos pasienter som ble behandlet med epkoritamab i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Administrasjon av epkoritamab bør unngås hos pasienter med klinisk signifikante, aktive systemiske infeksjoner.

Profylaktiske antimikrobielle midler bør administreres før og under behandling med epkoritamab etter behov (se pkt. 4.2). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon før og etter administrering av epkoritamab, og gis passende behandling. Ved febril nøytropeni skal pasienter undersøkes for infeksjon og behandles med antibiotika, væske og annen støttebehandling i henhold til lokale retningslinjer.

Hypogammaglobulinemi er også rapportert hos pasienter som får epkoritamab (se pkt. 4.8). Immunglobulinnivåer (Ig) bør overvåkes før og under behandling. Pasienter bør behandles i henhold til lokale retningslinjer, inkludert forebygging av infeksjoner og antimikrobiell profylakse.

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inkludert fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter behandlet med epkoritamab, som også tidligere har fått behandling med andre immunsuppressive medisiner. Dersom nevrologiske symptomer som tyder på PML oppstår under behandling med epkoritamab, bør behandling med epkoritamab seponeres og passende diagnostiske tiltak settes i gang.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS er rapportert hos pasienter som fikk epkoritamab (se pkt. 4.8). Det anbefales hydrering og profylaktisk behandling med et urinsyresenkende legemiddel hos pasienter med økt risiko for TLS. Pasienter bør overvåkes for tegn eller symptomer på TLS, spesielt pasienter med høy tumorbelastning eller raskt proliferative tumorer, samt pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasientens blodkjemi bør overvåkes og avvik skal behandles omgående.

Tumoroppblussing

Tumoroppblussing er rapportert hos pasienter behandlet med epkoritamab (se pkt. 4.8). Manifestasjoner inkluderte lokalisert smerte og hevelse. I samsvar med virkningsmekanismen til epkoritamab skyldes tumoroppbluss sannsynligvis tilstrømningen av T-celler til tumorsteder etter administrering av epkoritamab.

Spesifikke risikofaktorer for tumoroppblussing er ikke identifisert, det er imidlertid en økt risiko for kompromittering og morbiditet på grunn av masseeffekt sekundært til tumoroppblussing hos pasienter med store tumorer lokalisert i umiddelbar nærhet av luftveier og/eller et vitalt organ. Pasienter behandlet med epkoritamab bør overvåkes og evalueres for tumoroppblussing på kritiske anatomiske steder.

CD20-negativ sykdom

Det er begrensede data tilgjengelig hos pasienter med CD20-negativ DLBCL og pasienter med CD20-negativ FL behandlet med epkoritamab, og det er mulig at pasienter med CD20-negativ DLBCL og pasienter med CD20-negativ FL kan ha mindre nytte sammenlignet med henholdsvis pasienter med CD20-positiv DLBCL og pasienter med CD20-positiv FL. De potensielle risikoene og fordelene forbundet med behandling av pasienter med CD20-negativ DLBCL og FL med epkoritamab bør overveies.

Pasientkort

Forskriveren skal informere pasienten om risikoen for CRS og ICANS og tegn og symptomer på CRS og ICANS. Pasienter må instrueres om å kontakte lege umiddelbart hvis de opplever tegn og symptomer på CRS og/eller ICANS. Pasienter bør få pasientkortet og instrueres om å ha kortet med

seg til enhver tid. Dette kortet beskriver symptomer på CRS og ICANS som, hvis de oppleves, bør føre til at pasienten søker umiddelbart legehjelp.

Immunisering

Levende og/eller levende svekkede vaksiner skal ikke gis under behandling med epkoritamab. Det er ikke utført studier på pasienter som fikk levende vaksiner.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder 28,8 mg sorbitol i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 27,33 mg/ml.

Dette legemidlet inneholder 0,42 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,4 mg/ml. Polysorbat 80 kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

En forbigående økning i visse proinflammatoriske cytokiner forårsaket av epkoritamab kan hemme enzymaktiviteten til CYP450. Ved oppstart av behandling med epkoritamab hos pasienter som behandles med CYP450-substrater med smal terapeutisk indeks, bør terapeutisk overvåking vurderes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos kvinner

Kvinner i fertil alder skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med epkoritamab og i minst 4 måneder etter siste dose. Kontroller graviditetsstatus hos kvinner i fertil alder før behandling med epkoritamab startes.

Graviditet

Basert på virkningsmekanismen kan epkoritamab forårsake fosterskade, inkludert B-celle-lymfocytopeni og endringer i normal immunrespons når det gis til gravide kvinner. Det er ingen data på bruk av epkoritamab hos gravide kvinner. Det har ikke blitt utført reproduksjonsstudier på dyr med epkoritamab. IgG1-antistoffer, som for eksempel epkoritamab, kan krysse placenta og føre til føtal eksponering. Informer gravide kvinner om den mulige risikoen for et foster.

Epkoritamab er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om epkoritamab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, og hvilken effekt det har på melkeproduksjon. Ettersom det er kjent at immunglobulin G kan finnes i morsmelk, kan neonatal eksponering for epkoritamab skje gjennom overføring via morsmelk. Amming skal opphøre ved behandling med epkoritamab og i minst 4 måneder etter siste dose.

Fertilitet

Det har ikke blitt utført fertilitetsstudier med epkoritamab (se pkt. 5.3). Effekten av epkoritamab på mannlig og kvinnelig fertilitet er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Epkoritamab har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av muligheten for ICANS er pasienter som får epkoritamab utsatt for endret bevissthetsnivå (se pkt. 4.4). Pasienter skal rådes til å utvise forsiktighet under kjøring, sykling eller bruk av tunge eller potensielt farlige maskiner (eller unngå dersom de har symptomer).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Epkoritamab som monoterapi

Sikkerheten til epkoritamab ble evaluert i en ikke-randomisert, énarmeret GCT3013-01-studie med 382 pasienter med residivert eller refraktært storcellet B-cellelymfom (N = 167), follikulært lymfom (N = 129) og follikulært lymfom (3-trinns doseopptrappingsplan N = 86) etter to eller flere linjer med systemisk behandling og som inkluderte alle pasientene som ble rekruttert til 48 mg-dosen og fikk minst én dose med epkoritamab. Følgende bivirkninger er rapportert med epkoritamab i kliniske studier og erfaring etter markedsføring.

Median varighet av eksponeringen for epkoritamab var 4,9 måneder (intervall: < 1 til 30 måneder).

De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) var CRS, reaksjoner på injeksjonsstedet, fatigue, virusinfeksjon, nøytropeni, muskel-skjelettsmerter, pyreksi og diaré.

Alvorlige bivirkninger forekom hos 50 % av pasientene. Den vanligste alvorlige bivirkningen (≥ 10 %) var cytokinfrigjøringsyndrom (34 %). Fjorten pasienter (3,7 %) opplevde en fatal bivirkning (pneumoni hos 9 (2,4 %) pasienter, virusinfeksjon hos 4 (1,0 %) pasienter og ICANS hos 1 (0,3 %) pasient).

Bivirkninger som førte til seponering, forekom hos 6,8 % av pasientene. Seponering av epkoritamab på grunn av pneumoni forekom hos 14 (3,7 %) pasienter, virusinfeksjon hos 8 (2,1 %) pasienter, fatigue hos 2 (0,5 %) pasienter og CRS, ICANS eller diaré hos 1 (0,3 %) pasient hver.

Utsatt dose på grunn av bivirkninger forekom hos 42 % av pasientene. Bivirkninger som førte til utsatt dose (≥ 3 %), var virusinfeksjoner (17 %), CRS (11 %), nøytropeni (5,2 %), pneumoni (4,7 %), øvre luftveisinfeksjon (4,2 %) og pyreksi (3,7 %).

Epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

Sikkerheten til epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab ble evaluert i M20-638, en åpen, randomisert multisenterstudie som inkluderte pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) etter én tidligere behandlingslinje. Pasientene fikk epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab (N = 243) eller lenalidomid og rituksimab alene (N = 238).

Med unntak av CRS og ICANS representerer sikkerhetsresultatene nedenfor og i tabell 9 det totale sikkerhetsdatasettet fra 243 pasienter som fikk epkoritamab etter 2-trinns doseopptrappingsplan eller anbefalt 3-trinns doseopptrappingsplan i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab. Dataene som presenteres for CRS og ICANS, gjenspeiler de 133 pasientene som fikk epkoritamab i henhold til anbefalt 3-trinns doseopptrappingsplan i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab.

Anbefalt 3-trinns doseopptrappingsplan

I studie M20-638 forekom CRS uansett grad hos 26 % (35/133) av pasientene behandlet med epkoritamab i henhold til anbefalt 3-trinns doseopptrappingsplan i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab.

Alvorlige bivirkninger på grunn av CRS forekom hos 12 % av pasientene som fikk epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab. Utsatt dose (avbrudd) av epkoritamab på grunn av CRS forekom hos 11 % av pasientene. ICANS forekom hos 0,8 % av pasientene, med én enkelt hendelse rapportert som grad 1.

Totalt sikkerhetssett

Av de 243 pasientene som fikk epkoritamab etter 2-trinns doseopptrappingsplan eller anbefalt 3-trinns doseopptrappingsplan i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab, var de vanligste bivirkningene (≥ 20 %) nøytropeni, utslett, øvre luftveisinfeksjoner, fatigue, diaré, reaksjoner på injeksjonsstedet, anemi, forstoppelse, trombocytopeni, CRS, hypogammaglobulinemi, covid-19, pyreksi og pneumoni.

Alvorlige bivirkninger forekom hos 44 % av pasientene som fikk epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab. Alvorlige bivirkninger hos ≥ 5 % av pasientene inkluderte CRS, pneumoni, covid-19 og febril nøytropeni.

Permanent seponering av epkoritamab på grunn av en bivirkning forekom hos 6,6 % av pasientene som fikk epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab. Bivirkninger som resulterte i permanent seponering av epkoritamab hos mer enn 1 pasient, inkluderte pneumoni, covid-19, øvre luftveisinfeksjoner og nøytropeni.

Utsatt dose av epkoritamab på grunn av en bivirkning forekom hos 68 % av pasientene som fikk epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab. Bivirkninger som resulterte i utsatt dose av epkoritamab hos ≥ 5 % av pasientene, inkluderte nøytropeni, øvre luftveisinfeksjoner, covid-19, pneumoni, utslett og trombocytopeni.

Bivirkningstabell

Bivirkninger som oppstår med epkoritamab, er oppført i tabell 8.

Bivirkninger som oppstår med epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab, er oppført i tabell 9.

Bivirkninger av epkoritamab observert i kliniske studier (tabell 8 og tabell 9) er oppført etter MedDRA-organklasser ved bruk av følgende kriterier: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); og svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 8 Bivirkninger rapportert hos pasienter med residivert eller refraktært LBCL eller FL som ble behandlet med epkoritamab

Organklasser / foretrukket term eller bivirkning	Alle grader	Grad 3–4
Infeksjoner og infestasjoner		
Virusinfeksjon ^a	Svært vanlige	Vanlige
Pneumoni ^b	Svært vanlige	Vanlige
Øvre luftveisinfeksjon ^c	Svært vanlige	Vanlige
Soppinfeksjon ^d	Vanlige	
Sepsis ^e	Vanlige	Vanlige
Cellulitt	Vanlige	Vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte neoplasmer (inkl. cyster og polypper)		
Tumoroppblussing	Vanlige	
Blod og lymfesystem		
Nøytropeni ^f	Svært vanlige	Svært vanlige
Anemi ^g	Svært vanlige	Vanlige

Organklasser / foretrukket term eller bivirkning	Alle grader	Grad 3–4
Trombocytopeni ^h	Svært vanlige	Vanlige
Lymfopeni ⁱ	Svært vanlige	Vanlige
Febril nøytropeni	Vanlige	Vanlige
Hemofagocytisk lymfohistiocytose ^j	Mindre vanlige	Sjeldne
Immunsystemet		
Cytokinfrigjøringsyndrom ^j	Svært vanlige	Vanlige
Hypogammaglobulinemi	Svært vanlige	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæring		
Nedsatt appetitt	Svært vanlige	Mindre vanlige
Hypokalemi	Vanlige	Vanlige
Hypofosfateremi	Vanlige	Vanlige
Hypomagnesemi	Vanlige	Mindre vanlige
Tumorlysesyndrom ^k	Vanlige	Mindre vanlige
Nervesystemet		
Hodepine	Svært vanlige	Mindre vanlige
Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksitetssyndrom ^j	Vanlige	Mindre vanlige
Hjerte		
Hjertearytmier ^l	Vanlige	Mindre vanlige
Luftveier, thorax og mediastinum		
Pleuraeffusjon	Vanlige	Vanlige
Mage-tarmkanalen		
Diaré	Svært vanlige	Mindre vanlige
Abdominalmerter ^m	Svært vanlige	Vanlige
Kvalme	Svært vanlige	Mindre vanlige
Oppkast	Vanlige	Mindre vanlige
Hud- og subkutant vev		
Utslett ⁿ	Svært vanlige	
Pruritus	Vanlige	
Muskel- og skjelettsystemet samt bindevev		
Muskel-skjelettsmerter ^o	Svært vanlige	Vanlige
Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Reaksjoner på injeksjonsstedet ^p	Svært vanlige	
Fatigue ^q	Svært vanlige	Vanlige
Pyreksi ^r	Svært vanlige	Vanlige
Ødem ^s	Svært vanlige	Vanlige
Undersøkelser		
Forhøyet alaninaminotransferase	Vanlige	Vanlige
Forhøyet aspartataminotransferase	Vanlige	Vanlige
Forhøyet kreatinin i blod	Vanlige	
Nedsatt natrium i blod ^t	Vanlige	Mindre vanlige
Forhøyet alkalinfosfatase	Vanlige	
Bivirkningene ble gradert ved hjelp av NCI CTCAE versjon 5.0		
^a Virusinfeksjon inkluderer covid-19, cytomegalovirus-korioretinitt, cytomegalovirus-kolitt, cytomegalovirus-infeksjon, reaktivering av cytomegalovirus-infeksjon, viral gastroenteritt, herpes simplex, reaktivering av herpes simplex, herpesvirusinfeksjon, herpes zoster, oral herpes, post-akutt covid-19-syndrom og varicella zoster-virusinfeksjon		
^b Pneumoni inkluderer covid-19-pneumoni og pneumoni		
^c Øvre luftveisinfeksjon inkluderer laryngitt, faryngitt, respiratorisk syncytialvirusinfeksjon, rhinitt,		

Organklasser / foretrukket term eller bivirkning	Alle grader	Grad 3–4
rhinovirus-infeksjon og øvre luftveisinfeksjon ^dSoppinfeksjon inkluderer candidainfeksjon, øsofaguscandidiasis, oral candidiasis og orofaryngeal candidiasis ^eSepsis inkluderer bakteriemi, sepsis og septisk sjokk ^fNøytropeni inkluderer nøytropeni og redusert nøytrofiltall ^gAnemi inkluderer anemi og redusert ferritin i serum ^hTrombocytopeni inkluderer redusert blodplatetall og trombocytopeni ⁱLymfopeni inkluderer redusert lymfocytall og lymfopeni ^jHendelser gradert ved hjelp av American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)-konsensuskriterier ^kKlinisk tumorlysesyndrom ble klassifisert basert på Cairo-Bishop ^lHjertearytmier inkluderer bradykardi, sinus bradykardi, sinus takykardi, supraventrikulær takykardi og takykardi ^mAbdominalsmerter inkluderer abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i nedre del av abdomen, smerter i øvre del av abdomen og abdominal ømhet ⁿUtslett inkluderer utslett, erytematøst utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, pustuløst utslett og vesikuløst utslett ^oMuskel-skjelettsmerter inkluderer ryggsmarter, skjelettsmerter, flanksmerter, muskel-skjelettsmerter i brystet, muskel-skjelettsmerter, myalgi, nakkesmerter, ikke-kardielle brystsmarter, smerter, smerter i ekstremitet og spinale smerter ^pReaksjoner på injeksjonsstedet inkluderer blåmerke på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, hypertrofi på injeksjonsstedet, inflammasjon på injeksjonsstedet, kul på injeksjonsstedet, nodulus på injeksjonsstedet, ødem på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, pruritus på injeksjonsstedet, utslett på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet og urtikaria på injeksjonsstedet. ^qFatigue inkluderer asteni, fatigue og letargi ^rPyreksi inkluderer økt kroppstemperatur og pyreksi ^sØdem inkluderer ansiktsødem, generalisert ødem, ødem, perifert ødem, perifer hevelse, hevelse og hevelse i ansiktet ^tRedusert natrium i blod inkluderer redusert natrium i blod og hyponatremi		

Tabell 9 Bivirkninger rapportert hos pasienter med residivert eller refraktært FL behandlet med epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

Organklasser / foretrukket term eller bivirkning	Alle grader	Grad 3–4
Infeksjoner og infestasjoner		
Øvre luftveisinfeksjoner ^a	Svært vanlige	Vanlige
Covid-19 ^b	Svært vanlige	Vanlige [#]
Pneumoni ^c	Svært vanlige	Svært vanlige
Cytomegalovirusinfeksjon ^d	Vanlige	Vanlige [#]
Herpesvirusinfeksjon ^e	Vanlige	Mindre vanlige [#]
Soppinfeksjon ^f	Vanlige	Mindre vanlige
Blod og lymfesystem		
Nøytropeni ^g	Svært vanlige	Svært vanlige
Anemi ^h	Svært vanlige	Vanlige [#]
Trombocytopeni ⁱ	Svært vanlige	Vanlige
Lymfopeni ^j	Svært vanlige	Svært vanlige
Febril nøytropeni	Vanlige	Vanlige
Immunsystemet		
Cytokinfrigjøringsyndrom [‡]	Svært vanlige	

Hypogammaglobulinemi ^k	Svært vanlige	Mindre vanlige
Psykiske tilstander		
Insomni	Svært vanlige	
Nervesystemet		
Nevrologiske endringer ^l	Svært vanlige	
Hodepine	Svært vanlige	
Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom [‡]	Mindre vanlige	
Mage-tarmkanalen		
Diaré	Svært vanlige	Vanlige [#]
Forstoppelse	Svært vanlige	Mindre vanlige [#]
Kvalme	Svært vanlige	
Mukositt ^m	Vanlige	
Hud og subkutant vev		
Utslett ⁿ	Svært vanlige	Svært vanlige [#]
Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Fatigue ^o	Svært vanlige	Vanlige [#]
Reaksjoner på injeksjonsstedet ^p	Svært vanlige	
Pyreksi	Svært vanlige	Mindre vanlige [#]
Undersøkelser		
Redusert kalium i blod ^q	Svært vanlige	Vanlige [#]
Forhøyet alaninaminotransferase	Svært vanlige	Vanlige [#]
Forhøyet aspartataminotransferase	Svært vanlige	Vanlige [#]

[§]Bivirkningene ble gradert ved hjelp av CTCAE versjon 5.0.
[‡]CRS og ICANS ble gradert ved hjelp av ASTCT-konsensuskriteriene (Lee et al., 2019).
[#]Kun grad 3-bivirkninger forekom.
^aØvre luftveisinfeksjoner inkluderer akutt sinusitt, laryngitt, nasofaryngitt, faryngitt, respiratorisk syncytial virus-infeksjon, rhinitt, rhinovirusinfeksjon, sinusitt, øvre luftveisinfeksjon.
^bCovid-19 inkluderer covid-19, covid-19-pneumoni, koronavirusinfeksjon, koronaviruspneumoni.
^cPneumoni inkluderer atypisk pneumoni, bronkopulmonal aspergillose, infeksøs forverring av bronkiektasi, *pneumocystis jirovecii*-pneumoni, pneumoni, acinetobacterpneumoni, bakteriell pneumoni, cytomegalovirus-pneumoni, fungal pneumoni, haemophiluspneumoni, influensapneumoni, legionellapneumoni, mycoplasmapneumoni, viral parainfluenzapneumoni, pneumokokkpneumoni, pseudomonas-pneumoni, respiratorisk syncytialvirus-pneumoni, viral pneumoni.
^dCytomegalovirusinfeksjon inkluderer cytomegalovirus-korioretinitt, cytomegalovirus-kolitt, cytomegalovirus-infeksjon, reaktivering av cytomegalovirus-infeksjon, cytomegalovirus-viremi.
^eHerpesvirusinfeksjon inkluderer medfødt herpes simplex-infeksjon, herpes simplex, reaktivering av herpes simplex, herpesvirusinfeksjon, herpes zoster, oral herpes, varicella zoster-virusinfeksjon.
^fSoppinfeksjon inkluderer candidainfeksjon, oral candidiasis, kutan candidiasis, vulvovaginal candidiasis.
^gNøytropeni inkluderer nøytropeni, redusert nøytrofiltall.
^hAnemi inkluderer anemi, redusert serumferritin.
ⁱTrombocytopeni inkluderer redusert blodplatetall, trombocytopeni.
^jLymfopeni inkluderer redusert lymfocytall, lymfopeni.
^kHypogammaglobulinemi inkluderer redusert immunglobulin G i blod, hypogammaglobulinemi, hypoglobulinemi, reduserte immunglobuliner.
^lNevrologiske forandringer inkluderer balanseforstyrrelser, hjernetåke, kognitiv forstyrrelse, forvirringstilstand, oppmerksomhetsforstyrrelse, dysfoni, essensiell tremor, hypakusi, svekket hukommelse, tremor, vertigo.
^mMukositt inkluderer aftøse sår, munnulcerasjon, slimhinneinfeksjon, mukositt, orofaryngeale smerter, stomatitt.

^aUtslett inkluderer utslett på applikasjonsstedet, blemmer, utslett på kateterstedet, dermatitt, erytem, utslett, erytematøst utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, pustuløst utslett, hudavskalling, hudreaksjon, toksisk huderupsjon, urtikaria.

^bFatigue inkluderer asteni, fatigue, letargi, malaise.

^cReaksjoner på injeksjonsstedet inkluderer cellulitt på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, betennelse på injeksjonsstedet, nodulus på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, kløe på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet.

^dRedusert kalium i blod inkluderer hypokalemi.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cytokinfrigjøringsyndrom

Epkoritamab som monoterapi

2-trinns doseopptrappingsplan (storcellet B-cellelymfom og follikulært lymfom)

I studie GCT3013-01 forekom CRS uansett grad hos 58 % (171/296) av pasientene med storcellet B-cellelymfom og follikulært lymfom som ble behandlet med epkoritamab i 2-trinns doseopptrappingsplan. Forekomsten av grad 1 var 35 %, grad 2 var 21 %, og grad 3 forekom hos 2,4 % av pasientene. Tilbakevendende CRS forekom hos 21 % av pasientene. CRS uansett grad forekom hos 9,8 % av pasientene etter startdosen (syklus 1, dag 1); 13 % etter mellomdosen (syklus 1, dag 8); 51 % etter den første fulle dosen (syklus 1, dag 15), 6,5 % etter den andre fulle dosen (syklus 1, dag 22) og 3,7 % etter den tredje fulle dosen (syklus 2, dag 1) eller senere. Median tid til utbrudd av CRS etter den sist administrerte dosen med epkoritamab var 2 dager (intervall: 1 til 12 dager). Median tid til utbrudd av CRS etter den første fulle dosen var 19,3 timer (intervall: < 0,1 til 7 dager). CRS opphørte hos 99 % av pasientene, og median varighet av CRS-hendelser var 2 dager (intervall 1 til 54 dager).

Hos de 171 pasientene som opplevde CRS, var de vanligste tegnene og symptomene på CRS pyreksi (99 %), hypotensjon (32 %) og hypoksi (16 %). Andre tegn og symptomer på CRS hos ≥ 3 % av pasientene var frysninger (11 %), takykardi (inkludert sinustakykardi (11 %)), hodepine (8,2 %), kvalme (4,7 %) og oppkast (4,1 %). En forbigående økning i leverenzymmer (ALAT eller ASAT $> 3 \times$ ULN) forekom samtidig med CRS hos 4,1 % av pasientene med CRS. Se pkt. 4.2 og 4.4 for veiledning om overvåking og behandling.

3-trinns doseopptrappingsplan ved follikulært lymfom

I studie GCT3013-01 forekom CRS uansett grad hos 49 % (42/86) av pasientene som ble behandlet med epkoritamab i den anbefalte 3-trinns doseopptrappingsplanen ved follikulært lymfom. Forekomsten av grad 1 var 40 % og grad 2 var 9 %. Ingen CRS-hendelser av grad ≥ 3 ble rapportert. Tilbakevendende CRS forekom hos 23 % av pasientene. De fleste CRS-hendelsene forekom i syklus 1, hvor 48 % av pasientene opplevde en hendelse. I syklus 1 forekom CRS hos 12 % av pasientene etter startdosen (syklus 1, dag 1), 5,9 % av pasientene etter mellomdosen (syklus 1, dag 8), 15 % av pasientene etter andre mellomdose (syklus 1, dag 15) og 37 % etter den første fulle dosen (syklus 1, dag 22). Median tid til utbrudd av CRS etter den sist administrerte dosen med epkoritamab var 59 timer (intervall: 1 til 8 dager). Median tid til utbrudd av CRS etter den første fulle dosen var 61 timer (intervall: 1 til 8 dager). CRS opphørte hos 100 % av pasientene, og median varighet av CRS-hendelser var 2 dager (intervall 1 til 14 dager).

Alvorlige bivirkninger på grunn av CRS forekom hos 28 % av pasientene som fikk epkoritamab. Utsatte doser på grunn av CRS forekom hos 19 % av pasientene som fikk epkoritamab.

Hos de 42 pasientene som opplevde CRS ved den anbefalte dosen, var de vanligste (≥ 10 %) tegnene og symptomene på CRS pyreksi (100 %) og hypotensjon (14 %). I tillegg til kortikosteroidbruk ble tocilizumab brukt til behandling av CRS-hendelser hos 12 % av pasientene.

Epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

I studie M20-638 forekom CRS uansett grad hos 26 % (35/133) av pasientene som ble behandlet med epkoritamab i den anbefalte 3-trinns doseopptrappingsplanen i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab. Forekomsten av CRS grad 1 var 21 % (28/133) og grad 2 var 5,3 % (7/133). På analysetidspunktet var det ikke rapportert om CRS-hendelser grad ≥ 3 . Tilbakevendende CRS forekom hos 10 % (13/133) av pasientene. Av alle CRS-hendelsene forekom de fleste (88 %) i løpet av syklus 1. I syklus 1 forekom CRS hos 6 % (8/133) av pasientene etter startdosen (syklus 1, dag 1), 3,8 % (5/133) av pasientene etter den første mellomdosen (syklus 1, dag 8), 2,3 % (3/132) av pasientene etter den andre mellomdosen (syklus 1, dag 15) og 19 % (25/132) av pasientene etter den første fulle dosen (syklus 1, dag 22). Median tid til utbrudd av CRS fra den sist administrerte epkoritamab-dosen for alle doser var 78 timer (intervall: 0,2 til 12 dager). Median tid til utbrudd etter den første fulle dosen på 48 mg var 41 timer (intervall: 0,3 til 12 dager). CRS opphørte hos 100 % av pasientene, og median varighet av CRS-hendelser var 2 dager (intervall: 0,1 til 26 dager).

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom

Epkoritamab som monoterapi

I studie GCT3013-01 forekom ICANS hos 4,7 % (18/382) av pasientene som ble behandlet med epkoritamab; 3,1 % opplevde grad 1, og 1,3 % opplevde grad 2. Én pasient (0,3 %) opplevde en ICANS-hendelse av grad 5 (fatal). Median tid til første utbrudd av ICANS etter start av behandling med epkoritamab (syklus 1, dag 1) var 18 dager (intervall: 8 til 141 dager). ICANS opphørte hos 94 % (17/18) av pasientene med støttebehandling. Median tid til bedring av ICANS var 2 dager (intervall: 1 til 9 dager). Hos de 18 pasientene med ICANS forekom utbrudd av ICANS før CRS hos 11 % av pasientene, samtidig med CRS hos 44 %, etter utbrudd av CRS hos 17 %, og uten CRS hos 28 %.

Epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

I studie M20-638 forekom ICANS hos 0,8 % (1/133) av pasientene med FL behandlet med epkoritamab i den anbefalte 3-trinns doseopptrappingsplanen i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab, med én enkelt hendelse rapportert som grad 1. Hendelsen inntraff etter 48 mg dosen på syklus 1, dag 22, og ICANS opphørte i løpet av 3 dager.

Alvorlige infeksjoner

Epkoritamab som monoterapi

Storcellet B-cellelymfom

I studie GCT3013-01 forekom alvorlige infeksjoner uansett grad hos 25 % (41/167) av pasientene med storcellet B-cellelymfom som ble behandlet med epkoritamab. De vanligste alvorlige infeksjonene inkluderte covid-19 (6,6 %), covid-19-pneumoni (4,2 %), pneumoni (3,6 %), sepsis (2,4 %), øvre luftveisinfeksjon (1,8 %), bakteriemi (1,2 %) og septisk sjokk (1,2 %). Median tid til utbrudd av første alvorlige infeksjon etter start av behandling med epkoritamab (syklus 1, dag 1) var 56 dager (intervall: 4 til 631 dager), med en median varighet på 15 dager (intervall: 4 til 125 dager). Infeksjoner av grad 5 forekom hos 7 (4,2 %) pasienter.

Follikulært lymfom

I studie GCT3013-01 forekom alvorlige infeksjoner uansett grad hos 32 % (68/215) av pasientene med follikulært lymfom som ble behandlet med epkoritamab. De vanligste alvorlige infeksjonene inkluderte covid-19 (8,8 %), covid-19-pneumoni (5,6 %), pneumoni (3,7 %), urinveisinfeksjon (1,9 %) og *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (1,4 %). Median tid til utbrudd av første alvorlige infeksjon etter start av behandling med epkoritamab (syklus 1, dag 1) var 81 dager (intervall: 1 til 636 dager), med en median varighet på 18 dager (intervall: 4 til 249 dager). Infeksjoner av grad 5 forekom hos 8 (3,7 %) pasienter, hvorav 6 (2,8 %) kunne tilskrives covid-19 eller covid-19-pneumoni.

Epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

I studie M20-638 ble alvorlige infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner, rapportert hos 33 % (81/243) av pasientene med FL behandlet med epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab. De vanligste var pneumoni (10 %), covid-19 (4,5 %) og covid-19-pneumoni (3,7 %). Median tid til utbrudd av første alvorlige infeksjon etter start av behandling med epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab (syklus 1, dag 1) var 91 dager (intervall: 2 til 418 dager), med en median varighet på 13 dager (intervall: 1 til 123 dager).

Nøytropeni

Epkoritamab som monoterapi

I studie GCT3013-01 forekom nøytropeni uansett grad hos 28 % (105/382) av pasientene, herunder 23 % hendelser av grad 3–4. Median tid til utbrudd av første tilfelle med nøytropeni/redusert nøytrofiltall var 65 dager (intervall: 2 til 750 dager), med en median varighet på 15 dager (intervall: 2 til 415 dager). Av de 105 pasientene som hadde nøytropeni/redusert nøytrofiltall, fikk 61 % G-CSF for å behandle hendelsene.

Epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

I studie M20-638 forekom nøytropeni uansett grad hos 74 % (180/243) av pasientene, herunder 27 % (66/243) hendelser av grad 3 og 42 % (101/243) hendelser av grad 4. Median tid til utbrudd av første tilfelle med nøytropeni/redusert nøytrofiltall var 57 dager (intervall: 2 til 377 dager), med en median varighet på 22 dager (intervall: 3 til 219 dager). Av de 167 pasientene som hadde grad 3–4 nøytropeni/redusert nøytrofiltall, fikk 87 % (146/167) G-CSF for å behandle hendelsene.

Tumorlysesyndrom

Epkoritamab som monoterapi

I studie GCT3013-01 forekom TLS hos 1,0 % (4/382) av pasientene. Median tid til utbrudd var 18 dager (intervall 8 til 33 dager), og median varighet var 3 dager (intervall 2 til 4 dager).

Epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

I studie M20-638 forekom laboratorie-TLS hos én (1) pasient. Hendelsen inntraff på dag 10 i syklus 1 og opphørte innen 6 dager. Klinisk TLS ble ikke observert hos pasienter med FL behandlet med epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab.

Tumoroppblussing

Epkoritamab som monoterapi

I studie GCT3013-01 forekom tumoroppblussing hos 1,6 % (6/382) av pasientene, og alle var grad 2. Median tid til utbrudd var 19,5 dager (intervall 9 til 34 dager), og median varighet var 9 dager (intervall: 1 til 50 dager).

Epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

I studie M20-638 forekom tumoroppblussing hos 1,2 % (3/243) av pasientene, 0,8 % (2/243) opplevde grad 2 og 0,4 % (1/243) grad 3. Median tid til utbrudd var 8 dager (intervall 7 til 20 dager), og median varighet var 7,5 dager (intervall 3 til 12 dager).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved tilfeller av overdosering skal pasienten overvåkes med tanke på tegn eller symptomer på bivirkninger og gis egnet støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FX27

Virkningsmekanisme

Epkoritamab er et humanisert IgG1-bispesifikt antistoff som binder seg til en spesifikk ekstracellulær epitop av CD20 på B-celler og til CD3 på T-celler. Aktiviteten til epkoritamab er avhengig av at epkoritamab binder både kreftceller som uttrykker CD20 og endogene T-celler som uttrykker CD3 samtidig. Dette induserer aktivering av spesifikke T-celler og T-celle-mediert drap av celler som uttrykker CD20.

Epkoritamabs Fc-region dempes for å hindre måluavhengige immuneffektormekanismer, som for eksempel antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet (ADCC), komplementavhengig cellulær cytotoxicitet (CDC) og antistoffavhengig cellulær fagocytose (ADCP).

I prekliniske studier førte ikke kombinasjonen av epkoritamab og rituksimab til funksjonell interferens og resulterer i komplementær NK-cellemediert antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet (ADCC) og T-cellemediert cytotoxicitet.

Farmakodynamiske effekter

Epkoritamab induerte rask og vedvarende deplesjon av sirkulerende B-celler (definert som CD19 B-celletall ≤ 10 celler/mikroliter) hos pasienter som har sporbare B-celler ved oppstart av behandlingen. Det var 21 % av pasientene (n = 33) med DLBCL og 50 % av pasientene (n = 56) med FL som hadde sporbare sirkulerende B-celler ved oppstart av behandlingen. Forbigående reduksjon av sirkulerende T-celler ble observert umiddelbart etter hver dose i syklus 1, etterfulgt av T-celleekspansjon i påfølgende sykluser.

I studie GCT3013-01, etter subkutan administrering av epkoritamab i anbefalt 2-trinns doseopptrappingsplan hos pasienter med LBCL, forekom forbigående og moderate økninger i sirkulerende nivåer av utvalgte cytokiner (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 og IL-10) hovedsakelig etter den første fulle dosen (48 mg), med høyeste nivåer mellom 1 til 4 dager etter dosen. Cytokinnivåene gikk tilbake til utgangsverdiene før den neste fulle dosen, derimot ble økninger av cytokiner også observert etter syklus 1.

I studie GCT3013-01, etter subkutan administrering av epkoritamab i anbefalt 3-trinns doseopptrappingsplan hos pasienter med FL, forble median IL-6-nivå forbundet med CRS-risiko konsistent lavt etter hver dose fra og med syklus 1, spesielt etter første fulle dose, sammenlignet med pasienter som fikk 2-trinns doseopptrappingsplan.

Immunogenisitet

Anti-legemiddel-antistoffer (ADA) ble ofte påvist. I studiene GCT3013-01 og GCT3013-04 var forekomsten av behandlingsfremkalt ADA med 2-trinns doseopptrappingsplan (0,16/0,8/48 mg) i den samlede DLBCL- og FL-populasjonen henholdsvis 3,4 % (3,4 % positive, 93,9 % negative og 2,7 % ubestemmelige, N = 261 evaluerbare pasienter) og 3,3 % (3,3 % positive, 95 % negative og 1,7 % ubestemmelige, N = 60 evaluerbare pasienter).

Forekomsten av behandlingsfremkalt ADA med 3-trinns doseopptrappingsplan (0,16/0,8/3/48 mg) i FL-optimaliseringskohorten var 7 % (7 % positive, 91,5 % negative og 1,4 % ubestemmelige, N = 71 evaluerbare pasienter) i studie GCT3013-01. En person klassifiseres som ubestemmelig dersom pasienten er bekreftet som ADA-positiv ved baseline, men det er ikke bekreftet positiv registrering under behandling, eller dersom man er bekreftet som ADA-positiv under behandling med registrert titer som er lik eller lavere enn ved baseline.

Anti-epkoritamab-antistoffer utviklet seg hos 2,1 % av pasientene (5 av 238) med FL som ble behandlet med epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab i studie M20-638 (opptil 12 sykluser).

Det ble ikke observert noen tegn på ADA påvirkning på farmakokinetikk, effektivitet eller sikkerhet, data er imidlertid fortsatt begrenset. Nøytraliserende antistoffer ble ikke evaluert.

Klinisk effekt og sikkerhet

Diffust storcellet B-cellelymfom

Studien GCT3013-01 var en åpen, multikohort, multisenter, énarmeret studie av epkoritamab som monoterapi hos pasienter med residivert eller refraktær storcellet B-cellelymfom (LBCL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling, inkludert diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL). Studien omfattet en doseeskaleringsdel og en utvidelsesdel. Utvidelsesdelen av studien inkluderte en kohort med aggressiv non-Hodgkins lymfom (aNHL), en kohort med indolent NHL (iNHL) og en kohort med mantelcellelymfom (MCL). Den pivotale aNHL-kohorten besto av pasienter med LBCL (N = 157), inkludert pasienter med DLBCL (N = 139, av disse hadde 12 pasienter rearrangeringer av MYC, BCL2, og/eller BCL6, dvs. DH/TH), med høygradig B-cellelymfom (HGBCL) (N = 9), med follikulært lymfom av grad 3B (FL) (N = 5) og pasienter med primært mediastinalt B-cellelymfom (PMBCL) (N = 4). I DLBCL-kohorten var DLBCL transformert fra indolent lymfom hos 29 % (40/139) av pasientene. Pasienter inkludert i studien måtte ha dokumentert CD20+ moden B-celleneoplasi i henhold til WHO klassifisering 2016 eller WHO klassifisering 2008 basert på representativ patologirapport, som ikke hadde lyktes med tidligere autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT), eller som ikke var kvalifisert for autolog HSCT, pasienter som hadde lymfocytall $< 5 \times 10^9$ /liter, og pasienter med minst 1 tidligere behandling med monoklonale anti-CD20-antistoffer.

Studien utelukket pasienter med involvering av lymfom i sentralnervesystemet (CNS), tidligere behandling med allogen HSCT eller transplantasjon av fast organ, kroniske pågående infeksjonssykdommer, alle pasienter med kjent svekket T-celleimmunitet, en kreatininclearance på mindre enn 45 ml/min, alaninaminotransferase > 3 ganger øvre normalgrense, en ejeksjonsfraksjon lavere enn 45 %, samt kjent, klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom. Effekt ble evaluert hos 139 pasienter med DLBCL som hadde fått minst én dose med epkoritamab s.c. i sykluser

på 4 uker, dvs. 28 dager. Epkoritamab som monoterapi ble administrert i anbefalt 2-trinns doseopptrappingsplan slik:

- Syklus 1: epkoritamab 0,16 mg på dag 1, 0,8 mg på dag 8, 48 mg på dag 15 og dag 22
- Syklus 2–3: epkoritamab 48 mg på dag 1, 8, 15 og 22
- Syklus 4–9: epkoritamab 48 mg på dag 1 og 15
- Syklus 10 og senere: epkoritamab 48 mg på dag 1

Pasienter fikk epkoritamab inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Demografi og utgangskarakteristika er vist i tabell 10.

Tabell 10 Demografi og utgangskarakteristika hos pasienter med DLBCL i studien GCT3013-01

Karakteristika	(N = 139)
Alder	
Median, år (min., maks.)	66 (22, 83)
< 65 år, n (%)	66 (47)
65 til < 75 år, n (%)	44 (32)
≥ 75 år, n (%)	29 (21)
Menn, n (%)	85 (61)
Etnisitet, n (%)	
Hvite	84 (60)
Asiatiske	27 (19)
Andre	5 (4)
Ikke angitt	23 (17)
ECOG-funksjonsstatus; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Sykdomsstadium ^c ved første diagnose, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Antall tidligere linjer med anti-lymfombehandling	
Median (min., maks.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
DLBCL-sykdomshistorie; n (%)	
De Novo DLBCL	97 (70)
DLBCL transformert fra indolent lymfom	40 (29)
FISH-analyse fra sentrallaboratorium ^d , N = 88	
Double Hit/Triple Hit-lymfom, n (%)	12 (14)
Tidligere autolog HSCT	26 (19)
Tidligere behandling; n (%)	
Tidligere CAR-T	53 (38)
Primær refraktær sykdom ^a	82 (59)
Refraktær overfor ≥ 2 påfølgende linjer med tidligere anti-lymfombehandling ^b	104 (75)
Refraktær overfor den forrige linjen med systemisk antineoplastisk behandling ^b	114 (82)
Refraktær overfor tidligere anti-CD20-behandling	117 (84)
Refraktær overfor CAR-T	39 (28)
^a En pasient anses for å være primært refraktær dersom pasienten er refraktær overfor førstelinje anti-lymfombehandling.	

Karakteristika	(N = 139)
^b En pasient anses for å være refraktær dersom pasienten enten opplever sykdomsprogresjon under behandlingen eller sykdomsprogresjon innen < 6 måneder etter fullført behandling. En pasient anses for å være residivert dersom pasienten hadde tilbakevendende sykdom ≥ 6 måneder etter fullført behandling. ^c Etter Ann Arbor-systemet for klassifisering av stadier. ^d FISH-analyse utført post hoc på sentrallaboratorium på tilgjengelige diagnostiske utgangsprøver av tumorvev fra 88 DLBCL-pasienter.	

Det primære effektendepunktet var total responsrate (ORR) vurdert av en uavhengig granskningskomité (IRC) ihht. Lugano-kriterier (2014). Median oppfølgingstid var 15,7 måneder (intervall: 0,3 til 23,5 måneder). Median varighet av eksponering var 4,1 måneder (intervall: 0 til 23 måneder).

Tabell 11 Effektnesultater i studien GCT3013-01 hos pasienter med DLBCL^a

Endepunkt IRC-vurdering	Epkoritamab (N = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95 % KI)	(53,3, 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95 % KI)	(30,7, 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95 % KI)	(16,3, 30,9)
DOR ^b	
Median (95 % KI), måneder	15,6 (9,7, NR)
DOCR ^b	
Median (95 % KI), måneder	NR (12,0, NR)
TTR, median (intervall), måneder	1,4 (1, 8,4)
KI = konfidensintervall; CR = fullstendig respons; DOR = varighet av respons; DOCR = varighet av fullstendig respons; IRC = uavhengig granskningskomité; ORR = total responsrate; PR = partiell respons; TTR = tid til respons ^a Vurdert av en uavhengig granskningskomité (IRC) ihht. Lugano-kriterier (2014) ^b Inkludert pasienter med opprinnelig PD ifølge Lugano eller IR ifølge LYRIC som senere oppnådde PR/CR.	

Median tid til CR var 2,6 måneder (intervall: 1,2 til 10,2 måneder).

Follikulært lymfom

M20-638

Studie M20-638 var en åpen, randomisert, multisenterstudie som evaluerte epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab hos pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) etter én tidligere behandlingslinje. Pasientene ble randomisert til å få epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab eller lenalidomid og rituksimab alene. Studien inkluderte pasienter med histologisk bekreftet klassisk FL (tidligere grad 1 til 3a FL) stadium II, III eller IV uten tegn til histologisk transformasjon til et aggressivt lymfom og CD20+-sykdom basert på den nyeste representative patologirapporten, i henhold til 5. utgave av WHO-klassifiseringen, R/R-sykdom etter behandling med minst ett tidligere antilymfomregime som inneholdt et monoklonalt anti-CD20-antistoff i kombinasjon med kjemoterapi, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funksjonsstatus 0 til 2, ingen dokumentert refraktærhet mot lenalidomid, ingen lenalidomideksponering innen 12 måneder før randomisering, og behov for behandlingsstart etter utprøvers bestemmelse basert på symptomer og/eller sykdomsbyrde (f.eks. GELF-kriteriene). Studien ekskluderte pasienter med kjent CNS-involvering av lymfom, tidligere allograft, kjent aktiv infeksjon, kjent svekket T-celleimmunitet, kreatininclearance < 50 ml/min, alanintransaminase > 3 ganger øvre

normalgrense og klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom. Pasientene fikk epkoritamab i 28-dagers sykluser i totalt 12 sykluser eller inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, alt etter hva som inntraff først.

Anbefalt 3-trinns doseopptrappingsplan for epkoritamab var:

- Syklus 1: epkoritamab 0,16 mg på dag 1, 0,8 mg på dag 8, 3 mg på dag 15 og 48 mg på dag 22
- Syklus 2–3: epkoritamab 48 mg på dag 1, 8, 15 og 22
- Syklus 4–12: epkoritamab 48 mg på dag 1

I begge behandlingsarmene ble lenalidomid gitt oralt i en dose på 20 mg én gang daglig fra dag 1 til 21 i 12 sykluser, mens rituksimab ble administrert intravenøst i en dose på 375 mg/m² på dag 1, 8, 15 og 22 i syklus 1, etterfulgt av administrering på dag 1 i syklus 2 til 5.

Baseline-demografien og sykdomsrelaterte baseline-karakteristikker vist i tabell 12 er basert på intent to treat (ITT)-populasjonen.

Tabell 12 Baseline-demografi og sykdomsrelaterte baseline-karakteristikker hos pasienter med residivert eller refraktært FL i studie M20-638

Parameter	Epkoritamab + lenalidomid og rituksimab (N = 243)	Lenalidomid og rituksimab (N = 245)
Alder, år		
Median (intervall)	60 (30, 84)	63 (24, 89)
Aldersfordeling, n (%)		
< 65 år	155 (64)	139 (57)
65 til < 75 år	68 (28)	71 (29)
≥ 75 år	20 (8)	35 (14)
Kjønn, n (%)		
Mann	139 (57)	138 (56)
Etnisitet, n (%)		
Hvite	168 (71)	184 (76)
Asiatisk	63 (27)	54 (22)
Mørkhudet eller afroamerikansk	6 (3)	2 (0,8)
Innfødt amerikaner eller Alaska-innfødt	0	1 (0,4)
Flere	1 (0,4)	1 (0,4)
Mangler	5	3
ECOG-funksjonsstatus, n (%)		
0	166 (68)	170 (69)
1	72 (30)	68 (28)
2	5 (2)	7 (3)
Ann Arbor-stadium, n (%)		
II	37 (15)	44 (18)
III	74 (31)	68 (28)
IV	132 (54)	133 (54)
Bulky-sykdom ^a , n (%)	76 (32)	84 (35)
FLIPI-skår ved baseline, n (%)		
0-1	63 (26)	56 (23)
2	79 (33)	76 (31)
3-5	100 (41)	113 (46)
Antall tidligere behandlingslinjer		
Median (min., maks.)	1 (1, 7)	1 (1, 6)
1, n (%)	145 (60)	141 (58)
2, n (%)	58 (24)	61 (25)
≥ 3, n (%)	40 (17)	43 (18)

Tidligere SCT, n (%)	23 (10)	18 (7)
Refraktær mot siste behandlingslinje, n (%)	84 (35)	82 (34)
Refraktær mot både anti-CD20- og alkylatorbehandling, n (%)	91 (37)	91 (37)
POD24, n (%)	106 (44)	93 (38)
ECOG = eastern cooperative oncology group; FLIPI = follikulært lymfom internasjonal prognostisk indeks; SCT = stamcelletransplantasjon; POD24 = sykdomsprogresjon innen 24 måneder. ^a Nodal eller ekstranodal > 6 cm.		

Effekten ble fastslått basert på to primære endepunkter, som var progresjonsfri overlevelse (PFS) og total responsrate (ORR) vurdert iht. Lugano 2014-kriterier av en uavhengig granskningskomité (IRC). Ytterligere effektmål inkluderte fullstendig respons (CR) og total overlevelse (OS). Studie M20-638 viste en statistisk signifikant forbedring i både PFS og ORR ved IRC-vurdering for epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab sammenlignet med lenalidomid og rituksimab alene. I ITT-populasjonen var median varighet av studieoppfølging hos pasienter som ble randomisert til å motta epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab, 14,8 måneder (intervall: 0 til 31). Median varighet av studieoppfølging hos pasienter som ble randomisert til å motta lenalidomid og rituksimab alene, var 14,6 måneder (intervall: 0 til 30). Effekteresultatene er oppsummert i tabell 13.

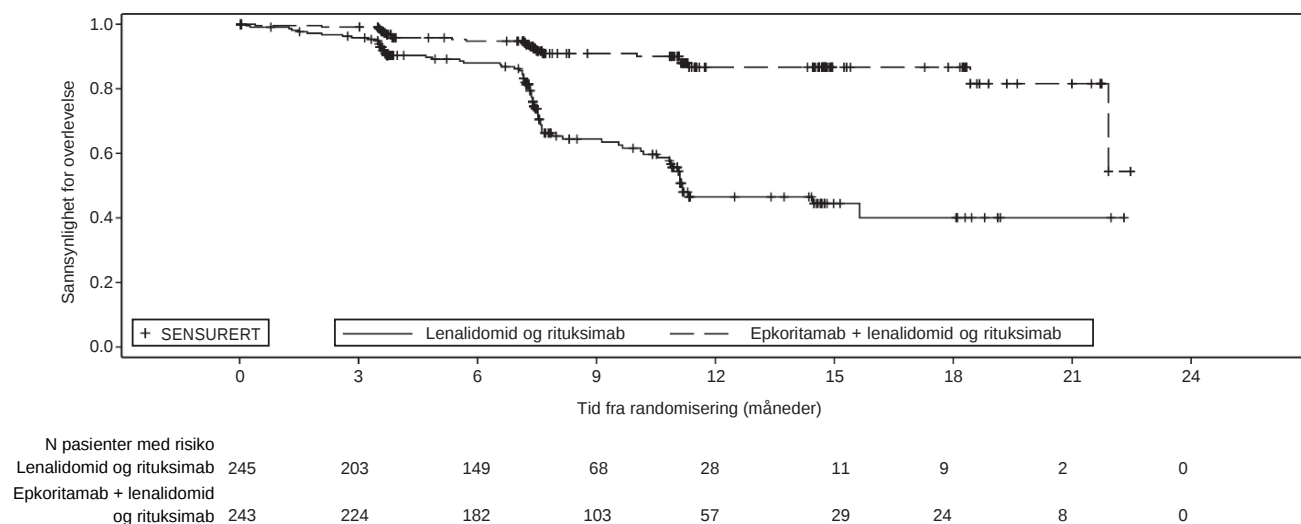
Tabell 13: Effekteresultater i M20-638 hos pasienter med residivert eller refraktært FL

Endepunkt ^a	Epkoritamab + lenalidomid og rituksimab	Lenalidomid og rituksimab
	(N = 243)	(N = 245)
PFS ^b		
Antall hendelser, n (%)	23 (9)	75 (31)
Progressiv sykdom	19 (83)	63 (84)
Død	4 (17)	12 (16)
Median (95 % KI), måneder	NR (21,9, NR)	11,2 (10,5, NR)
Hasard ratio ^c (95 % KI)	0,21 (0,13, 0,33)	
P-verdi ^d	< 0,0001	
ORR ^{b, e} , n (%)	111 (96)	94 (81)
(95 % KI)	(90,2, 98,6)	(72,7, 87,7)
P-verdi ^f	< 0,0001	
CRR ^b , n (%)	181 (74)	106 (43)
(95 % KI)	(68,5, 79,8)	(37,0, 49,7)
P-verdi ^f	< 0,0001	
OS		
Antall hendelser, n (%)	10 (4,1)	25 (10,2)
Median (95 % KI), måneder	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95 % KI) ^g	0,38 (0,18, 0,80)	
PFS = progresjonsfri overlevelse; KI = konfidensintervall; NR = ikke nådd; CRR = fullstendig responstrate; ORR = total responstrate; OS = total overlevelse		
^a Vurdert iht. Lugano-kriterier med PET-CT (2014) av en uavhengig granskningskomité (IRC).		
^b PFS, ORR og CRR viste statistisk overlegenhet for epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab-armen sammenlignet med lenalidomid og rituksimab-armen ved data cut-off 10. januar 2025 med en median oppfølgingsvarighet på 10,4 måneder.		
^c Cox-Proportional-Hazards hasard ratio stratifisert etter sykdomshistorie og region.		
^d Log-rank p-verdi (ensidig) stratifisert etter sykdomshistorie og region.		
^e ORR definert som andel pasienter med beste totalrespons (BOR) av CR eller PR vurdert iht. Lugano-kriterier med PET-CT (2014),ORR ble testet hos de første 232 randomiserte pasientene, 116 i hver arm.		
^f P-verdi (ensidig) er fra en Cochran-Mantel-Haenszel-test stratifisert etter sykdomshistorie og region.		

^aOS-analysen oppnådde ikke statistisk signifikans ved data cut-off 23. mai 2025, og vil bli testet igjen ved et senere tidspunkt.

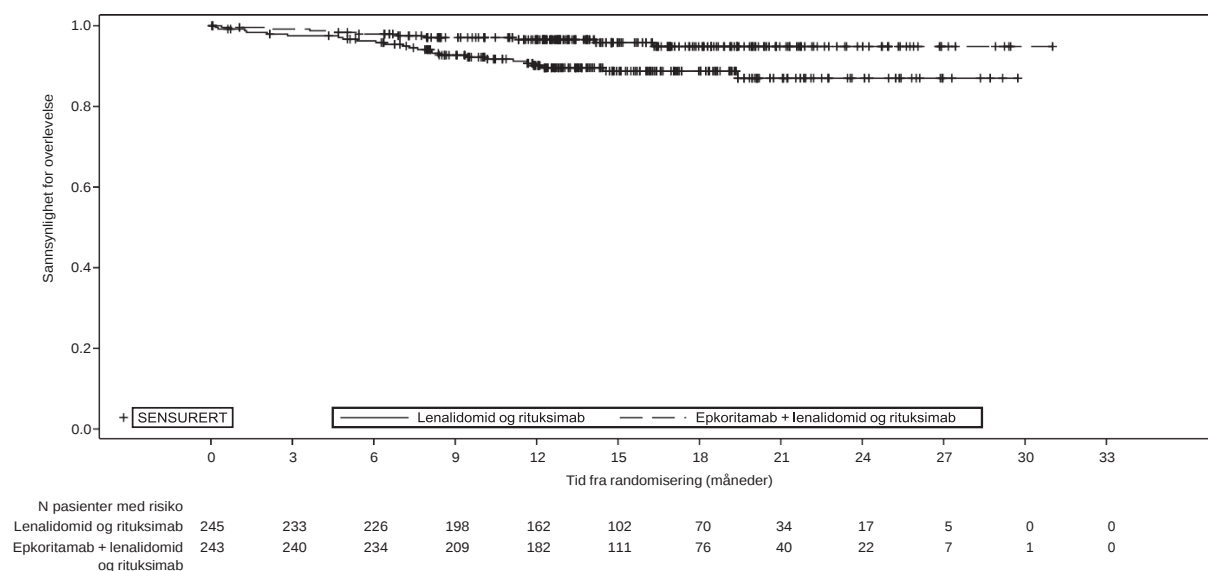
Kaplan-Meier-kurven for PFS, vurdert iht. Lugano 2014-kriteriene av IRC, er vist i figur 1.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve av PFS (ITT-populasjon) i studie M20-638



Kaplan-Meier-kurven for OS er vist i figur 2.

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve av OS (ITT-populasjon) i studie M20-638



GCT3013-01

Studien GCT3013-01 var en åpen, multikohort, multisenter, énarmeret studie av eporitamab som monoterapi hos pasienter med residivert eller refraktær follikulært lymfom (FL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling. Studien omfatter en doseeskaleringsdel, en utvidelsesdel og en 3-trinns opptrappingsdose-optimaliseringsdel. Utvidelsesdelen av studien inkluderte en kohort med aggressiv non-Hodgkins lymfom (aNHL), en kohort med indolent NHL (iNHL) og en kohort med

mantelcellelymfom (MCL). Den pivotale iNHL-kohorten inkluderte pasienter med FL. Pasienter inkludert i studien måtte ha dokumentert CD20+ moden B-celle neoplas i henhold til WHO klassifisering 2016 eller WHO klassifisering 2008 basert på representativ patologirapport med histologisk bekreftet FL 1-3A ved første diagnose, uten kliniske eller patologiske tegn på transformasjon. Alle pasienter hadde residivert eller refraktær sykdom etter den forrige behandlingslinjen og var tidligere behandlet med minst 2 linjer med systemisk antineoplastisk behandling, inkludert minst 1 behandling med monoklonale anti-CD20-antistoffer og et alkyleringsmiddel eller lenalidomid. Studien utelukket pasienter med CNS-involvering av lymfom, alloge HSCT eller transplantasjon av fast organ, aktive pågående infeksjonssykdommer, alle pasienter med kjent svekket T-celleimmunitet, en kreatininclearance på mindre enn 45 ml/min, alaninaminotransferase > 3 ganger øvre normalgrense og en ejeksjonsfraksjon lavere enn 45 %. Effekt ble evaluert hos 128 pasienter som hadde fått epkoritamab subkutant (s.c.) i sykluser på 4 uker, dvs. 28 dager. Epkoritamab ble administrert som monoterapi i anbefalt 2-trinns doseopptrappingsplan slik:

- Syklus 1: epkoritamab 0,16 mg på dag 1, 0,8 mg på dag 8, 48 mg på dag 15 og dag 22
- Syklus 2–3: epkoritamab 48 mg på dag 1, 8, 15 og 22
- Syklus 4–9: epkoritamab 48 mg på dag 1 og 15
- Syklus 10 og senere: epkoritamab 48 mg på dag 1

Pasienter fikk epkoritamab inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Median antall oppstartede sykluser var 8, og 60 % fikk 6 sykluser.

Demografi og utgangskaraktetika er vist i tabell 14.

Tabell 14 Demografi og utgangskaraktetika hos pasienter med FL i studien GCT3013-01

Karakteristika	(N = 128)
Alder	
Median, år (min., maks.)	65 (39, 84)
< 65 år, n (%)	61 (48)
65 til < 75 år, n (%)	50 (39)
≥ 75 år, n (%)	17 (13)
Menn, (%)	79 (62)
Etnisitet, n (%)	
Hvite	77 (60)
Asiatiske	7 (6)
Andre	2 (1,6)
Ikke angitt	42 (33)
ECOG-funksjonsstatus; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Antall tidligere behandlingslinjer, n (%)	
Median (min., maks.)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Ann Arbor-klassifisering; (%)	
Stadium III/IV	109 (85)
FLIPI ved baseline, n (%)	
2	31 (24)
3-5	78 (61)
Store tumorer, n (%)	33 (26)

Karakteristika	(N = 128)
Tidligere behandling; n (%)	
Autolog stamcelletransplantasjon	24 (19)
Kimær antigenreseptor (CAR)-T-cellebehandling	6 (5)
Rituksimab pluss lenalidomid	27 (21)
PI3K-hemmer	29 (23)
Sykdomsprogresjon innen 24 måneder etter første systemiske behandling	67 (52)
Refraktær overfor:	
≥ 2 påfølgende linjer med tidligere anti-lymfombehandling	70 (55)
Den forrige linjen med systemisk antineoplastisk behandling	88 (69)
Tidligere behandling med monoklonale anti-CD20-antistoffer	101 (79)
Behandling med både monoklonale anti-CD20-antistoffer og alkyleringsmiddel	90 (70)

Effekt ble fastslått basert på total responsrate (ORR) vurdert iht. Lugano-kriterier (2014) av en uavhengig granskningskomité (IRC). Median oppfølgingstid for DOR var 16,2 måneder. Effekteresultater er oppsummert i tabell 15.

Tabell 15 Effekteresultater i studien GCT3013-01 hos FL-pasienter

Endepunkt^a IRC-vurdering	Epkoritamab (N = 128)
ORR ^b , n (%)	106 (83)
(95 % KI)	(75,1, 88,9)
CR ^b , n (%)	81 (63)
(95 % KI)	(54,3, 71,6)
PR, n (%)	25 (20)
(95 % KI)	(13,1, 27,5)
DOR ^b	
Median (95 % KI), måneder	21,4 (13,7, NR)
DOCR ^b	
Median (95 % KI), måneder	NR (21,4, NR)
12-månedersestimert, % (95 % KI)	78,6 (67,3, 86,4)
TTR, median (intervall), måneder	1,4 (1, 3)
KI = konfidensintervall; CR = fullstendig respons; DOR = varighet av respons; DOCR = varighet av fullstendig respons; IRC = uavhengig granskningskomité; ORR = total responsrate; PFS = progresjonsfri overlevelse; TTR = tid til respons	
^a Vurdert iht. Lugano-kriterier (2014) av en uavhengig granskningskomité (IRC)	
^b Inkludert pasienter med opprinnelig PD ifølge Lugano eller IR ifølge LYRIC som senere oppnådde PR/CR.	

Median tid til CR var 1,5 måneder (intervall: 1,2 til 11,1 måneder).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med epkoritamab i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av moden B-celle-malignitet som er omfattet av avgjørelsen i den gjeldende paediatric investigation plan (PIP), for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency)

vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet, og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Epkoritamab som monoterapi

Populasjonsfarmakokinetikken etter subkutan administrering av epkoritamab ble beskrevet ved hjelp av en to-kompartiment modell med subkutan absorpsjon av første orden og målmediert legemiddeleliminasjon. Epkoritamabs moderate til høye farmakokinetiske variabilitet ble observert og karakterisert gjennom interindividuell variabilitet (IIV), med variasjonskoeffisient (CV) fra 25,7 % til 137,5 % for de farmakokinetiske parametre for epkoritamab.

Hos pasienter med LBCL i studie GCT3013-01, basert på individuelt beregnede eksponeringer ved bruk av populasjonsfarmakokinetisk modellering etter anbefalt 2-trinns doseopptrappingsplan for s.c. dose epkoritamab på 48 mg, er geometrisk gjennomsnittlig (% CV) C_{max} for epkoritamab 10,8 mikrog/ml (41,7 %), og AUC_{0-7d} er 68,9 dag*mikrog/ml (45,1 %) ved slutten av planen med dosering hver uke. C_{trough} ved uke 12 er 8,4 (53,3 %) mikrog/ml. Geometrisk gjennomsnittlig (% CV) C_{max} for epkoritamab er 7,52 mikrog/ml (41,1 %), og AUC_{0-14d} er 82,6 dag*mikrog/ml (49,3 %) ved slutten av planen med dosering annenhver uke. C_{trough} for planen med dosering annenhver uke er 4,1 (73,9 %) mikrog/ml. Geometrisk gjennomsnittlig (% CV) C_{max} for epkoritamab er 4,76 mikrog/ml (51,6 %) og AUC_{0-28d} er 74,3 dag*mikrog/ml (69,5 %) ved steady-state under planen med dosering hver fjerde uke. C_{trough} for planen med dosering hver fjerde uke er 1,2 (130 %) mikrog/ml.

Eksponeringsparametre for epkoritamab hos pasienter med FL samsvarte med eksponeringsparametre sett hos pasienter med LBCL. Epkoritamabeksponeringen var lik hos FL-pasienter som fikk 3-trinns doseopptrappingsplan og 2-trinns doseopptrappingsplan, med unntak av forbigående lavere bunnkonsentrasjon, som forventet, i syklus 1, dag 15 etter andre mellomdose (3 mg) med 3-trinns doseopptrappingsplan sammenlignet med første fulle 48 mg dose med 2-trinns doseopptrappingsplan.

Absorpsjon

Maksimal konsentrasjon forekom etter rundt 3–4 dager (T_{max}) hos pasienter med LBCL som fikk den fulle dosen på 48 mg.

Distribusjon

Geometrisk gjennomsnittlig (% CV) sentralt distribusjonsvolum er 8,27 l (27,5 %), og distribusjonsvolum ved steady-state er 25,6 l (81,8 %) basert på populasjonsfarmakokinetisk modellering.

Biotransformasjon

Metabolismen til epkoritamab har ikke blitt studert direkte. Som andre proteinlegemidler forventes epkoritamab å bli brutt ned til små peptider og aminosyrer gjennom katabolisme.

Eliminasjon

Epkoritamab forventes å gjennomgå metningsbar målmediert clearance. Geometrisk gjennomsnittlig (% CV) clearance (l/dag) er 0,441 (27,8 %). Halveringstiden til epkoritamab er konsentrasjonsavhengig. Den geometrisk gjennomsnittlige halveringstiden til epkoritamab ved full dose (48 mg) beregnet ved populasjonsfarmakokinetisk modellering varierte fra 22 til 25 dager basert på doseringsfrekvens.

Epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

Det var ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til epkoritamab (syklus 1 AUC og syklus 1-3 C_{avg} var innenfor en geometrisk gjennomsnittsforskjell på henholdsvis 2 % og 23,7 %) når epkoritamab ble administrert i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab sammenlignet med epkoritamab administrert som monoterapi.

Spesielle populasjoner

Det ble ikke observert klinisk viktige effekter på farmakokinetikken til epkoritamab (syklus 1 AUC innenfor ca. 36 %) basert på alder (20 til 89 år), kjønn eller rase/etnisitet (personer med hvit hudfarge, asiatiske og andre), lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance $[CLcr] \geq 30$ ml/min til kreatininclearance $[CLcr] < 90$ ml/min) og lett nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN, eller totalbilirubin 1 til 1,5 ganger ULN og enhver ASAT) etter at det er tatt hensyn til forskjeller i kroppsvekt. Ingen pasienter med alvorlig til terminal nyresykdom (kreatininclearance $[CLcr] < 30$ ml/min) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin $>$ 3 ganger ULN og enhver ASAT) er blitt studert. Det finnes svært begrensede mengder data vedrørende moderat nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin $>$ 1,5 til 3 ganger ULN og enhver ASAT, $N = 1$). Farmakokinetikken til epkoritamab er derfor ukjent hos disse populasjonene.

Som for andre terapeutiske proteiner har kroppsvekt (39 til 172 kg) en statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken til epkoritamab. Basert på eksponering-respons analyse og kliniske data, hvor eksponeringen til pasienter med enten lav kroppsvekt (f.eks. 46 kg) eller høy kroppsvekt (f.eks. 105 kg) på tvers av kroppsvektskategorier har blitt vurdert (< 65 kg, $65 < 85$, ≥ 85), er effekten på eksponeringer ikke klinisk relevant.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til epkoritamab hos pediatrike pasienter har ikke blitt fastslått.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Farmakologi og/eller toksikologi hos dyr

Det er ikke utført dyrestudier på reproduksjons- eller utviklingstoksisitet med epkoritamab. Det ble sett effekter som generelt sett er i samsvar med den farmakologiske virkningsmekanismen til epkoritamab hos cynomolgus-aper. Disse funnene omfattet doserelaterte kliniske bivirkninger (inkludert oppkast, redusert aktivitet og mortalitet ved høye doser) og cytokinfrigjøring, reversible hematologiske endringer, reversibel B-celle depleksjon i perifert blod og reversibel reduksjon av lymfoid cellularitet i sekundært lymfevev.

Mutagenitet

Det er ikke utført mutagenitetsstudier på dyr med epkoritamab.

Karsinogenitet

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier på dyr med epkoritamab.

Nedsettelse av fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier på dyr med epkoritamab, men epkoritamab forårsaket ikke-toksikologiske endringer i reproduksjonsorganer hos hunner eller hanner i cynomolgus-aper ved doser opptil 1 mg/kg/uke i en generell intravenøs toksisitetsstudie som varte i 5 uker. AUC-eksponeringene (gjennomsnittlig i løpet av 7 dager) ved den høye dosen hos cynomolgus-aper var lik den som ble funnet hos pasienter (AUC_{0-7d}) som fikk den anbefalte dosen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumacetattrihydrat
Eddiksyre
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler og/eller fortynningsvæsker enn de som er angitt i pkt. 6.6, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år.

Fortynnet eller tilberedt epkoritamab

Det er vist kjemisk og fysisk stabilitet i 24 timer ved 2 °C til 8 °C, herunder opptil 12 timer i romtemperatur (20–25 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar og skal normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynningen har blitt utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Begrens eksponering for dagslys. La oppløsningen med epkoritamab oppnå romtemperatur før administrering. Ikke anvendt oppløsning med epkoritamab skal destrueres etter den tillatte oppbevaringstiden.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet/anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass type I med bromobutylgummipropp belagt med fluorpolymer på kontaktstedet og aluminiumforsegling med lyseblått flipplukk av plast, som inneholder 4 mg per 0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning av epkoritamab

Hele denne delen må leses nøye før tilberedning av epkoritamab. **Visse doser** (startdosen (0,16 mg) og mellomdosen (0,8 mg)) av epkoritamab krever **fortynning** før administrering. Epkoritamab kan fortynnes ved hjelp av to forskjellige metoder som enten er hetteglassmetoden eller sprøytemetoden. Alle instruksjonene nedenfor må følges, da feil tilberedelse kan føre til feil dose.

Epkoritamab skal tilberedes og administreres av helsepersonell som en subkutan injeksjon. Hvert hetteglass med epkoritamab er kun til engangsbruk.

Hvert hetteglass har en overfylling for å sikre opptrekk av angitt mengde.

Administrering av epkoritamab gjøres i løpet av 28-dagerssykluser i samsvar med doseringsplanen i pkt. 4.2.

Epkoritamab skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Injeksjonsvæsken skal være en fargeløs til svakt gul oppløsning. Skal ikke brukes dersom oppløsningen er misfarget eller uklar eller inneholder fremmedpartikler.

Epkoritamab skal tilberedes ved bruk av aseptisk teknikk. Filtrering av oppløsningen er ikke nødvendig.

Tilberedning av fortynnet epkoritamab ved bruk av tom steril hetteglassmetoden
Instruksjoner for tilberedning av 0,16 mg startdose – 2 fortynninger nødvendig – tom steril hetteglassmetode

Bruk sprøyte, hetteglass og kanyle av passende størrelse ved hvert overføringstrinn.

1)	Tilberede hetteglass med epkoritamab a) Ta ut ett hetteglass med 4 mg/0,8 ml epkoritamab med lyseblått lokk fra kjøleskapet. b) La hetteglasset nå romtemperatur, i høyst 1 time. c) Virvle forsiktig hetteglasset med epkoritamab. Hetteglasset skal IKKE spinnes eller ristes kraftig.
2)	Utføre første fortynning a) Merk et tomt hetteglass av passende størrelse « fortynning A ». b) Overfør 0,8 ml med epkoritamab til fortynning A -hetteglasset. c) Overfør 4,2 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) steril oppløsning til fortynning A -hetteglasset. Første fortynnede oppløsning inneholder 0,8 mg/ml epkoritamab. d) Virvle forsiktig fortynning A -hetteglasset i 30–45 sekunder.
3)	Utføre andre fortynning a) Merk et tomt hetteglass av passende størrelse « fortynning B ». b) Overfør 2 ml oppløsning fra fortynning A -hetteglasset til fortynning B -hetteglasset. Fortynning A -hetteglasset trengs ikke lenger og skal kastes. c) Overfør 8 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) steril oppløsning til fortynning B -hetteglasset slik at endelig konsentrasjon blir 0,16 mg/ml. d) Virvle forsiktig fortynning B -hetteglasset i 30–45 sekunder.
4)	Trekke opp dosen Trek opp 1 ml med fortynnet epkoritamab fra fortynning B -hetteglasset i en sprøyte. Fortynning B -hetteglasset trengs ikke lenger og skal kastes.
5)	Merke sprøyten Merk sprøyten med produktnavnet, dosestyrke (0,16 mg), dato og klokkeslett.
6)	Destruer hetteglasset og ikke anvendt epkoritamab i overensstemmelse med lokale krav.

Instruksjoner for tilberedning av 0,8 mg mellomdose – 1 fortynning nødvendig – tom steril hetteglassmetode

Bruk sprøyte, hetteglass og kanyle av passende størrelse ved hvert overføringstrinn.

1)	Tilberede hetteglass med epkoritamab a) Ta ut ett hetteglass med 4 mg/0,8 ml epkoritamab med lyseblått lokk fra kjøleskapet. b) La hetteglasset nå romtemperatur, i høyst 1 time. c) Virvle forsiktig hetteglasset med epkoritamab. Hetteglasset skal IKKE spinnes eller ristes kraftig.
2)	Utføre fortynning a) Merk et tomt hetteglass av passende størrelse « fortynning A ».

b)	Overfør 0,8 ml med epkoritamab til fortynning A -hetteglasset.
c)	Overfør 4,2 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) steril oppløsning til fortynning A -hetteglasset slik at endelig konsentrasjon blir 0,8 mg/ml.
d)	Virvle forsiktig fortynning A -hetteglasset i 30–45 sekunder.
3)	Trekke opp dosen Trek opp 1 ml med fortynnet epkoritamab fra fortynning A -hetteglasset i en sprøyte. Fortynning A -hetteglasset trengs ikke lenger og skal kastes.
4)	Merke sprøyten Merk sprøyten med produktnavn, dosestyrke (0,8 mg), dato og klokkeslett. For oppbevaring av fortynnet epkoritamab, se pkt. 6.3.
5)	Destruer hetteglasset og ikke anvendt epkoritamab i overensstemmelse med lokale krav.

Tilberedning av fortynnet epkoritamab ved bruk av steril sprøytemetoden

Instruksjoner for tilberedning av 0,16 mg startdose – **2 fortynninger nødvendig – steril**

sprøytemetode

Bruk sprøyte og kanyle av passende størrelse ved hvert overføringstrinn.

1)	Tilberede hetteglass med epkoritamab a) Ta ut ett hetteglass med 4 mg/0,8 ml epkoritamab med lyseblått lokk fra kjøleskapet. b) La hetteglasset nå romtemperatur, i høyst 1 time. c) Virvle forsiktig hetteglasset med epkoritamab. Hetteglasset skal IKKE spinnes eller ristes kraftig.
2)	Utføre første fortynning a) Merk en sprøyte av passende størrelse «fortynning A». b) Trekk opp 4,2 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) steril oppløsning til fortynning A-sprøyten. Inkluder ca 0,2 ml luft i sprøyten. c) Trekk ut 0,8 ml epkoritamab i en ny sprøyte merket med «sprøyte 1». d) Koble de to sprøytene og skyv 0,8 ml epkoritamab inn i fortynning A-sprøyten. Den opprinnelig fortynnete oppløsningen inneholder 0,8 mg/ml epkoritamab. e) Bland forsiktig ved å snu de tilkoblede sprøytene 180 grader 5 ganger. f) Koble fra sprøytene og kast sprøyte 1.
3)	Utføre andre fortynning a) Merk en sprøyte med passende størrelse som «fortynning B». b) Trekk ut 8 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) steril oppløsning inn i fortynning B-sprøyten. Inkluder ca. 0,2 ml luft i sprøyten. c) Merk en annen sprøyte med passende størrelse som «sprøyte 2». d) Koble sprøyte 2 til fortynning A-sprøyten og overfør 2 ml oppløsning til sprøyte 2. Fortynning A-sprøyten er ikke lenger nødvendig og skal kastes. e) Koble sprøyte 2 til fortynning B-sprøyten og skyv 2 ml oppløsning inn i fortynning B-sprøyten for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,16 mg/ml. f) Bland forsiktig ved å snu de tilkoblede sprøytene 180 grader 5 ganger. g) Koble fra sprøytene og kast sprøyte 2.
4)	Trekke opp dosen Koble til og overfør 1 ml med fortynnet epkoritamab fra fortynning B -sprøyten til en ny sprøyte. Fortynning B -sprøyten trengs ikke lenger og skal kastes.
5)	Merke sprøyten Merk sprøyten med produktnavnet, dosestyrke (0,16 mg), dato og klokkeslett.
6)	Destruer hetteglasset og ikke anvendt epkoritamab i overensstemmelse med lokale krav.

Instruksjoner for tilberedning av 0,8 mg mellomdose – **1 fortynning nødvendig – steril**

sprøytemetode

Bruk sprøyte og kanyle av passende størrelse ved hvert overføringstrinn.

1)	Tilberede hetteglass med epkoritamab a) Ta ut ett hetteglass med 4 mg/0,8 ml epkoritamab med lyseblått lokk fra kjøleskapet. b) La hetteglasset nå romtemperatur, i høyst 1 time.
----	---

c)	Virvle forsiktig hetteglasset med epkoritamab. Hetteglasset skal IKKE spinnes eller ristes kraftig.
2)	Utføre fortynning a) Merk en sprøyte av passende størrelse «fortynning A». b) Trekk opp 4,2 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) steril oppløsning til fortynning A-sprøyten. Inkluder ca 0,2 ml luft i sprøyten. c) Trekk ut 0,8 ml epkoritamab i en ny sprøyte merket med «sprøyte 1». d) Koble de to sprøytene og skyv 0,8 ml epkoritamab inn i fortynning A-sprøyten for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,8 mg/ml. e) Bland forsiktig ved å snu de tilkoblede sprøytene 180 grader 5 ganger. f) Koble fra sprøytene og kast sprøyte 1.
3)	Trekke opp dosen Koble til en ny sprøyte til fortynning A -sprøyten og overfør 1 ml med fortynnet epkoritamab til den nye sprøyten. Fortynning A -sprøyten trengs ikke lenger og skal kastes.
4)	Merke sprøyten Merk sprøyten med produktnavnet, dosestyrke (0,8 mg), dato og klokkeslett.
5)	Destruer hetteglasset og ikke anvendt epkoritamab i overensstemmelse med lokale krav.

Tilberedning av 3 mg epkoritamab dose

Instruksjoner for tilberedning av 3 mg andre mellomdose – **ingen fortynning nødvendig**
Epkoritamab 3 mg dose er kun nødvendig for FL-pasienter (se pkt. 4.2).

1)	Tilberede hetteglass med epkoritamab a) Ta ut ett hetteglass med 4 mg/0,8 ml epkoritamab med lyseblått lokk fra kjøleskapet. b) La hetteglasset nå romtemperatur, i høyst 1 time. c) Virvle forsiktig hetteglasset med epkoritamab. Hetteglasset skal IKKE spinnes eller ristes kraftig.
2)	Trekke opp dosen Trekk opp 0,6 ml epkoritamab i en sprøyte.
3)	Merke sprøyten Merk sprøyten med produktnavn, dosestyrke (3 mg), dato og klokkeslett. For oppbevaring av tilberedt epkoritamab, se pkt. 6.3.
4)	Destruer hetteglasset og ikke anvendt epkoritamab i overensstemmelse med lokale krav.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1759/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. september 2023

Dato for siste fornyelse: 17. juli 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tepkinly 48 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert 0,8 ml hetteglass inneholder 48 mg epkoritamab ved en konsentrasjon på 60 mg/ml.

Hvert hetteglass har en overfylling for å sikre opptrekk av angitt mengde.

Epkoritamab er et humanisert immunglobulin G1 (IgG1)-bispesifikt antistoff mot CD3- og CD20-antigener, produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass med Tepkinly inneholder 28,8 mg sorbitol og 0,42 mg polysorbat 80. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Fargeløs til svakt gul oppløsning, pH 5,5 og osmolalitet på ca. 211 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tepkinly som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling.

Tepkinly i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL).

Tepkinly som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Tepkinly skal kun administreres under tilsyn av kvalifisert helsepersonell med erfaring innen kreftbehandling. Før administrering av epkoritamab i syklus 1 skal minst 1 dose tocilizumab være tilgjengelig i tilfelle CRS oppstår. En ytterligere dose av tocilizumab skal være tilgjengelig innen 8 timer etter forrige tocilizumabdose.

Dosering

Anbefalt pre-medisinering og doseringsplan

Tepkinly som monoterapi

Tepkinly skal administreres i henhold til følgende doseopptrappingsplan i 28-dagers sykluser, som beskrevet i tabell 1 for pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom og tabell 2 for pasienter med follikulært lymfom.

Tabell 1 Tepkinly 2-trinns doseopptrappingsplan for pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom

Doseringsplan	Behandlingssyklus	Dager	Epkoritamab-dose (mg) ^a
Hver uke	Syklus 1	1	0,16 mg (opptrappingsdose 1)
		8	0,8 mg (opptrappingsdose 2)
		15	48 mg (første fulle dose)
		22	48 mg
Hver uke	Syklus 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Hver andre uke	Syklus 4-9	1, 15	48 mg
Hver fjerde uke	Syklus 10 +	1	48 mg

^a0,16 mg er en startdose, 0,8 mg er en mellomdose og 48 mg er en full dose.

Tabell 2 Tepkinly 3-trinns doseopptrappingsplan for pasienter med follikulært lymfom

Doseringsplan	Behandlingssyklus	Dager	Epkoritamab-dose (mg) ^a
Hver uke	Syklus 1	1	0,16 mg (opptrappingsdose 1)
		8	0,8 mg (opptrappingsdose 2)
		15	3 mg (opptrappingsdose 3)
		22	48 mg (første fulle dose)
Hver uke	Syklus 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Hver andre uke	Syklus 4-9	1, 15	48 mg
Hver fjerde uke	Syklus 10 +	1	48 mg

^a0,16 mg er en startdose, 0,8 mg er en mellomdose, 3 mg er en andre mellomdose og 48 mg er en full dose.

Tepkinly skal administreres inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Tepkinly i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

Tepkinly skal administreres i 28-dagers sykluser i totalt 12 sykluser eller inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, avhengig av hva som inntreffer først.

Tabell 3 Tepkinly 3-trinns doseopptrappingsplan i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab for pasienter med follikulært lymfom

Doseringsplan	Behandlings-syklus	Dager	Epkoritamab-dose (mg)
Hver uke	Syklus 1	1	0,16 mg (opptrappingsdose 1)
		8	0,8 mg (opptrappingsdose 2)
		15	3 mg (opptrappingsdose 3)
		22	48 mg (første fulle dose)
	Syklus 2 og 3	1, 8, 15 og 22	48 mg
Hver fjerde uke	Syklus 4 til 12	1	48 mg

Tepkinly skal administreres i kombinasjon med lenalidomid 20 mg oralt én gang daglig (fra dag 1 til dag 21) i syklus 1–12 og rituksimab 375 mg/m² intravenøst hver uke i syklus 1 (på dag 1, 8, 15 og 22) og hver fjerde uke i syklus 2–5 (på dag 1).

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen for lenalidomid- og rituksimab-produktene.

Pre-medisinering og profylakse

Opplysninger om anbefalt pre-medisinering for cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) er vist i tabell 4.

Tabell 4 Pre-medisinering for epkoritamab

Syklus	Pasienter som trenger pre-medisinering	Pre-medisinering ^a	Administrering
Syklus 1	Alle pasienter	Deksametason (15 mg oralt eller intravenøst) eller prednisolon (100 mg oralt eller intravenøst) eller tilsvarende Deksametason er det foretrukne kortikosteroid til CRS-profylakse^c	30–120 minutter før hver ukentlige administrering av epkoritamab - Og i tre påfølgende dager etter hver ukentlige administrering av epkoritamab i syklus 1
		- Difenhydramin (50 mg oralt eller intravenøst) eller tilsvarende - Paracetamol (650 til 1 000 mg oralt)	30–120 minutter før hver ukentlige administrering av epkoritamab
Syklus 2 og senere	Pasienter som har opplevd CRS av grad 2 eller 3 ^b med forrige dose	Deksametason (15 mg oralt eller intravenøst) eller prednisolon (100 mg oralt eller intravenøst) eller tilsvarende Deksametason er det foretrukne kortikosteroid til CRS-profylakse^c	30–120 minutter før neste administrering av epkoritamab etter en CRS-hendelse av grad 2 eller 3^b - Og i tre påfølgende dager etter neste administrering av epkoritamab inntil epkoritamab gis uten etterfølgende CRS av noen grad
^a Pre-medisinering brukt for kombinasjonsmidler kan fungere som pre-medisinering for epkoritamab etter behandlende leges vurdering, forutsatt at de administrerte dosene er minst tilsvarende. ^b Epkoritamab skal seponeres permanent hos pasienter etter en CRS-hendelse av grad 4. ^c Basert på optimaliseringsstudien GCT3013-01.			

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen for lenalidomid og preparatomtalen for rituksimab for de respektive anbefalingene for pre-medisinering.

Profylakse mot *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PCP) og herpesvirusinfeksjoner er sterkt anbefalt ved behandling med epkoritamab.

Tepkinly skal administreres til pasienter som er tilstrekkelig hydrerte.

Det er sterkt anbefalt at alle pasienter overholder følgende retningslinjer for væskeinntak under syklus 1, med mindre det er medisinsk kontraindisert:

- 2-3 l væskeinntak i løpet av de 24 timene før hver epkoritamab administrasjon
- Hold tilbake antihypertensive medisiner i 24 timer før hver epkoritamab administrasjon
- Administrer 500 ml isotonisk intravenøs (i.v.) væske på dagen for epkoritamab dosen og før administrasjon, og
- 2-3 l væskeinntak i løpet av de 24 timene etter hver epkoritamab administrasjon.

Det anbefales hydrering og profylaksebehandling med et urinsyresenkende legemiddel hos pasienter med økt risiko for klinisk tumorlysesyndrom (CTLS).

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på CRS og/eller immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) og behandles i samsvar med gjeldende retningslinjer etter administrering av epkoritamab. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på CRS og ICANS, og om at de umiddelbart må ta kontakt med lege hvis det på noe tidspunkt oppstår tegn eller symptomer på disse (se pkt. 4.4).

Dosejustering og håndtering av bivirkninger

Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS)

Pasienter behandlet med epkoritamab, kan utvikle CRS.

Vurder og behandle andre årsaker til feber, hypoksi og hypotensjon. Følg behandlingsanbefalingene i tabell 5 ved mistanke om CRS. Pasienter som opplever CRS, skal overvåkes hyppigere under neste planlagte administrering av epkoritamab.

Tabell 5 Veiledning for gradering og håndtering av CRS

Grad ^a	Anbefalt behandling	Endring av epkoritamab-dose ^b
Grad 1 • Feber (temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$)	Gi støttebehandling som for eksempel antipyretika og intravenøs hydrering Deksametason ^b kan initieres Ved høy alder, høy tumorbyrde, sirkulerende tumorceller, feber som er refraktær mot antipyretika • Anticytokinbehandling, tocilizumab^d, bør vurderes Ved manglende bedring etter 24 timer, vurder tocilizumab ^d Ved CRS med samtidig ICANS se tabell 6	Hold tilbake epkoritamab inntil bedring av CRS-hendelsen
Grad 2 • Feber (temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) og • Hypotensjon som ikke krever vasopressorer og/eller	Gi støttebehandling som for eksempel antipyretika og intravenøs hydrering Deksametason ^b bør vurderes Anticytokinbehandling, tocilizumab ^d , er anbefalt Hvis CRS er refraktær mot deksametason og tocilizumab:	Hold tilbake epkoritamab inntil bedring av CRS-hendelsen

Grad ^a	Anbefalt behandling	Endring av epkoritamab-dose ^h
Hypoksi som krever oksygen med lav luftstrøm^e gjennom nesekanyle eller innblåsing	Alternative immunsuppressiva^g og metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenøst administreres inntil klinisk bedring Ved CRS med samtidig ICANS se tabell 6	
Grad 3 - Feber (temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) og - Hypotensjon som krever en vasopressor med eller uten vasopressin og/eller - Hypoksi som krever oksygen med høy luftstrøm^f gjennom nesekanyle, ansiktsmaske, reservoarmaske eller venturimaske	Gi støttebehandling som for eksempel antipyretika og intravenøs hydrering Deksametason^c bør administreres Anticytokinbehandling, tocilizumab^d, er anbefalt Hvis CRS er refraktær mot deksametason og tocilizumab: Alternative immunsuppressiva^g og metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenøst administreres inntil klinisk bedring Ved CRS med samtidig ICANS se tabell 6	Hold tilbake epkoritamab inntil bedring av CRS-hendelsen I tilfelle av grad 3 CRS som varer lengre enn 72 timer, skal epkoritamab seponeres Epkoritamab skal seponeres ved mer enn 2 separate hendelser av grad 3 CRS, selv ved bedring til grad 2 ved hver hendelse innen 72 timer
Grad 4 - Feber (temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) og - Hypotensjon som krever ≥ 2 vasopressorer (unntatt vasopressin) og/eller - Hypoksi som krever overtrykksventilasjon (f.eks. CPAP, BiPAP, intubasjon og mekanisk ventilasjon)	Gi støttebehandling som for eksempel antipyretika og intravenøs hydrering Deksametason^c bør administreres Anticytokinbehandling, tocilizumab^d, er anbefalt Hvis CRS er refraktær mot deksametason og tocilizumab: Alternative immunsuppressiva^g og metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenøst administreres inntil klinisk bedring Ved CRS med samtidig ICANS se tabell 6	Seponer epkoritamab permanent

^aBasert på ASTCT-gradering for CRS

^bDeksametason skal administreres med 10–20 mg per dag (eller tilsvarende)

^cDeksametason skal administreres med 10–20 mg intravenøst hver 6. time

^dTocilizumab 8 mg/kg intravenøst over 1 time (skal ikke overstige 800 mg per dose). Gjenta tocilizumab etter minst 8 timer etter behov. Maksimalt 2 doser i en periode på 24 timer

^eOksygen med lav luftstrøm defineres som oksygen levert ved ≤ 6 liter/minutt

^fOksygen med høy luftstrøm defineres som oksygen levert ved ≥ 6 liter/minutt

Grad ^a	Anbefalt behandling	Endring av epkoritamab-dose ^h
^g Riegler L et al. (2019) ^h Når epkoritamab administreres i kombinasjon for residivert eller refraktært FL, vurder å holde tilbake lenalidomid inntil bedring av hendelsen		

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS)

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på ICANS. Andre årsaker til nevrologiske symptomer bør utelukkes. Ved mistanke om ICANS, følg behandlingsanbefalingene i tabell 6.

Tabell 6 Veiledning for gradering og håndtering av ICANS

Grad ^a	Anbefalt behandling	Endring av epkoritamab-dose ^g
Grad 1^a ICE-skår ^b 7–9 ^a eller nedsatt bevissthetsnivå ^a : våkner spontant	Behandling med deksametason ^c Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) til bedring av ICANS Ingen samtidig CRS: - Anticytokinbehandling anbefales ikke Ved ICANS med samtidig CRS: - Behandling med deksametason^c - Velg, hvis mulig, alternative immunsuppressiva^d til tocilizumab	Hold tilbake epkoritamab inntil bedring av hendelsen
Grad 2^a ICE-skår ^b 3-6 eller nedsatt bevissthetsnivå ^a : våkner til stemmer	Behandling med deksametason ^e Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) til bedring av ICANS Ingen samtidig CRS: - Anticytokinbehandling anbefales ikke Ved ICANS med samtidig CRS: - Behandling med deksametason^e - Velg, hvis mulig, alternative immunsuppressiva^d til tocilizumab	Hold tilbake epkoritamab inntil bedring av hendelsen
Grad 3^a ICE-skår ^b 0-2 eller nedsatt bevissthetsnivå ^a : våkner kun ved berøringsstimuli, eller anfall ^a , enten: et klinisk anfall, fokalt eller generalisert, som opphører raskt,	Behandling med deksametason ^f Hvis ingen respons, initieres metylprednisolon 1 000 mg/dag Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) til bedring av ICANS Ingen samtidig CRS:	Seponer epkoritamab permanent

Grad ^a	Anbefalt behandling	Endring av epkoritamab-dose ^g
eller ikke-konvulsive anfall på elektroencefalogram (EEG) som løses med intervensjon, eller økt intrakranielt trykk: fokalt/lokalt ødem^a ved nevroradiologi^b	- Anticytokinbehandling anbefales ikke Ved ICANS med samtidig CRS: - Behandling med deksametason^f - Hvis ingen respons, initieres metylprednisolon 1 000 mg/dag - Velg, hvis mulig, alternative immunsuppressiva^d til tocilizumab	
Grad 4^a ICE-skår^{a, b} 0 eller nedsatt bevissthetsnivå^a, enten: - Pasient som ikke kan vekkes eller som krever kraftige eller gjentatte berøringsstimuli for å våkne, eller - stupor eller koma, eller anfall^a, enten: - livstruende langvarig anfall (> 5 minutter), eller - gjentatte kliniske eller elektriske anfall uten at baseline nås mellom anfallene, eller motoriske funn^a: - dyp fokal motorisk svakhet slik som hemiparese eller paraparese, eller økt intrakranielt trykk/cerebralt ødem^a, med tegn/symptomer som: - diffust cerebralt ødem ved nevroradiologi, eller - decerebral eller dekortikal posisjon, eller	Behandling med deksametason^f - Hvis ingen respons, initieres metylprednisolon 1 000 mg/dag Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) til bedring av ICANS Ingen samtidig CRS: - Anticytokinbehandling anbefales ikke Ved ICANS med samtidig CRS: - Behandling med deksametason^f - Hvis ingen respons, initieres metylprednisolon 1 000 mg/dag - Velg, hvis mulig, alternative immunsuppressiva^d til tocilizumab	Seponer epkoritamab permanent

Grad ^a	Anbefalt behandling	Endring av epkoritamab-dose ^g
• kranienerve VI-lammelse, eller • papilleødem, eller • Cushings triade		
^aICANS-gradering basert på ASTCTs gradering for ICANS. ICANS-grad bestemmes av den mest alvorlige hendelsen (ICE-skår, bevissthetsnivå, anfall, motoriske funn, økt ICP/cerebralt ødem) som ikke kan tilskrives andre årsaker ^bHvis pasienten kan vekkes og er i stand til å gjennomføre immuneffektorcelle-assosiert encefalopati (ICE)-vurdering, vurderes følgende: Orientering (orientert om år, måned, sted, sykehus = 4 poeng); Navngiving (navngi 3 gjenstander, f.eks. peke mot klokke, penn, knapp = 3 poeng); Utføre kommandoer (f.eks. «vis meg 2 fingre» eller «lukk øynene og strekk ut tungen» = 1 poeng); skrivning (kan skrive en standardsetning = 1 poeng); og Oppmerksomhet (kan telle bakover fra 100 i intervall på 10 = 1 poeng). Hvis pasienten ikke kan vekkes og ikke kan utføre ICE-vurdering (ICANS-grad 4) = 0 poeng. ^cDeksametason skal administreres med 10 mg intravenøst hver 12. time ^dAlternativer er anakinra eller siltuksimab. Riegler L et al. (2019) ^eDeksametason 10–20 mg intravenøst hver 12. time ^fDeksametason 10–20 mg intravenøst hver 6. time ^gNår epkoritamab administreres i kombinasjon for residivert eller refraktært FL, vurder å holde tilbake lenalidomid inntil bedring av hendelsen		

Tabell 7 Anbefalt doseendringer for andre bivirkninger

Bivirkning ¹	Alvorlighetsgrad ¹	Tiltak
Infeksjoner (se pkt. 4.4)	Grad 1-4	• Hold tilbake epkoritamab hos pasienter med aktiv infeksjon inntil infeksjonen har opphørt • For grad 4, vurder permanent seponering av epkoritamab
Nøytropeni eller febril nøytropeni (se pkt. 4.8)	Absolutt nøytrofiltall mindre enn 0,5 x 10 ⁹ /liter	• Hold tilbake epkoritamab inntil absolutt nøytrofiltall er 0,5 x 10⁹/liter eller høyere
Trombocytopeni (se pkt. 4.8)	Blodplatetall mindre enn 50 x 10 ⁹ /liter	• Hold tilbake epkoritamab inntil blodplatetall er 50 x 10⁹/liter eller høyere
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3 eller høyere	• Hold tilbake epkoritamab inntil toksisiteten bedres til grad 1 eller baseline
¹ Basert på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 5.0.		

Ved febril nøytropeni og tilbakevendende nøytropeni av grad ≥ 3 vurder granulocyttykolonistimulerende faktor (G-CSF). Se preparatomtalen for lenalidomid for spesifikke instruksjoner om dosejusteringer ved nøytropeni. Se preparatomtalen for rituksimab for anbefalinger angående bestemmelse av immunoglobulinnivå.

Glemt eller forsinket dose

Diffust storcellet B-cellelymfom

En ny startsyklus (identisk med syklus 1 med standard CRS-profylakse) er nødvendig:

- Hvis det går mer enn 8 dager mellom startdosen (0,16 mg) og mellomdosen (0,8 mg), eller

- Hvis det går mer enn 14 dager mellom mellomdosen (0,8 mg) og den første fulle dosen (48 mg), eller
- Hvis det går mer enn 6 uker mellom fulle doser (48 mg)

Etter den nye startsyklusen skal pasienten fortsette behandlingen med dag 1 i den neste planlagte behandlingssyklusen (etter den syklusen hvor en dose ble forsinket).

Follikulært lymfom

En ny startsyklus (identisk med syklus 1 med standard CRS-profylakse) er nødvendig:

- Hvis det går mer enn 8 dager mellom startdosen (0,16 mg) og mellomdosen (0,8 mg), eller
- Hvis det går mer enn 8 dager mellom mellomdosen (0,8 mg) og andre mellomdose (3 mg), eller
- Hvis det går mer enn 14 dager mellom andre mellomdose (3 mg) og den første fulle dosen (48 mg), eller
- Hvis det går mer enn 6 uker mellom to fulle doser (48 mg)

Etter den nye startsyklusen, skal pasienten fortsette behandlingen med dag 1 i den neste planlagte behandlingssyklusen (etter den syklusen hvor en dose ble forsinket).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejusteringer anses ikke som nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Epkoritamab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon til terminal nyresykdom. Doseanbefalinger kan ikke gis for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon til terminal nyresykdom (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejusteringer anses ikke som nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Epkoritamab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (definert som totalbilirubin > 3 ganger ULN og enhver ASAT), og det finnes begrenset med data på pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (definert som totalbilirubin > 1,5 til 3 ganger ULN og enhver ASAT). Doseanbefalinger kan ikke gis for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter ≥ 65 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tepkinly hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tepkinly er til subkutan bruk. Det skal administreres kun ved subkutan injeksjon, helst i den nedre delen av abdomen eller i låret. Det anbefales å skifte injeksjonssted fra venstre til høyre side eller omvendt, spesielt under den ukentlige administrasjonsplanen (dvs. syklus 1–3).

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

CRS, som kan være livstruende eller fatalt, forekom hos pasienter som fikk epkoritamab. De vanligste tegnene og symptomene på CRS inkluderer pyreksi, hypotensjon og hypoksi. Andre tegn og symptomer på CRS hos flere enn to pasienter inkluderer frysninger, takykardi, hodepine og dyspné.

De fleste CRS-hendelsene forekom i syklus 1 og var assosiert med den første fulle dosen med epkoritamab. Administrer profylaktiske kortikosteroider for å redusere risikoen for CRS (se pkt. 4.2).

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på CRS etter administrering av epkoritamab. Ved første tegn eller symptomer på CRS, skal det settes i gang støttebehandling med tocilizumab og/eller kortikosteroider etter behov (se pkt. 4.2, tabell 5). Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på CRS, og de bør instrueres om å kontakte helsepersonell og oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart hvis det på noe tidspunkt oppstår tegn eller symptomer. Ved håndtering av CRS kan det være nødvendig å midlertidig utsette eller seponere epkoritamab basert på alvorlighetsgraden av CRS (se pkt. 4.2).

Hemofagocytisk lymfocytose (HLH)

Hemofagocytisk lymfocytose (HLH), inkludert fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter som får epkoritamab. HLH er et livstruende syndrom karakterisert ved feber, hudutslett, lymfadenopati, hepato- og/eller splenomegali og cytopenier. HLH bør vurderes når CRS forekommer som atypisk eller langvarig. Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på HLH. Ved mistanke om HLH skal epkoritamab avbrytes for diagnostisk utredning og behandling for HLH initieres. Behandling med Tepkinly bør seponeres hvis HLH bekreftes.

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoxicitetssyndrom (ICANS)

Det har forekommet ICANS, inkludert fatale tilfeller, hos pasienter som fikk epkoritamab. ICANS kan vise seg som afasi, endret bevissthetsnivå, svekkede kognitive ferdigheter, motorisk svakhet, anfall og cerebralt ødem.

De fleste tilfellene av ICANS forekom i syklus 1 av behandlingen med epkoritamab, men noen forekom med forsinket utbrudd.

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på ICANS etter administrering av epkoritamab. Ved første tegn eller symptomer på ICANS, skal det settes i gang behandling med kortikosteroider og ikke-sederende antiepileptika etter behov (se pkt. 4.2, tabell 6). Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på ICANS, og om at utbrudd av hendelser kan være forsinket. Pasienter bør instrueres om å kontakte helsepersonell og oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart hvis det på noe tidspunkt oppstår tegn eller symptomer. Epkoritamab bør holdes tilbake eller seponeres som anbefalt (se pkt. 4.2).

Alvorlige infeksjoner

Behandling med epkoritamab kan føre til økt risiko for infeksjoner. Det er observert alvorlige eller fatale infeksjoner hos pasienter som ble behandlet med epkoritamab i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Administrasjon av epkoritamab bør unngås hos pasienter med klinisk signifikante, aktive systemiske infeksjoner.

Profylaktiske antimikrobielle midler bør administreres før og under behandling med epkoritamab etter behov (se pkt. 4.2). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon før og etter administrering av epkoritamab, og gis passende behandling. Ved febril nøytropeni skal pasienter undersøkes for infeksjon og behandles med antibiotika, væske og annen støttebehandling i henhold til lokale retningslinjer.

Hypogammaglobulinemi er også rapportert hos pasienter som får epkoritamab (se pkt. 4.8). Immunglobulinnivåer (Ig) bør overvåkes før og under behandling. Pasienter bør behandles i henhold til lokale retningslinjer, inkludert forebygging av infeksjoner og antimikrobiell profylakse.

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inkludert fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter behandlet med epkoritamab, som også tidligere har fått behandling med andre immunsuppressive medisiner. Dersom nevrologiske symptomer som tyder på PML oppstår under behandling med epkoritamab, bør behandling med epkoritamab seponeres og passende diagnostiske tiltak settes i gang.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS er rapportert hos pasienter som fikk epkoritamab (se pkt. 4.8). Det anbefales hydrering og profylaktisk behandling med et urinsyresenkende legemiddel hos pasienter med økt risiko for TLS. Pasienter bør overvåkes for tegn eller symptomer på TLS, spesielt pasienter med høy tumorbelastning eller raskt proliferative tumorer, samt pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasientens blodkjemi bør overvåkes og avvik skal behandles omgående.

Tumoroppblussing

Tumoroppblussing er rapportert hos pasienter behandlet med epkoritamab (se pkt. 4.8). Manifestasjoner inkluderte lokalisert smerte og hevelse. I samsvar med virkningsmekanismen til epkoritamab skyldes tumoroppbluss sannynligvis tilstrømningen av T-celler til tumorsteder etter administrasjon av epkoritamab.

Spesifikke risikofaktorer for tumoroppblussing er ikke identifisert, det er imidlertid en økt risiko for kompromittering og morbiditet på grunn av masseeffekt sekundært til tumoroppblussing hos pasienter med store tumorer lokalisert i umiddelbar nærhet av luftveier og/eller et vitalt organ. Pasienter behandlet med epkoritamab bør overvåkes og evalueres for tumoroppblussing på kritiske anatomiske steder.

CD20-negativ sykdom

Det er begrensede data tilgjengelig hos pasienter med CD20-negativ DLBCL og pasienter med CD20-negativ FL behandlet med epkoritamab, og det er mulig at pasienter med CD20-negativ DLBCL og pasienter med CD20-negativ FL kan ha mindre nytte sammenlignet med henholdsvis pasienter med CD20-positiv DLBCL og pasienter med CD20-positiv FL. De potensielle risikoene og fordelene forbundet med behandling av pasienter med CD20-negativ DLBCL og FL med epkoritamab bør overveies.

Pasientkort

Forskriveren skal informere pasienten om risikoen for CRS og ICANS og tegn og symptomer på CRS og ICANS. Pasienter må instrueres om å kontakte lege umiddelbart hvis de opplever tegn og symptomer på CRS og/eller ICANS. Pasienter bør få pasientkortet og instrueres om å ha kortet med seg til enhver tid. Dette kortet beskriver symptomer på CRS og ICANS som, hvis de oppleveres, bør føre til at pasienten søker umiddelbart legehjelp.

Immunisering

Levende og/eller levende svekkede vaksiner skal ikke gis under behandling med epkoritamab. Det er ikke utført studier på pasienter som fikk levende vaksiner.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder 28,8 mg sorbitol i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 27,33 mg/ml.

Dette legemidlet inneholder 0,42 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,4 mg/ml. Polysorbat 80 kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

En forbigående økning i visse proinflammatoriske cytokiner forårsaket av epkoritamab kan hemme enzymaktiviteten til CYP450. Ved oppstart av behandling med epkoritamab hos pasienter som behandles med CYP450-substrater med smal terapeutisk indeks, bør terapeutisk overvåking vurderes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos kvinner

Kvinner i fertil alder skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med epkoritamab og i minst 4 måneder etter siste dose. Kontroller graviditetsstatus hos kvinner i fertil alder før behandling med epkoritamab startes.

Graviditet

Basert på virkningsmekanismen kan epkoritamab forårsake fosterskade, inkludert B-celle-lymfocytopeni og endringer i normal immunrespons når det gis til gravide kvinner. Det er ingen data på bruk av epkoritamab hos gravide kvinner. Det har ikke blitt utført reproduksjonsstudier på dyr med epkoritamab. IgG1-antistoffer, som for eksempel epkoritamab, kan krysse placenta og føre til føtal eksponering. Informer gravide kvinner om den mulige risikoen for et foster. Epkoritamab er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om epkoritamab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, og hvilken effekt det har på melkeproduksjon. Ettersom det er kjent at immunglobulin G kan finnes i morsmelk, kan neonatal eksponering for epkoritamab skje gjennom overføring via morsmelk. Amming skal opphøre ved behandling med epkoritamab og i minst 4 måneder etter siste dose.

Fertilitet

Det har ikke blitt utført fertilitetsstudier med epkoritamab (se pkt. 5.3). Effekten av epkoritamab på mannlig og kvinnelig fertilitet er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Epkoritamab har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av muligheten for ICANS er pasienter som får epkoritamab utsatt for endret bevissthetsnivå (se pkt. 4.4). Pasienter

skal rådes til å utvise forsiktighet under kjøring, sykling eller bruk av tunge eller potensielt farlige maskiner (eller unngå dersom de har symptomer).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Epkoritamab som monoterapi

Sikkerheten til epkoritamab ble evaluert i en ikke-randomisert, énarmet GCT3013-01-studie med 382 pasienter med residivert eller refraktært storcellet B-cellelymfom (N = 167), follikulært lymfom (N = 129) og follikulært lymfom (3-trinns doseopptrappingsplan N = 86) etter to eller flere linjer med systemisk behandling og som inkluderte alle pasientene som ble rekruttert til 48 mg-dosen og fikk minst én dose med epkoritamab. Følgende bivirkninger er rapportert med epkoritamab i kliniske studier og erfaring etter markedsføring.

Median varighet av eksponeringen for epkoritamab var 4,9 måneder (intervall: < 1 til 30 måneder).

De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) var CRS, reaksjoner på injeksjonsstedet, fatigue, virusinfeksjon, nøytropeni, muskel-skjelettsmerter, pyreksi og diaré.

Alvorlige bivirkninger forekom hos 50 % av pasientene. Den vanligste alvorlige bivirkningen (≥ 10 %) var cytokinfrigjøringssyndrom (34 %). Fjorten pasienter (3,7 %) opplevde en fatal bivirkning (pneumoni hos 9 (2,4 %) pasienter, virusinfeksjon hos 4 (1,0 %) pasienter og ICANS hos 1 (0,3 %) pasient).

Bivirkninger som førte til seponering, forekom hos 6,8 % av pasientene. Seponering av epkoritamab på grunn av pneumoni forekom hos 14 (3,7 %) pasienter, virusinfeksjon hos 8 (2,1 %) pasienter, fatigue hos 2 (0,5 %) pasienter og CRS, ICANS eller diaré hos 1 (0,3 %) pasient hver.

Utsatt dose på grunn av bivirkninger forekom hos 42 % av pasientene. Bivirkninger som førte til utsatt dose (≥ 3 %), var virusinfeksjoner (17 %), CRS (11 %), nøytropeni (5,2 %), pneumoni (4,7 %), øvre luftveisinfeksjon (4,2 %) og pyreksi (3,7 %).

Epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

Sikkerheten til epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab ble evaluert i M20-638, en åpen, randomisert multisenterstudie som inkluderte pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) etter én tidligere behandlingslinje. Pasientene fikk epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab (N = 243) eller lenalidomid og rituksimab alene (N = 238).

Med unntak av CRS og ICANS representerer sikkerhetsresultatene nedenfor og i tabell 9 det totale sikkerhetsdatasettet fra 243 pasienter som fikk epkoritamab etter 2-trinns doseopptrappingsplan eller anbefalt 3-trinns doseopptrappingsplan i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab. Dataene som presenteres for CRS og ICANS, gjenspeiler de 133 pasientene som fikk epkoritamab i henhold til anbefalt 3-trinns doseopptrappingsplan i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab.

Anbefalt 3-trinns doseopptrappingsplan

I studie M20-638 forekom CRS uansett grad hos 26 % (35/133) av pasientene behandlet med epkoritamab i henhold til anbefalt 3-trinns doseopptrappingsplan i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab.

Alvorlige bivirkninger på grunn av CRS forekom hos 12 % av pasientene som fikk epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab. Utsatt dose (avbrudd) av epkoritamab på grunn av CRS forekom hos 11 % av pasientene. ICANS forekom hos 0,8 % av pasientene, med én enkelt hendelse rapportert som grad 1.

Totalt sikkerhetssett

Av de 243 pasientene som fikk epkoritamab etter 2-trinns doseopptrappingsplan eller anbefalt 3-trinns doseopptrappingsplan i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab, var de vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) nøytropeni, utslett, øvre luftveisinfeksjoner, fatigue, diaré, reaksjoner på injeksjonsstedet, anemi, forstoppelse, trombocytopeni, CRS, hypogammaglobulinemi, covid-19, pyreksi og pneumoni.

Alvorlige bivirkninger forekom hos 44 % av pasientene som fikk epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab. Alvorlige bivirkninger hos $\geq 5\%$ av pasientene inkluderte CRS, pneumoni, covid-19 og febril nøytropeni.

Permanent seponering av epkoritamab på grunn av en bivirkning forekom hos 6,6 % av pasientene som fikk epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab. Bivirkninger som resulterte i permanent seponering av epkoritamab hos mer enn 1 pasient, inkluderte pneumoni, covid-19, øvre luftveisinfeksjoner og nøytropeni.

Utsatt dose av epkoritamab på grunn av en bivirkning forekom hos 68 % av pasientene som fikk epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab. Bivirkninger som resulterte i utsatt dose av epkoritamab hos $\geq 5\%$ av pasientene, inkluderte nøytropeni, øvre luftveisinfeksjoner, covid-19, pneumoni, utslett og trombocytopeni.

Bivirkningstabell

Bivirkninger som oppstår med epkoritamab, er oppført i tabell 8.

Bivirkninger som oppstår med epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab, er oppført i tabell 9.

Bivirkninger av epkoritamab observert i kliniske studier (tabell 8 og tabell 9) er oppført etter MedDRA-organklasser ved bruk av følgende kriterier: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); og svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene listet opp etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 8 Bivirkninger rapportert hos pasienter med residivert eller refraktært LBCL eller FL som ble behandlet med epkoritamab

Organklasser / foretrukket term eller bivirkning	Alle grader	Grad 3–4
Infeksjoner og infestasjoner		
Virusinfeksjon ^a	Svært vanlige	Vanlige
Pneumoni ^b	Svært vanlige	Vanlige
Øvre luftveisinfeksjon ^c	Svært vanlige	Vanlige
Soppinfeksjon ^d	Vanlige	
Sepsis ^e	Vanlige	Vanlige
Cellulitt	Vanlige	Vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte neoplasmer (inkludert cyster og polypper)		
Tumoroppblussing	Vanlige	
Blod og lymfesystem		
Nøytropeni ^f	Svært vanlige	Svært vanlige
Anemi ^g	Svært vanlige	Vanlige
Trombocytopeni ^h	Svært vanlige	Vanlige
Lymfopeni ⁱ	Svært vanlige	Vanlige
Febril nøytropeni	Vanlige	Vanlige

Organklasser / foretrukket term eller bivirkning	Alle grader	Grad 3–4
Hemofagocytisk lymfocytose ^j	Mindre vanlige	Sjeldne
Immunsystemet		
Cytokinfrigjøringssyndrom ^j	Svært vanlige	Vanlige
Hypogammaglobulinemi	Svært vanlige	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæring		
Nedsatt appetitt	Svært vanlige	Mindre vanlige
Hypokalemi	Vanlige	Vanlige
Hypofosfatemi	Vanlige	Vanlige
Hypomagnesemi	Vanlige	Mindre vanlige
Tumorlysesyndrom ^k	Vanlige	Mindre vanlige
Nervesystemet		
Hodepine	Svært vanlige	Mindre vanlige
Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksitetssyndrom ^j	Vanlige	Mindre vanlige
Hjerte		
Hjertearytmier ^l	Vanlige	Mindre vanlige
Luftveier, thorax og mediastinum		
Pleuraeffusjon	Vanlige	Vanlige
Mage-tarmkanalen		
Diaré	Svært vanlige	Mindre vanlige
Abdominalmerter ^m	Svært vanlige	Vanlige
Kvalme	Svært vanlige	Mindre vanlige
Oppkast	Vanlige	Mindre vanlige
Hud- og subkutant vev		
Utslett ⁿ	Svært vanlige	
Pruritus	Vanlige	
Muskel- og skjelettsystemet samt bindevev		
Muskel-skjelettsmerter ^o	Svært vanlige	Vanlige
Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Reaksjoner på injeksjonsstedet ^p	Svært vanlige	
Fatigue ^q	Svært vanlige	Vanlige
Pyreksi ^r	Svært vanlige	Vanlige
Ødem ^s	Svært vanlige	Vanlige
Undersøkelser		
Forhøyet alaninaminotransferase	Vanlige	Vanlige
Forhøyet aspartataminotransferase	Vanlige	Vanlige
Forhøyet kreatinin i blod	Vanlige	
Nedsatt natrium i blod ^t	Vanlige	Mindre vanlige
Forhøyet alkalinfosfatase	Vanlige	
Bivirkningene ble gradert ved hjelp av NCI CTCAE versjon 5.0 ^a Virusinfeksjon inkluderer covid-19, cytomegalovirus-korioretinitt, cytomegalovirus-kolitt, cytomegalovirus-infeksjon, reaktivering av cytomegalovirus-infeksjon, viral gastroenteritt, herpes simplex, reaktivering av herpes simplex, herpesvirusinfeksjon, herpes zoster, oral herpes, post-akutt covid-19-syndrom og varicella zoster-virusinfeksjon ^b Pneumoni inkluderer covid-19-pneumoni og pneumoni ^c Øvre luftveisinfeksjon inkluderer laryngitt, faryngitt, respiratorisk syncytialvirus-infeksjon, rhinitt, rhinovirus-infeksjon og øvre luftveisinfeksjon ^d Soppinfeksjon inkluderer candidainfeksjon, øsofaguscandidiasis, oral candidiasis og orofaryngeal candidiasis		

Organklasser / foretrukket term eller bivirkning	Alle grader	Grad 3–4
^e Sepsis inkluderer bakteriemi, sepsis og septisk sjokk ^f Nøytropeni inkluderer nøytropeni og redusert nøytrofiltall ^g Anemi inkluderer anemi og redusert ferritin i serum ^h Trombocytopeni inkluderer redusert blodplatetall og trombocytopeni ⁱ Lymfopeni inkluderer redusert lymfocytall og lymfopeni ^j Hendelser gradert ved hjelp av American Society for Transplantation and Cellular Therapys (ASTCT)-konsensuskriterier ^k Klinisk tumorlysesyndrom ble klassifisert basert på Cairo-Bishop ^l Hjertearytmier inkluderer bradykardi, sinus bradykardi, sinus takykardi, supraventrikulær takykardi og takykardi ^m Abdominalsmerter inkluderer abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i nedre del av abdomen, smerter i øvre del av abdomen og abdominal ømhet ⁿ Utslett inkluderer utslett, erytematøst utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, pustuløst utslett og vesikuløst utslett ^o Muskel-skjelettsmerter inkluderer ryggsmerte, skjelettsmerter, flanksmerter, muskel-skjelettsmerter i brystet, muskel-skjelettsmerter, myalgi, nakkesmerter, ikke-kardielle brystsmerte, smerter, smerter i ekstremitet og spinale smerter ^p Reaksjoner på injeksjonsstedet inkluderer blåmerke på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, hypertrofi på injeksjonsstedet, inflammasjon på injeksjonsstedet, kul på injeksjonsstedet, nodulus på injeksjonsstedet, ødem på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, pruritus på injeksjonsstedet, utslett på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet og urtikaria på injeksjonsstedet. ^q Fatigue inkluderer asteni, fatigue og letargi ^r Pyreksi inkluderer økt kroppstemperatur og pyreksi ^s Ødem inkluderer ansiktsødem, generalisert ødem, ødem, perifert ødem, perifer hevelse, hevelse og hevelse i ansiktet ^t Redusert natrium i blod inkluderer redusert natrium i blod og hyponatremi		

Tabell 9 Bivirkninger rapportert hos pasienter med residivert eller refraktært FL behandlet med epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

Organklasser / foretrukket term eller bivirkning	Alle grader	Grad 3–4
Infeksjoner og infestasjoner		
Øvre luftveisinfeksjoner ^a	Svært vanlige	Vanlige
Covid-19 ^b	Svært vanlige	Vanlige [#]
Pneumoni ^c	Svært vanlige	Svært vanlige
Cytomegalovirusinfeksjon ^d	Vanlige	Vanlige [#]
Herpesvirusinfeksjon ^e	Vanlige	Mindre vanlige [#]
Soppinfeksjon ^f	Vanlige	Mindre vanlige
Blod og lymfesystem		
Nøytropeni ^g	Svært vanlige	Svært vanlige
Anemi ^h	Svært vanlige	Vanlige [#]
Trombocytopeni ⁱ	Svært vanlige	Vanlige
Lymfopeni ^j	Svært vanlige	Svært vanlige
Febril nøytropeni	Vanlige	Vanlige
Immunsystemet		
Cytokinfrigjøringssyndrom [†]	Svært vanlige	
Hypogammaglobulinemi ^k	Svært vanlige	Mindre vanlige
Psykiske tilstander		
Insomni	Svært vanlige	

Nervesystemet		
Nevrologiske endringer ^l	Svært vanlige	
Hodepine	Svært vanlige	
Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksitetssyndrom [‡]	Mindre vanlige	
Mage-tarmkanalen		
Diaré	Svært vanlige	Vanlige [#]
Forstoppelse	Svært vanlige	Mindre vanlige [#]
Kvalme	Svært vanlige	
Mukositt ^m	Vanlige	
Hud og subkutant vev		
Utslett ⁿ	Svært vanlige	Svært vanlige [#]
Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Fatigue ^o	Svært vanlige	Vanlige [#]
Reaksjoner på injeksjonsstedet ^p	Svært vanlige	
Pyreksi	Svært vanlige	Mindre vanlige [#]
Undersøkelser		
Redusert kalium i blod ^q	Svært vanlige	Vanlige [#]
Forhøyet alaninaminotransferase	Svært vanlige	Vanlige [#]
Forhøyet aspartataminotransferase	Svært vanlige	Vanlige [#]

[§]Bivirkningene ble gradert ved hjelp av CTCAE versjon 5.0.

[‡]CRS og ICANS ble gradert ved hjelp av ASTCT-konsensuskriteriene (Lee et al., 2019).

[#]Kun grad 3-bivirkninger forekom.

^aØvre luftveisinferksjoner inkluderer akutt sinusitt, laryngitt, nasofaryngitt, faryngitt, respiratorisk syncytialt virus-inferksjon, rhinitt, rhinovirusinferksjon, sinusitt, øvre luftveisinferksjon.

^bCovid-19 inkluderer covid-19, covid-19-pneumoni, koronavirusinferksjon, koronaviruspneumoni.

^cPneumoni inkluderer atypisk pneumoni, bronkopulmonal aspergillose, infeksiøs forverring av bronkiektasi, *pneumocystis jirovecii*-pneumoni, pneumoni, acinetobacterpneumoni, bakteriell pneumoni, cytomegalovirus-pneumoni, fungal pneumoni, haemophiluspneumoni, influensapneumoni, legionellapneumoni, mycoplasma-pneumoni, viral parainfluensapneumoni, pneumokokk-pneumoni, pseudomonas-pneumoni, respiratorisk syncytialvirus-pneumoni, viral pneumoni.

^dCytomegalovirusinferksjon inkluderer cytomegalovirus-korioretinit, cytomegalovirus-kolitt, cytomegalovirus-inferksjon, reaktivering av cytomegalovirus-inferksjon, cytomegalovirus-viremi.

^eHerpesvirusinferksjon inkluderer medfødt herpes simplex-inferksjon, herpes simplex, reaktivering av herpes simplex, herpesvirusinferksjon, herpes zoster, oral herpes, varicella zoster-virusinferksjon.

^fSoppinferksjon inkluderer candidainferksjon, oral candidiasis, kutan candidiasis, vulvovaginal candidiasis.

^gNøytropeni inkluderer nøytropeni, redusert nøytrofiltall.

^hAnemi inkluderer anemi, redusert serumferritin.

ⁱTrombocytopeni inkluderer redusert blodplatetall, trombocytopeni.

^jLymfopeni inkluderer redusert lymfocytall, lymfopeni.

^kHypogammaglobulinemi inkluderer redusert immunglobulin G i blod, hypogammaglobulinemi, hypoglobulinemi, reduserte immunglobuliner.

^lNevrologiske forandringer inkluderer balanseforstyrrelser, hjernetåke, kognitiv forstyrrelse, forvirringstilstand, oppmerksomhetsforstyrrelse, dysfoni, essensiell tremor, hypakusi, svekket hukommelse, tremor, vertigo.

^mMukositt inkluderer aftøse sår, munnulcerasjon, slimhinneinferksjon, mukositt, orofaryngeale smerter, stomatitt.

ⁿUtslett inkluderer utslett på applikasjonsstedet, blemmer, utslett på kateterstedet, dermatitt, erytem, utslett, erytematøst utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett, pustuløst utslett, hudavskalling, hudreaksjon, toksisk hudrupsjon, urtikaria.

^oFatigue inkluderer asteni, fatigue, letargi, malaise.

^pReaksjoner på injeksjonsstedet inkluderer cellulitt på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, betennelse på injeksjonsstedet, nodulus på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, kløe på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet.

^qRedusert kalium i blod inkluderer hypokalemi.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cytokinfrigjøringssyndrom

Epkoritamab som monoterapi

2-trinns doseopptrappingsplan (storcellet B-cellelymfom og follikulært lymfom)

I studie GCT3013-01 forekom CRS uansett grad hos 58 % (171/296) av pasientene med storcellet B-cellelymfom og follikulært lymfom som ble behandlet med epkoritamab i 2-trinns doseopptrappingsplan. Forekomsten av grad 1 var 35 %, grad 2 var 21 %, og grad 3 forekom hos 2,4 % av pasientene. Tilbakevendende CRS forekom hos 21 % av pasientene. CRS uansett grad forekom hos 9,8 % av pasientene etter startdosen (syklus 1, dag 1); 13 % etter mellomdosen (syklus 1, dag 8); 51 % etter den første fulle dosen (syklus 1, dag 15), 6,5 % etter den andre fulle dosen (syklus 1, dag 22) og 3,7 % etter den tredje fulle dosen (syklus 2, dag 1) eller senere. Median tid til utbrudd av CRS etter den sist administrerte dosen med epkoritamab var 2 dager (intervall: 1 til 12 dager). Median tid til utbrudd av CRS etter den første fulle dosen var 19,3 timer (intervall: < 0,1 til 7 dager). CRS opphørte hos 99 % av pasientene, og median varighet av CRS-hendelser var 2 dager (intervall 1 til 54 dager).

Hos de 171 pasientene som opplevde CRS, var de vanligste tegnene og symptomene på CRS pyreksi (99 %), hypotensjon (32 %) og hypoksi (16 %). Andre tegn og symptomer på CRS hos ≥ 3 % av pasientene var frysninger (11 %), takykardi (inkludert sinustakykardi (11 %)), hodepine (8,2 %), kvalme (4,7 %) og oppkast (4,1 %). En forbigående økning i leverenzymmer (ALAT eller ASAT $> 3 \times$ ULN) forekom samtidig med CRS hos 4,1 % av pasientene med CRS. Se pkt. 4.2 og 4.4 for veiledning om overvåking og behandling.

3-trinns doseopptrappingsplan ved follikulært lymfom

I studie GCT3013-01 forekom CRS uansett grad hos 49 % (42/86) av pasientene som ble behandlet med epkoritamab i den anbefalte 3-trinns doseopptrappingsplanen ved follikulært lymfom. Forekomsten av grad 1 var 40 % og grad 2 var 9 %. Ingen CRS-hendelser av grad ≥ 3 ble rapportert. Tilbakevendende CRS forekom hos 23 % av pasientene. De fleste CRS-hendelsene forekom i syklus 1, hvor 48 % av pasientene opplevde en hendelse. I syklus 1 forekom CRS hos 12 % av pasientene etter startdosen (syklus 1, dag 1), 5,9 % av pasientene etter mellomdosen (syklus 1, dag 8), 15 % av pasientene etter andre mellomdose (syklus 1, dag 15) og 37 % etter den første fulle dosen (syklus 1, dag 22). Median tid til utbrudd av CRS etter den sist administrerte dosen med epkoritamab var 59 timer (intervall: 1 til 8 dager). Median tid til utbrudd av CRS etter den første fulle dosen var 61 timer (intervall: 1 til 8 dager). CRS opphørte hos 100 % av pasientene, og median varighet av CRS-hendelser var 2 dager (intervall 1 til 14 dager).

Alvorlige bivirkninger på grunn av CRS forekom hos 28 % av pasientene som fikk epkoritamab. Utsatte doser på grunn av CRS forekom hos 19 % av pasientene som fikk epkoritamab.

Hos de 42 pasientene som opplevde CRS ved den anbefalte dosen, var de vanligste (≥ 10 %) tegnene og symptomene på CRS pyreksi (100 %) og hypotensjon (14 %). I tillegg til kortikosteroidbruk ble tocilizumab brukt til behandling av CRS-hendelser hos 12 % av pasientene.

Epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

I studie M20-638 forekom CRS uansett grad hos 26 % (35/133) av pasientene som ble behandlet med epkoritamab i den anbefalte 3-trinns doseopptrappingsplanen i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab. Forekomsten av CRS grad 1 var 21 % (28/133) og grad 2 var 5,3 % (7/133). På analysetidspunktet var det ikke rapportert om CRS-hendelser grad ≥ 3 . Tilbakevendende CRS forekom

hos 10 % (13/133) av pasientene. Av alle CRS-hendelsene forekom de fleste (88 %) i løpet av syklus 1. I syklus 1 forekom CRS hos 6 % (8/133) av pasientene etter startdosen (syklus 1, dag 1), 3,8 % (5/133) av pasientene etter den første mellomdosen (syklus 1, dag 8), 2,3 % (3/132) av pasientene etter den andre mellomdosen (syklus 1, dag 15) og 19 % (25/132) av pasientene etter den første fulle dosen (syklus 1, dag 22). Median tid til utbrudd av CRS fra den sist administrerte epkoritamab-dosen for alle doser var 78 timer (intervall: 0,2 til 12 dager). Median tid til utbrudd etter den første fulle dosen på 48 mg var 41 timer (intervall: 0,3 til 12 dager). CRS opphørte hos 100 % av pasientene, og median varighet av CRS-hendelser var 2 dager (intervall: 0,1 til 26 dager).

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom

Epkoritamab som monoterapi

I studie GCT3013-01 forekom ICANS hos 4,7 % (18/382) av pasientene som ble behandlet med epkoritamab; 3,1 % opplevde grad 1, og 1,3 % opplevde grad 2. Én pasient (0,3 %) opplevde en ICANS-hendelse av grad 5 (fatal). Median tid til første utbrudd av ICANS etter start av behandling med epkoritamab (syklus 1, dag 1) var 18 dager (intervall: 8 til 141 dager). ICANS opphørte hos 94 % (17/18) av pasientene med støttebehandling. Median tid til bedring av ICANS var 2 dager (intervall: 1 til 9 dager). Hos de 18 pasientene med ICANS forekom utbrudd av ICANS før CRS hos 11 % av pasientene, samtidig med CRS hos 44 %, etter utbrudd av CRS hos 17 %, og uten CRS hos 28 %.

Epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

I studie M20-638 forekom ICANS hos 0,8 % (1/133) av pasientene med FL behandlet med epkoritamab i den anbefalte 3-trinns doseopptrappingsplanen i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab, med én enkelt hendelse rapportert som grad 1. Hendelsen inntraff etter 48 mg dosen på syklus 1, dag 22, og ICANS opphørte i løpet av 3 dager.

Alvorlige infeksjoner

Epkoritamab som monoterapi

Storcellet B-cellelymfom

I studie GCT3013-01 forekom alvorlige infeksjoner uansett grad hos 25 % (41/167) av pasientene med storcellet B-cellelymfom som ble behandlet med epkoritamab. De vanligste alvorlige infeksjonene inkluderte covid-19 (6,6 %), covid-19-pneumoni (4,2 %), pneumoni (3,6 %), sepsis (2,4 %), øvre luftveisinfeksjon (1,8 %), bakteriemi (1,2 %) og septisk sjokk (1,2 %). Median tid til utbrudd av første alvorlige infeksjon etter start av behandling med epkoritamab (syklus 1, dag 1) var 56 dager (intervall: 4 til 631 dager), med en median varighet på 15 dager (intervall: 4 til 125 dager). Infeksjoner av grad 5 forekom hos 7 (4,2 %) pasienter.

Follikulært lymfom

I studie GCT3013-01 forekom alvorlige infeksjoner uansett grad hos 32 % (68/215) av pasientene med follikulært lymfom som ble behandlet med epkoritamab. De vanligste alvorlige infeksjonene inkluderte covid-19 (8,8 %), covid-19-pneumoni (5,6 %), pneumoni (3,7 %), urinveisinfeksjon (1,9 %) og *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (1,4 %). Median tid til utbrudd av første alvorlige infeksjon etter start av behandling med epkoritamab (syklus 1, dag 1) var 81 dager (intervall: 1 til 636 dager), med en median varighet på 18 dager (intervall: 4 til 249 dager). Infeksjoner av grad 5 forekom hos 8 (3,7 %) pasienter, hvorav 6 (2,8 %) kunne tilskrives covid-19 eller covid-19-pneumoni.

Epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

I studie M20-638 ble alvorlige infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner, rapportert hos 33 % (81/243) av pasientene med FL behandlet med epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab. De vanligste var pneumoni (10 %), covid-19 (4,5 %) og covid-19-pneumoni (3,7 %). Median tid til utbrudd av første alvorlige infeksjon etter start av behandling med epkoritamab i

kombinasjon med lenalidomid og rituksimab (syklus 1, dag 1) var 91 dager (intervall: 2 til 418 dager), med en median varighet på 13 dager (intervall: 1 til 123 dager).

Nøytropeni

Epkoritamab som monoterapi

I studie GCT3013-01 forekom nøytropeni uansett grad hos 28 % (105/382) av pasientene, herunder 23 % hendelser av grad 3–4. Median tid til utbrudd av første tilfelle med nøytropeni/reduert nøytrofiltall var 65 dager (intervall: 2 til 750 dager), med en median varighet på 15 dager (intervall: 2 til 415 dager). Av de 105 pasientene som hadde nøytropeni/reduert nøytrofiltall, fikk 61 % G-CSF for å behandle hendelsene.

Epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

I studie M20-638 forekom nøytropeni uansett grad hos 74 % (180/243) av pasientene, herunder 27 % (66/243) hendelser av grad 3 og 42 % (101/243) hendelser av grad 4. Median tid til utbrudd av første tilfelle med nøytropeni/reduert nøytrofiltall var 57 dager (intervall: 2 til 377 dager), med en median varighet på 22 dager (intervall: 3 til 219 dager). Av de 167 pasientene som hadde grad 3–4 nøytropeni/reduert nøytrofiltall, fikk 87 % (146/167) G-CSF for å behandle hendelsene.

Tumorlysesyndrom

Epkoritamab som monoterapi

I studie GCT3013-01 forekom TLS hos 1,0 % (4/382) av pasientene. Median tid til utbrudd var 18 dager (intervall 8 til 33 dager), og median varighet var 3 dager (intervall 2 til 4 dager).

Epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

I studie M20-638 forekom laboratorie-TLS hos én (1) pasient. Hendelsen inntraff på dag 10 i syklus 1 og opphørte innen 6 dager. Klinisk TLS ble ikke observert hos pasienter med FL behandlet med epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab.

Tumoroppblussing

Epkoritamab som monoterapi

I studie GCT3013-01 forekom tumoroppblussing hos 1,6 % (6/382) av pasientene, og alle var grad 2. Median tid til utbrudd var 19,5 dager (intervall 9 til 34 dager), og median varighet var 9 dager (intervall: 1 til 50 dager).

Epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

I studie M20-638 forekom tumoroppblussing hos 1,2 % (3/243) av pasientene, 0,8 % (2/243) opplevde grad 2 og 0,4 % (1/243) grad 3. Median tid til utbrudd var 8 dager (intervall 7 til 20 dager), og median varighet var 7,5 dager (intervall 3 til 12 dager).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved tilfeller av overdosering skal pasienten overvåkes med tanke på tegn eller symptomer på bivirkninger og gis egnet støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FX27

Virkningsmekanisme

Epkoritamab er et humanisert IgG1-bispesifikt antistoff som binder seg til en spesifikk ekstracellulær epitop av CD20 på B-celler og til CD3 på T-celler. Aktiviteten til epkoritamab er avhengig av at epkoritamab binder både kreftceller som uttrykker CD20 og endogene T-celler som uttrykker CD3 samtidig. Dette induserer aktivering av spesifikke T-celler og T-celle-mediert drap av celler som uttrykker CD20.

Epkoritamabs Fc-region dempes for å hindre måluavhengige immuneffektormekanismer, som for eksempel antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet (ADCC), komplementavhengig cellulær cytotoxicitet (CDC) og antistoffavhengig cellulær fagocytose (ADCP).

I prekliniske studier førte ikke kombinasjonen av epkoritamab og rituksimab til funksjonell interferens og resulterer i komplementær NK-cellemediert antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet (ADCC) og T-cellemediert cytotoxicitet.

Farmakodynamiske effekter

Epkoritamab induerte rask og vedvarende deplesjon av sirkulerende B-celler (definert som CD19 B-celletall ≤ 10 celler/mikroliter) hos pasienter som har sporbare B-celler ved oppstart av behandlingen. Det var 21 % av pasientene (n = 33) med DLBCL og 50 % av pasientene (n = 56) med FL som hadde sporbare sirkulerende B-celler ved oppstart av behandlingen. Forbigående reduksjon av sirkulerende T-celler ble observert umiddelbart etter hver dose i syklus 1, etterfulgt av T-celleekspansjon i påfølgende sykluser.

I studie GCT3013-01, etter subkutan administrering av epkoritamab i anbefalt 2-trinns doseopptrappingsplan hos pasienter med LBCL, forekom forbigående og moderate økninger i sirkulerende nivåer av utvalgte cytokiner (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 og IL-10) hovedsakelig etter den første fulle dosen (48 mg), med høyeste nivåer mellom 1 til 4 dager etter dosen. Cytokinnivåene gikk tilbake til utgangsverdiene før den neste fulle dosen, derimot ble økninger av cytokiner også observert etter syklus 1.

I studie GCT3013-01, etter subkutan administrering av epkoritamab i anbefalt 3-trinns doseopptrappingsplan hos pasienter med FL, forble median IL-6-nivå forbundet med CRS-risiko konsistent lavt etter hver dose fra og med syklus 1, spesielt etter første fulle dose, sammenlignet med pasienter som fikk 2-trinns doseopptrappingsplan.

Immunogenisitet

Anti-legemiddel-antistoffer (ADA) ble ofte påvist. I studiene GCT3013-01 og GCT3013-04 var forekomsten av behandlingsfremkalt ADA med 2-trinns doseopptrappingsplan (0,16/0,8/48 mg) i den samlede DLBCL- og FL-populasjonen henholdsvis 3,4 % (3,4 % positive, 93,9 % negative og 2,7 % ubestemmelige, N = 261 evaluerbare pasienter) og 3,3 % (3,3 % positive, 95 % negative og 1,7 % ubestemmelige, N = 60 evaluerbare pasienter).

Forekomsten av behandlingsfremkalt ADA med 3-trinns doseopptrappingsplan (0,16/0,8/3/48 mg) i FL-optimaliseringskohorten var 7 % (7 % positive, 91,5 % negative og 1,4 % ubestemmelige, N = 71 evaluerbare pasienter) i studie GCT3013-01. En person klassifiseres som ubestemmelig dersom pasienten er bekreftet som ADA-positiv ved baseline, men det er ikke bekreftet positiv registrering under behandling, eller dersom man er bekreftet som ADA-positiv under behandling med registrert titer som er lik eller lavere enn ved baseline.

Anti-epkoritamab-antistoffer utviklet seg hos 2,1 % av pasientene (5 av 238) med FL som ble behandlet med epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab i studie M20-638 (opptil 12 sykluser).

Det ble ikke observert noen tegn på ADA påvirkning på farmakokinetikk, effektivitet eller sikkerhet, data er imidlertid fortsatt begrenset. Nøytraliserende antistoffer ble ikke evaluert.

Klinisk effekt og sikkerhet

Diffust storcellet B-cellelymfom

Studien GCT3013-01 var en åpen, multikohort, multisenter, énarmeret studie av epkoritamab som monoterapi hos pasienter med residivert eller refraktær storcellet B-cellelymfom (LBCL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling, inkludert diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL). Studien omfattet en doseeskaleringsdel og en utvidelsesdel. Utvidelsesdelen av studien inkluderte en kohort med aggressiv non-Hodgkins lymfom (aNHL), en kohort med indolent NHL (iNHL) og en kohort med mantelcellelymfom (MCL). Den pivotale aNHL-kohorten besto av pasienter med LBCL (N = 157), inkludert pasienter med DLBCL (N = 139, av disse hadde 12 pasienter rearrangeringer av MYC, BCL2, og/eller BCL6, dvs. DH/TH), med høygradig B-cellelymfom (HGBCL) (N = 9), med follikulært lymfom av grad 3B (FL) (N = 5) og pasienter med primært mediastinalt B-cellelymfom (PMBCL) (N = 4). I DLBCL-kohorten var DLBCL transformert fra indolent lymfom hos 29 % (40/139) av pasientene. Pasienter inkludert i studien måtte ha dokumentert CD20+ moden B-celleleoplasi i henhold til WHO klassifisering 2016 eller WHO klassifisering 2008 basert på representativ patologirapport, som ikke hadde lyktes med tidligere autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT), eller som ikke var kvalifisert for autolog HSCT, pasienter som hadde lymfocytall $< 5 \times 10^9/\text{liter}$, og pasienter med minst 1 tidligere behandling med monoklonale anti-CD20-antistoffer.

Studien utelukket pasienter med involvering av lymfom i sentralnervesystemet (CNS), tidligere behandling med allogen HSCT eller transplantasjon av fast organ, kroniske pågående infeksjonssykdommer, alle pasienter med kjent svekket T-celleimmunitet, en kreatininclearance på mindre enn 45 ml/min, alaninaminotransferase > 3 ganger øvre normalgrense, en ejeksjonsfraksjon lavere enn 45 %, samt kjent, klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom. Effekt ble evaluert hos 139 pasienter med DLBCL som hadde fått minst én dose med epkoritamab s.c. i sykluser på 4 uker, dvs. 28 dager. Epkoritamab som monoterapi ble administrert i anbefalt 2-trinns doseopptrappingsplan slik:

- Syklus 1: epkoritamab 0,16 mg på dag 1, 0,8 mg på dag 8, 48 mg på dag 15 og dag 22
- Syklus 2–3: epkoritamab 48 mg på dag 1, 8, 15 og 22
- Syklus 4–9: epkoritamab 48 mg på dag 1 og 15
- Syklus 10 og senere: epkoritamab 48 mg på dag 1

Pasienter fikk epkoritamab inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Demografi og utgangskaraktetika er vist i tabell 10.

Tabell 10 Demografi og utgangskaraktetika hos pasienter med DLBCL i studien GCT3013-01

Karakteristika	(N = 139)
Alder	
Median, år (min., maks.)	66 (22, 83)
< 65 år, n (%)	66 (47)
65 til < 75 år, n (%)	44 (32)

Karakteristika	(N = 139)
≥ 75 år, n (%)	29 (21)
Menn, n (%)	85 (61)
Etnisitet, n (%)	
Hvite	84 (60)
Asiatiske	27 (19)
Andre	5 (4)
Ikke angitt	23 (17)
ECOG-funksjonsstatus; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Sykdomsstadium ^c ved første diagnose, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Antall tidligere linjer med anti-lymfombehandling	
Median (min., maks.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
DLBCL-sykdomshistorie; n (%)	
De Novo DLBCL	97 (70)
DLBCL transformert fra indolent lymfom	40 (29)
FISH-analyse fra sentrallaboratorium ^d , N = 88	
Double Hit/Triple Hit-lymfom, n (%)	12 (14)
Tidligere autolog HSCT	26 (19)
Tidligere behandling; n (%)	
Tidligere CAR-T	53 (38)
Primær refraktær sykdom ^a	82 (59)
Refraktær overfor ≥ 2 påfølgende linjer med tidligere anti-lymfombehandling ^b	104 (75)
Refraktær overfor den forrige linjen med systemisk antineoplastisk behandling ^b	114 (82)
Refraktær overfor tidligere anti-CD20-behandling	117 (84)
Refraktær overfor CAR-T	39 (28)
^a En pasient anses for å være primært refraktær dersom pasienten er refraktær overfor førstelinje anti-lymfombehandling. ^b En pasient anses for å være refraktær dersom pasienten enten opplever sykdomsprogresjon under behandlingen eller sykdomsprogresjon innen < 6 måneder etter fullført behandling. En pasient anses for å være residivert dersom pasienten hadde tilbakevendende sykdom ≥ 6 måneder etter fullført behandling. ^c Etter Ann Arbor-systemet for klassifisering av stadier. ^d FISH-analyse utført post hoc på sentrallaboratorium på tilgjengelige diagnostiske utgangsprøver av tumorvev fra 88 DLBCL-pasienter.	

Det primære effektendepunktet var total responsrate (ORR) vurdert av en uavhengig granskningskomité (IRC) ihht. Lugano-kriterier (2014). Median oppfølgingstid var 15,7 måneder (intervall: 0,3 til 23,5 måneder). Median varighet av eksponering var 4,1 måneder (intervall: 0 til 23 måneder).

Tabell 11 Effekteresultater i studien GCT3013-01 hos pasienter med DLBCL^a

Endepunkt IRC-vurdering	Epkoritamab (N = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95 % KI)	(53,3, 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95 % KI)	(30,7, 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95 % KI)	(16,3, 30,9)
DOR ^b	
Median (95 % KI), måneder	15,6 (9,7, NR)
DOCR ^b	
Median (95 % KI), måneder	NR (12,0, NR)
TTR, median (intervall), måneder	1,4 (1, 8,4)
KI = konfidensintervall; CR = fullstendig respons; DOR = varighet av respons; DOCR = varighet av fullstendig respons; IRC = uavhengig granskningskomité; ORR = total responsrate; PR = partiell respons; TTR = tid til respons ^a Vurdert av en uavhengig granskningskomité (IRC) ihht. Lugano-kriterier (2014) ^b Inkludert pasienter med opprinnelig PD ifølge Lugano eller IR ifølge LYRIC som senere oppnådde PR/CR.	

Median tid til CR var 2,6 måneder (intervall: 1,2 til 10,2 måneder).

Follikulært lymfom

M20-638

Studie M20-638 var en åpen, randomisert, multisenterstudie som evaluerte epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab hos pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) etter én tidligere behandlingslinje. Pasientene ble randomisert til å få epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab eller lenalidomid og rituksimab alene. Studien inkluderte pasienter med histologisk bekreftet klassisk FL (tidligere grad 1 til 3a FL) stadium II, III eller IV uten tegn til histologisk transformasjon til et aggressivt lymfom og CD20+-sykdom basert på den nyeste representative patologirapporten, i henhold til 5. utgave av WHO-klassifiseringen, R/R-sykdom etter behandling med minst ett tidligere antilymfomregime som inneholdt et monoklonalt anti-CD20-antistoff i kombinasjon med kjemoterapi, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funksjonsstatus 0 til 2, ingen dokumentert refraktærhet mot lenalidomid, ingen lenalidomideksponering innen 12 måneder før randomisering, og behov for behandlingsstart etter utprøvers bestemmelse basert på symptomer og/eller sykdomsbyrde (f.eks. GELF-kriteriene). Studien ekskluderte pasienter med kjent CNS-involvering av lymfom, tidligere allograft, kjent aktiv infeksjon, kjent svekket T-celleimmunitet, kreatininclearance < 50 ml/min, alanintransaminase > 3 ganger øvre normalgrense og klinisk signifikant kardiovaskulær sykdom. Pasientene fikk epkoritamab i 28-dagers sykluser i totalt 12 sykluser eller inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, alt etter hva som inntraff først.

Anbefalt 3-trinns doseopptrappingsplan for epkoritamab var:

- Syklus 1: epkoritamab 0,16 mg på dag 1, 0,8 mg på dag 8, 3 mg på dag 15 og 48 mg på dag 22
- Syklus 2–3: epkoritamab 48 mg på dag 1, 8, 15 og 22
- Syklus 4–12: epkoritamab 48 mg på dag 1

I begge behandlingsarmene ble lenalidomid gitt oralt i en dose på 20 mg én gang daglig fra dag 1 til 21 i 12 sykluser, mens rituksimab ble administrert intravenøst i en dose på 375 mg/m² på dag 1, 8, 15 og 22 i syklus 1, etterfulgt av administrering på dag 1 i syklus 2 til 5.

Baseline-demografien og sykdomsrelaterte baseline-karakteristikker vist i tabell 12 er basert på intent to treat (ITT)-populasjonen.

Tabell 12 Baseline-demografi og sykdomsrelaterte baseline-karakteristikker hos pasienter med residivert eller refraktært FL i studie M20-638

Parameter	Epkoritamab + lenalidomid og rituksimab (N = 243)	Lenalidomid og rituksimab (N = 245)
Alder, år		
Median (intervall)	60 (30, 84)	63 (24, 89)
Aldersfordeling, n (%)		
< 65 år	155 (64)	139 (57)
65 til < 75 år	68 (28)	71 (29)
≥ 75 år	20 (8)	35 (14)
Kjønn, n (%)		
Mann	139 (57)	138 (56)
Etnisitet, n (%)		
Hvite	168 (71)	184 (76)
Asiatisk	63 (27)	54 (22)
Mørkhudet eller afroamerikansk	6 (3)	2 (0,8)
Innfødt amerikaner eller Alaska-innfødt	0	1 (0,4)
Flere	1 (0,4)	1 (0,4)
Mangler	5	3
ECOG-funksjonsstatus, n (%)		
0	166 (68)	170 (69)
1	72 (30)	68 (28)
2	5 (2)	7 (3)
Ann Arbor-stadium, n (%)		
II	37 (15)	44 (18)
III	74 (31)	68 (28)
IV	132 (54)	133 (54)
Bulky-sykdom ^a , n (%)	76 (32)	84 (35)
FLIPI-skår ved baseline, n (%)		
0-1	63 (26)	56 (23)
2	79 (33)	76 (31)
3-5	100 (41)	113 (46)
Antall tidligere behandlingslinjer		
Median (min., maks.)	1 (1, 7)	1 (1, 6)
1, n (%)	145 (60)	141 (58)
2, n (%)	58 (24)	61 (25)
≥ 3, n (%)	40 (17)	43 (18)
Tidligere SCT, n (%)	23 (10)	18 (7)
Refraktær mot siste behandlingslinje, n (%)	84 (35)	82 (34)
Refraktær mot både anti-CD20- og alkylatorbehandling, n (%)	91 (37)	91 (37)
POD24, n (%)	106 (44)	93 (38)
ECOG = eastern cooperative oncology group; FLIPI = follikulært lymfom internasjonal prognostisk indeks; SCT = stamcelletransplantasjon; POD24 = sykdomsprogresjon innen 24 måneder.		
^a Nodal eller ekstranodal > 6 cm.		

Effekten ble fastslått basert på to primære endepunkter, som var progresjonsfri overlevelse (PFS) og total responsrate (ORR) vurdert iht. Lugano 2014-kriterier av en uavhengig granskningskomité (IRC). Ytterligere effektmål inkluderte fullstendig respons (CR) og total overlevelse (OS). Studie M20-638 viste en statistisk signifikant forbedring i både PFS og ORR ved IRC-vurdering for epkoritamab i

kombinasjon med lenalidomid og rituksimab sammenlignet med lenalidomid og rituksimab alene. I ITT-populasjonen var median varighet av studieoppfølging hos pasienter som ble randomisert til å motta epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab, 14,8 måneder (intervall: 0 til 31). Median varighet av studieoppfølging hos pasienter som ble randomisert til å motta lenalidomid og rituksimab alene, var 14,6 måneder (intervall: 0 til 30). Effekteresultatene er oppsummert i tabell 13.

Tabell 13: Effekteresultater i M20-638 hos pasienter med residivert eller refraktært FL

Endepunkt ^a	Epkoritamab + lenalidomid og rituksimab	Lenalidomid og rituksimab
	(N = 243)	(N = 245)
PFS ^b		
Antall hendelser, n (%)	23 (9)	75 (31)
Progressiv sykdom	19 (83)	63 (84)
Død	4 (17)	12 (16)
Median (95 % KI), måneder	NR (21,9, NR)	11,2 (10,5, NR)
Hasard ratio ^c (95 % KI)	0,21 (0,13, 0,33)	
P-verdi ^d	< 0,0001	
ORR ^{b, e} , n (%)	111 (96)	94 (81)
(95 % KI)	(90,2, 98,6)	(72,7, 87,7)
P-verdi ^f	< 0,0001	
CRR ^b , n (%)	181 (74)	106 (43)
(95 % KI)	(68,5, 79,8)	(37,0, 49,7)
P-verdi ^f	< 0,0001	
OS		
Antall hendelser, n (%)	10 (4,1)	25 (10,2)
Median (95 % KI), måneder	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
HR (95 % KI) ^g	0,38 (0,18, 0,80)	

PFS = progresjonsfri overlevelse; KI = konfidensintervall; NR = ikke nådd; CRR = fullstendig responsrate; ORR = total responsrate; OS = total overlevelse

^aVurdert iht. Lugano-kriterier med PET-CT (2014) av en uavhengig granskningskomité (IRC).

^bPFS, ORR og CRR viste statistisk overlegenhet for epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab-armen sammenlignet med lenalidomid og rituksimab-armen ved data cut-off 10. januar 2025, med en median oppfølgingsvarighet på 10,4 måneder.

^cCox-Proportional-Hazards hasard ratio stratifisert etter sykdomshistorie og region.

^dLog-rank p-verdi (ensidig) stratifisert etter sykdomshistorie og region.

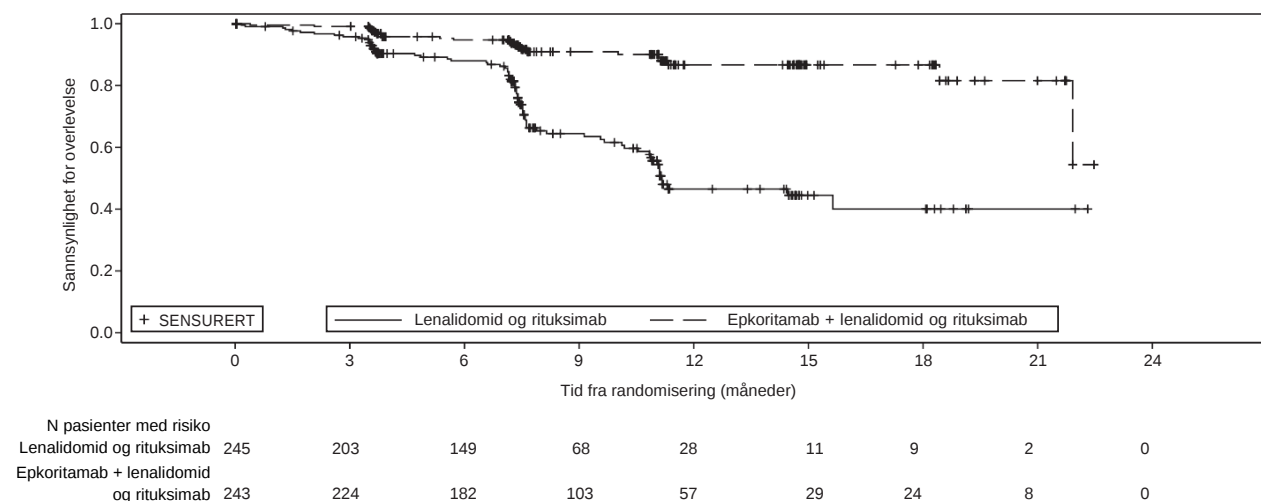
^eORR definert som andel pasienter med beste totalrespons (BOR) av CR eller PR vurdert iht. Lugano-kriterier med PET-CT (2014), ORR ble testet hos de første 232 randomiserte pasientene, 116 i hver arm.

^fP-verdi (ensidig) er fra en Cochran-Mantel-Haenszel-test stratifisert etter sykdomshistorie og region.

^gOS-analysen oppnådde ikke statistisk signifikans ved data cut-off 23. mai 2025, og vil bli testet igjen ved et senere tidspunkt.

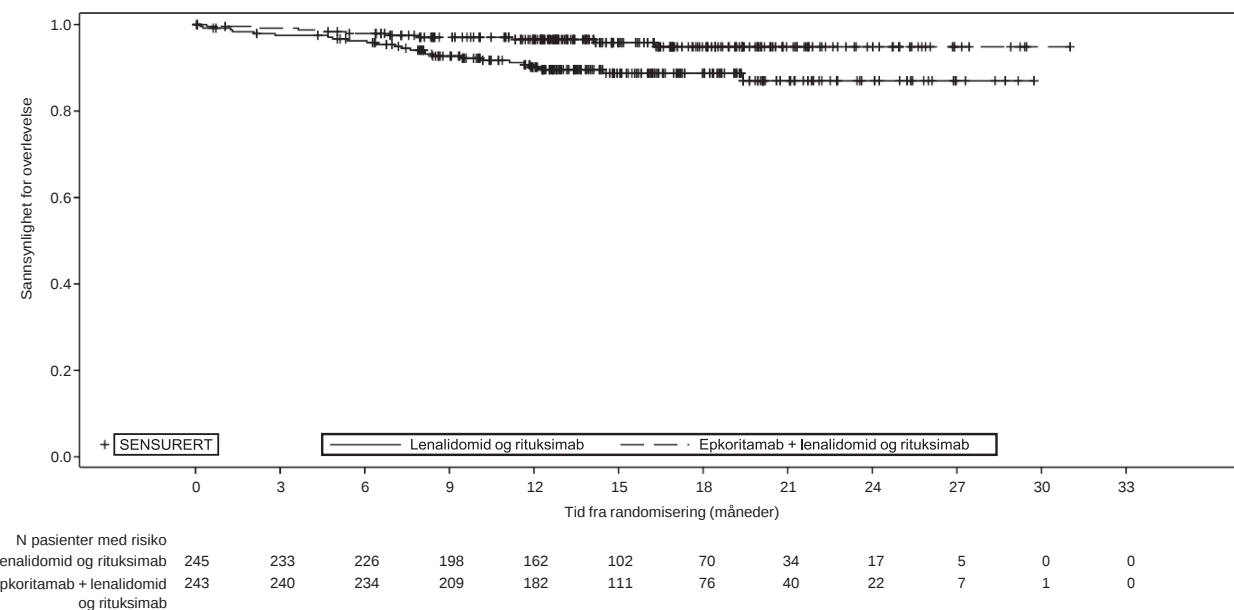
Kaplan-Meier-kurven for PFS, vurdert iht. Lugano 2014-kriteriene av IRC, er vist i figur 1.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve av PFS (ITT-populasjon) i studie M20-638



Kaplan-Meier-kurven for OS er vist i figur 2.

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve av OS (ITT-populasjon) i studie M20-638



GCT3013-01

Studien GCT3013-01 var en åpen, multikohort, multisenter, énarmeret studie av eporitamab som monoterapi hos pasienter med residivert eller refraktær follikulært lymfom (FL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling. Studien omfatter en doseeskaleringsdel, en utvidelsesdel og en 3-trinns opptrappingsdose-optimaliseringsdel. Utvidelsesdelen av studien inkluderte en kohort med aggressiv non-Hodgkins lymfom (aNHL), en kohort med indolent NHL (iNHL) og en kohort med mantelcellelymfom (MCL). Den pivotale iNHL-kohorten inkluderte pasienter med FL. Pasienter inkludert i studien måtte ha dokumentert CD20+ moden B-celle neoplas i henhold til WHO klassifisering 2016 eller WHO klassifisering 2008 basert på representativ patologirapport med histologisk bekreftet FL 1-3A ved første diagnose, uten kliniske eller patologiske tegn på transformasjon. Alle pasienter hadde residivert eller refraktær sykdom etter den forrige behandlingslinjen og var tidligere behandlet med minst 2 linjer med systemisk antineoplastisk

behandling, inkludert minst 1 behandling med monoklonale anti-CD20-antistoffer og et alkyleringsmiddel eller lenalidomid. Studien utelukket pasienter med CNS-involvering av lymfom, alloge HCT eller transplantasjon av fast organ, aktive pågående infeksjonssykdommer, alle pasienter med kjent svekket T-celleimmunitet, en kreatininclearance på mindre enn 45 ml/min, alaninaminotransferase > 3 ganger øvre normalgrense og en ejeksjonsfraksjon lavere enn 45 %. Effekt ble evaluert hos 128 pasienter som hadde fått epkoritamab subkutant (s.c.) i sykluser på 4 uker, dvs. 28 dager. Epkoritamab ble administrert som monoterapi i anbefalt 2-trinns doseopptrappingsplan slik:

- Syklus 1: epkoritamab 0,16 mg på dag 1, 0,8 mg på dag 8, 48 mg på dag 15 og dag 22
- Syklus 2–3: epkoritamab 48 mg på dag 1, 8, 15 og 22
- Syklus 4–9: epkoritamab 48 mg på dag 1 og 15
- Syklus 10 og senere: epkoritamab 48 mg på dag 1

Pasienter fikk epkoritamab inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Median antall oppstartede sykluser var 8, og 60 % fikk 6 sykluser.

Demografi og utgangskaraktetika er vist i tabell 14.

Tabell 14 Demografi og utgangskaraktetika hos pasienter med FL i studien GCT3013-01

Karakteristika	(N = 128)
Alder	
Median, år (min., maks.)	65 (39, 84)
< 65 år, n (%)	61 (48)
65 til < 75 år, n (%)	50 (39)
≥ 75 år, n (%)	17 (13)
Menn, (%)	79 (62)
Etnisitet, n (%)	
Hvite	77 (60)
Asiatiske	7 (6)
Andre	2 (1,6)
Ikke angitt	42 (33)
ECOG-funksjonsstatus; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Antall tidligere behandlingslinjer, n (%)	
Median (min., maks.)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Ann Arbor-klassifisering; (%)	
Stadium III/IV	109 (85)
FLIPI ved baseline, n (%)	
2	31 (24)
3-5	78 (61)
Store tumorer, n (%)	33 (26)
Tidligere behandling; n (%)	
Autolog stamcelletransplantasjon	24 (19)
Kimær antigenreseptor (CAR)-T-cellebehandling	6 (5)
Rituksimab pluss lenalidomid	27 (21)
PI3K-hemmer	29 (23)

Karakteristika	(N = 128)
Sykdomsprogresjon innen 24 måneder etter første systemiske behandling	67 (52)
Refraktær overfor:	
≥ 2 påfølgende linjer med tidligere anti-lymfombehandling	70 (55)
Den forrige linjen med systemisk antineoplastisk behandling	88 (69)
Tidligere behandling med monoklonale anti-CD20-antistoffer	101 (79)
Behandling med både monoklonale anti-CD20-antistoffer og alkyleringsmiddel	90 (70)

Effekt ble fastslått basert på total responsrate (ORR) vurdert iht. Lugano-kriterier (2014) av en uavhengig granskningskomité (IRC). Median oppfølgingstid for DOR var 16,2 måneder. Effekteresultater er oppsummert i tabell 15.

Tabell 15 Effekteresultater i studien GCT3013-01 hos FL-pasienter

Endepunkt^a IRC-vurdering	Epkoritamab (N = 128)
ORR ^b , n (%)	106 (83)
(95 % KI)	(75,1, 88,9)
CR ^b , n (%)	81 (63)
(95 % KI)	(54,3, 71,6)
PR, n (%)	25 (20)
(95 % KI)	(13,1, 27,5)
DOR ^b	
Median (95 % KI), måneder	21,4 (13,7, NR)
DOCR ^b	
Median (95 % KI), måneder	NR (21,4, NR)
12-månedersestimert, % (95 % KI)	78,6 (67,3, 86,4)
TTR, median (intervall), måneder	1,4 (1, 3)
KI = konfidensintervall; CR = fullstendig respons; DOR = varighet av respons; DOCR = varighet av fullstendig respons; IRC = uavhengig granskningskomité; ORR = total responsrate; PFS = progresjonsfri overlevelse; TTR = tid til respons	
^a Vurdert iht. Lugano-kriterier (2014) av en uavhengig granskningskomité (IRC)	
^b Inkludert pasienter med opprinnelig PD ifølge Lugano eller IR ifølge LYRIC som senere oppnådde PR/CR.	

Median tid til CR var 1,5 måneder (intervall: 1,2 til 11,1 måneder).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med epkoritamab i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av moden B-celle-malignitet som er omfattet av avgjørelsen i den gjeldende paediatric investigation plan (PIP), for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet, og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Epkoritamab som monoterapi

Populasjonsfarmakokinetikken etter subkutan administrering av epkoritamab ble beskrevet ved hjelp av en to-kompartiment modell med subkutan absorpsjon av første orden og målmediert legemiddeleliminasjon. Epkoritamabs moderate til høye farmakokinetiske variabilitet ble observert og karakterisert gjennom interindividuell variabilitet (IIV), med variasjonskoeffisient (CV) fra 25,7 % til 137,5 % for de farmakokinetiske parametre for epkoritamab.

Hos pasienter med LBCL i studie GCT3013-01, basert på individuelt beregnede eksponeringer ved bruk av populasjonsfarmakokinetisk modellering etter anbefalt 2-trinns doseopptrappingsplan for s.c. dose epkoritamab på 48 mg, er geometrisk gjennomsnittlig (% CV) C_{max} for epkoritamab 10,8 mikrog/ml (41,7 %), og AUC0-7d er 68,9 dag*mikrog/ml (45,1 %) ved slutten av planen med dosering hver uke. C_{trough} ved uke 12 er 8,4 (53,3 %) mikrog/ml. Geometrisk gjennomsnittlig (% CV) C_{max} for epkoritamab er 7,52 mikrog/ml (41,1 %) og AUC0-14d er 82,6 dag*mikrog/ml (49,3 %) ved slutten av planen med dosering annenhver uke. C_{trough} for planen med dosering annenhver uke er 4,1 (73,9 %) mikrog/ml. Geometrisk gjennomsnittlig (% CV) C_{max} for epkoritamab er 4,76 mikrog/ml (51,6 %), og AUC0-28d er 74,3 dag*mikrog/ml (69,5 %) ved steady-state under planen med dosering hver fjerde uke. C_{trough} for planen med dosering hver fjerde uke er 1,2 (130 %) mikrog/ml.

Eksponeringsparametre for epkoritamab hos pasienter med FL samsvarte med eksponeringsparametre sett hos pasienter med LBCL. Epkoritamabeksponeringen var lik hos FL-pasienter som fikk 3-trinns doseopptrappingsplan og 2-trinns doseopptrappingsplan, med unntak av forbigående lavere bunnkonsentrasjon, som forventet, i syklus 1, dag 15 etter andre mellomdose (3 mg) med 3-trinns doseopptrappingsplan sammenlignet med første fulle 48 mg dose med 2-trinns doseopptrappingsplan.

Absorpsjon

Maksimal konsentrasjon forekom etter rundt 3–4 dager (T_{max}) hos pasienter med LBCL som fikk den fulle dosen på 48 mg.

Distribusjon

Geometrisk gjennomsnittlig (% CV) sentralt distribusjonsvolum er 8,27 l (27,5 %), og distribusjonsvolum ved steady-state er 25,6 l (81,8 %) basert på populasjonsfarmakokinetisk modellering.

Biotransformasjon

Metabolismen til epkoritamab har ikke blitt studert direkte. Som andre proteinlegemidler forventes epkoritamab å bli brutt ned til små peptider og aminosyrer gjennom katabolisme.

Eliminasjon

Epkoritamab forventes å gjennomgå metningsbar målmediert clearance. Geometrisk gjennomsnittlig (% CV) clearance (l/dag) er 0,441 (27,8 %). Halveringstiden til epkoritamab er konsentrasjonsavhengig. Den geometrisk gjennomsnittlige halveringstiden til epkoritamab ved full dose (48 mg) beregnet ved populasjonsfarmakokinetisk modellering varierte fra 22 til 25 dager basert på doseringsfrekvens.

Epkoritamab i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab

Det var ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til epkoritamab (syklus 1 AUC og syklus 1-3 C_{avg} var innenfor en geometrisk gjennomsnittsforskjell på henholdsvis 2 % og 23,7 %) når epkoritamab ble administrert i kombinasjon med lenalidomid og rituksimab sammenlignet med epkoritamab administrert som monoterapi.

Spesielle populasjoner

Det ble ikke observert klinisk viktige effekter på farmakokinetikken til epkoritamab (syklus 1 AUC innenfor ca. 36 %) basert på alder (20 til 89 år), kjønn eller rase/etnisitet (personer med hvit hudfarge, asiatiske og andre), lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CLcr] $\geq$ 30 ml/min til kreatininclearance [CLcr] < 90 ml/min) og lett nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin $\leq$ ULN og ASAT > ULN, eller totalbilirubin 1 til 1,5 ganger ULN og enhver ASAT) etter at det er tatt hensyn til forskjeller i kroppsvekt. Ingen pasienter med alvorlig til terminal nyresykdom (kreatininclearance [CLcr] < 30 ml/min) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin > 3 ganger ULN og enhver ASAT) er blitt studert. Det finnes svært begrensede mengder data vedrørende moderat nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin > 1,5 til 3 ganger ULN og enhver ASAT, N = 1). Farmakokinetikken til epkoritamab er derfor ukjent hos disse populasjonene.

Som for andre terapeutiske proteiner har kroppsvekt (39 til 172 kg) en statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken til epkoritamab. Basert på eksponering-respons analyse og kliniske data, hvor eksponeringen til pasienter med enten lav kroppsvekt (f.eks. 46 kg) eller høy kroppsvekt (f.eks. 105 kg) på tvers av kroppsvektskategorier har blitt vurdert (< 65 kg, 65-< 85, $\geq$ 85), er effekten på eksponeringer ikke klinisk relevant.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til epkoritamab hos pediatriske pasienter har ikke blitt fastslått.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Farmakologi og/eller toksikologi hos dyr

Det er ikke utført dyrestudier på reproduksjons- eller utviklingstoksisitet med epkoritamab. Det ble sett effekter som generelt sett er i samsvar med den farmakologiske virkningsmekanismen til epkoritamab hos cynomolgus-aper. Disse funnene omfattet doserelaterte kliniske bivirkninger (inkludert oppkast, redusert aktivitet og mortalitet ved høye doser) og cytokinfrigjøring, reversible hematologiske endringer, reversibel B-celle depleksjon i perifert blod og reversibel reduksjon av lymfoid cellularitet i sekundært lymfevev.

Mutagenitet

Det er ikke utført mutagenitetsstudier på dyr med epkoritamab.

Karsinogenitet

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier på dyr med epkoritamab.

Nedsettelse av fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier på dyr med epkoritamab, men epkoritamab forårsaket ikke-toksikologiske endringer i reproduksjonsorganer hos hunner eller hanner i cynomolgus-aper ved doser opptil 1 mg/kg/uke i en generell intravenøs toksisitetsstudie som varte i 5 uker. AUC-eksponeringene (gjennomsnittlig i løpet av 7 dager) ved den høye dosen hos cynomolgus-aper var lik den som ble funnet hos pasienter (AUC_{0-7d}) som fikk den anbefalte dosen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumacetattrihydrat

Eddiksyre
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler og/eller fortynningsvæsker enn de som er angitt i pkt. 6.6, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år.

Tilberedt epkoritamab

Det er vist kjemisk og fysisk stabilitet i 24 timer ved 2 °C til 8 °C, herunder opptil 12 timer i romtemperatur (20–25 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar og skal normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre tilberedningen har blitt utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Begrens eksponering for dagslys. La oppløsningen med epkoritamab oppnå romtemperatur før administrering. Ikke anvendt oppløsning med epkoritamab skal destrueres etter den tillatte oppbevaringstiden.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass type I med bromobutylgummipropp belagt med fluorpolymer på kontaktstedet og aluminiumforsegling med oransje flipplokk av plast, som inneholder 48 mg per 0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Epkoritamab skal tilberedes og administreres av helsepersonell som en subkutan injeksjon.

Hvert hetteglass med epkoritamab er kun til engangsbruk.

Hvert hetteglass har en overfylling for å sikre opptrekk av angitt mengde.

Administrering av epkoritamab gjøres i løpet av 28-dagerssykluser i samsvar med doseringsplanen i pkt. 4.2.

Epkoritamab skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Injeksjonsvæsken skal være en fargeløs til svakt gul oppløsning. Skal ikke brukes dersom oppløsningen er misfarget eller uklar eller inneholder fremmedpartikler.

Instruksjoner for tilberedning av 48 mg full dose - **ingen fortynning nødvendig**

Tepkinly 48 mg hetteglass leveres som bruksklar oppløsning som ikke trenger fortynning før administrering.

Epkoritamab skal tilberedes ved bruk av aseptisk teknikk. Filtrering av oppløsningen er ikke nødvendig.

1)	Tilberede hetteglass med epkoritamab a) Ta ut ett hetteglass med 48 mg epkoritamab med oransje lokk fra kjøleskapet. b) La hetteglasset nå romtemperatur, i høyst 1 time. c) Virvle forsiktig hetteglasset med epkoritamab. Hetteglasset skal IKKE spinnes eller ristes kraftig.
2)	Trekke opp dosen Trek opp 0,8 ml med epkoritamab i en sprøyte.
3)	Merke sprøyten Merk sprøyten med produktnavn, dosestyrke (48 mg), dato og klokkeslett. For oppbevaring av tilberedt epkoritamab, se pkt. 6.3.
4)	Destruer hetteglasset og ikke anvendt epkoritamab i overensstemmelse med lokale krav.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1759/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. september 2023

Dato for siste fornyelse: 17. juli 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6. måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen, eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Andre risikominimeringsaktiviteter for å minimere de viktige identifiserte risikoene knyttet til CRS og ICANS består av et pasientkort rettet mot pasienter som behandles med epkoritamab.

Før markedsføring av epkoritamab skal innehaver av markedsføringstillatelsen sammen med den nasjonale legemiddelmyndighet blir enige om innholdet og formatet til pasientkortet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og eventuelle andre aspekter ved programmet.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) skal i hver medlemsstat hvor epkoritamab markedsføres, sørge for at helsepersonell som forventes å forskrive epkoritamab, og pasienter som behandles med epkoritamab, skal ha tilgang til/mottar et pasientkort som informerer og forklarer pasientene om risikoene knyttet til CRS og ICANS.

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelbudskap:

- gi informasjon om tegn/symptomer på CRS og ICANS
- be pasientene om umiddelbart å kontakte helsepersonell/legevakt hvis de observerer noen av tegnene eller symptomene på CRS og ICANS
- en advarsel for helsepersonell som til ethvert tidspunkt behandler pasienten, inkludert i nødsituasjoner, om at pasienten bruker epkoritamab
- kontaktopplysninger til den som har forskrevet epkoritamab

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte sikkerheten og effekten av epkoritamab ved behandling av R/R DLBCL etter to eller flere linjer med systemisk behandling, skal den primære (inkludert endelige OS analyse) og endelige CSR for studien GCT3013-05 bli sendt inn.	
– Primære CSR analyse (inkludert endelig OS analyse) – tidsfrist: Q2/2026	Q2/2026
– Endelig CSR – tidsfrist: Q1 2029	Q1/2029
For å bekrefte sikkerheten og effekten av epkoritamab ved behandling av residivert eller refraktær DLBCL etter to eller flere linjer med systemisk behandling, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn endelig CSR for den pivotale aNHL-kohorten i studien GCT3013-01.	Q3/2027
For å bekrefte sikkerheten og effekten av epkoritamab ved behandling av R/R FL etter to eller flere linjer med systemisk behandling, skal pivotale iNHL-utvidelseskohorten i studien GCT3013-01 og FL-optimaliseringskohorten i studien GCT3013-01 bli sendt inn	
– Endelig CSR for den pivotale iNHL- utvidelseskohorten – tidsfrist: Q2/2028	Q2/2028
– Endelig CSR for FL-optimaliseringskohorten – tidsfrist: Q3 2029	Q3/2029
For å bekrefte nytten av epkoritamab ved R/R FL, gjennomfører innehaveren av markedsføringstillatelsen en fase 3-studie (studie M20-638) for å evaluere sikkerheten og effekten av epkoritamab i kombinasjon med R ² sammenlignet med R ² alene hos pasienter med R/R FL etter minst ett tidligere anti-CD20-holdig kjemoimmunterapieregime. Den endelige CSR vil bli sendt inn. Endelig CSR – tidsfrist: Q4 2034.	Q4/2034

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning
epkoritamab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 4 mg epkoritamab i 0,8 ml, med en konsentrasjon på 5 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumacetattrihydrat, eddiksyre, sorbitol (E420), polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 mg/0,8 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk

Kun til engangsbruk.

Fortynnes før subkutan bruk for 0,16 mg og 0,8 mg dose. Ingen fortynning nødvendig for 3 mg dose.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Åpnes her

For ytterligere informasjon om Tepkinly, gå til www.tepkinly.eu eller skann denne koden.

QR-kode skal inkluderes

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1759/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injeksjonsvæske
epkoritamab
s.c

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,8 ml

6. ANNET

AbbVie (som logo)

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tepkinly 48 mg injeksjonsvæske, oppløsning
epkoritamab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 48 mg epkoritamab i 0,8 ml, med en konsentrasjon på 60 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumacetattrihydrat, eddiksyre, sorbitol (E420), polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Åpnes her

For ytterligere informasjon om Tepkinly, gå til www.tepkinly.eu eller skann denne koden.
QR-kode skal inkluderes

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedkjølt.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1759/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tepkinly 48 mg injeksjonsvæske
epkoritamab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,8 ml

6. ANNET

AbbVie (som logo)

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injeksjonsvæske, oppløsning epkoritamab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
 - Legen din vil gi deg et pasientkort. Les det nøye og følg instruksjonene. Ha pasientkortet med deg til enhver tid.
 - Vis alltid pasientkortet til lege eller sykepleier når du møter dem eller hvis du drar til sykehus.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tepkinly er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tepkinly
3. Hvordan Tepkinly blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tepkinly
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tepkinly er og hva det brukes mot

Hva Tepkinly er

Tepkinly er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet epkoritamab.

Tepkinly brukes alene (monoterapi) til å behandle voksne pasienter som har en type blodkreft som kalles diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) eller follikulært lymfom (FL), når sykdommen har kommet tilbake eller etter at minst to tidligere behandlinger ikke har fungert.

Tepkinly brukes sammen (i kombinasjon) med lenalidomid og rituksimab til å behandle voksne pasienter som har follikulært lymfom (FL) som har kommet tilbake eller ikke har blitt bedre av tidligere behandling.

Hvordan Tepkinly virker

Epkoritamab er spesielt utviklet for å hjelpe kroppens eget immunsystem å angripe kreft (lymfom)-celler. Epkoritamab virker ved å binde seg til kroppens immunceller og kreftceller og fører dem sammen, slik at immunsystemet ditt kan ødelegge kreftcellene.

2. Hva du må vite før du bruker Tepkinly

Bruk ikke Tepkinly

Dersom du er allergisk overfor epkoritamab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege eller sykepleier før du får Tepkinly dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tepkinly, dersom du

- har eller har hatt problemer med nervesystemet – som for eksempel anfall
- har en infeksjon
- skal ta en vaksine eller vet at du kan komme til å trenge en i den nærmeste fremtiden

Snakk med lege eller sykepleier før du får Tepkinly hvis noe av det som er nevnt ovenfor, gjelder for deg (eller du er usikker).

Legen eller sykepleieren vil ta blodprøver før og under behandlingen med epkoritamab, for å sjekke antistoffnivået i blodet ditt. Det kan indikere om du har risiko for å få en infeksjon og om du trenger egen behandling mot det.

Kontakt lege umiddelbart dersom du under eller etter behandling med Tepkinly får symptomer på noen av bivirkningene som er oppført nedenfor. Du kan ha behov for ytterligere medisinsk behandling.

- **Cytokinfrigjøringsyndrom** – en livstruende tilstand som forårsaker feber, oppkast, pustevansker/kortpustethet, frysninger, rask puls, hodepine og svimmelhet eller ørhet, forbundet med legemidler som stimulerer T-celler.
 - Før hver injeksjon under huden kan du få legemidler som hjelper til med å redusere mulige virkninger forbundet med cytokinfrigjøringsyndrom.
- **Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)** – en sjelden tilstand der immunsystemet produserer for mange av ellers normale infeksjonsbekjempende celler kalt histiocyter og lymfocytter. Det kan føre til forstørret lever og/eller milt, hjerteproblemer og nyreabnormaliteter. Symptomer kan være feber, hudutslett, hovne lymfekjertler, pusteproblemer og lett å få blåmerker. Fortell legen din umiddelbart hvis du opplever disse symptomene samtidig.
- **ICANS (immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom)**
 - Symptomer kan omfatte problemer med språkbruk (inkludert tale, forståelse, skrivning og lesing), døsighet, forvirring/desorientering, muskelsvakhet, anfall, hevelse i en del av hjernen og hukommelsestap.
- **Infeksjoner** – du kan få symptomer på infeksjon, som for eksempel feber på 38 °C eller høyere, frysninger, hoste eller smerter ved vannlating, og disse kan variere avhengig av hvor på kroppen infeksjonen er.
- **Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)** – Symptomer på denne alvorlige og potensielt dødelige hjernesykdommen kan inkludere tåkesyn, tap av syn eller dobbeltsyn, vanskeligheter med å snakke, svakhet eller klossethet av en arm eller et ben, en endring i måten du går på eller problemer med balansen, personlighetsforandringer, endringer i tankemønster, hukommelse og orientering som fører til forvirring. Disse symptomene kan starte flere måneder etter at behandlingen er avsluttet, og de utvikler seg vanligvis sakte og gradvis over uker eller måneder. Det er viktig at dine pårørende eller omsorgspersoner også er klar over disse symptomene, siden de kan legge merke til symptomer som du ikke er klar over.
- **Tumorlysesyndrom** – enkelte personer kan få uvanlige nivåer av visse salter i blodet – forårsaket av den raske nedbrytningen av kreftceller under behandling. Dette kalles tumorlysesyndrom (TLS).
 - Legen eller sykepleieren vil ta blodprøver for å sjekke om du har denne tilstanden. Før hver injeksjon under huden skal du få rikelig med væske og eventuelt andre legemidler som kan bidra til å redusere høye nivåer av urinsyre og mulige effekter av tumorlysesyndrom.
- **Tumoroppblussing** – mens kreften din bekjempes, kan den reagere og se ut til å forverres – dette kalles «tumor flare-reaksjon».

Barn og ungdom

Tepkinly anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år, da det ikke finnes informasjon om bruk i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Tepkinly

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og plantebaserte legemidler.

Graviditet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Ikke bruk Tepkinly under graviditet, da det kan påvirke det ufødte barnet. Legen kan be deg ta en graviditetstest før behandlingen starter.

Prevensjon

Hvis du er en kvinne og som kan få barn, må du bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet mens du bruker Tepkinly og i minst 4 måneder etter at du har fått den siste dosen med Tepkinly. Hvis du blir gravid i denne perioden må du straks ta kontakt med legen din.

Snakk med lege eller sykepleier om egnede prevensjonsmetoder.

Amming

Du skal ikke amme under behandling med Tepkinly og i minst 4 måneder etter den siste dosen. Det er ukjent om Tepkinly går over i morsmelk, og om barnet kan bli påvirket.

Fertilitet

Effekten av Tepkinly på mannlig og kvinnelig fertilitet er ukjent.

Kjøring og bruk av maskiner

På grunn av mulige symptomer på ICANS skal du være forsiktig hvis du kjører bil, sykler eller bruker tunge eller potensielt farlige maskiner. Hvis du har slike symptomer, skal du unngå slike aktiviteter og kontakte lege, sykepleier eller apotek. Se avsnitt 4 for mer informasjon om bivirkninger.

Tepkinly inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

Tepkinly inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 28,8 mg sorbitol i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 27,33 mg/ml.

Tepkinly inneholder polysorbat

Dette legemidlet inneholder 0,42 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,4 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen dersom du har noen kjente allergier.

3. Hvordan Tepkinly blir gitt

En lege med erfaring i å behandle kreft vil ha ansvaret for behandlingen. Følg behandlingsplanen som legen har forklart deg.

Tepkinly vil bli gitt som en injeksjon under huden av lege eller sykepleier.

Tepkinly vil bli gitt i sykluser på 28 dager etter en doseringsplan som legen gir deg.

Du vil få Tepkinly alene etter følgende plan

Syklus	Doseringsplan for Tepkinly
Syklus 1 til 3	Hver uke
Syklus 4 til 9	Hver andre uke
Syklus 10 og senere	Hver fjerde uke

Du vil få Tepkinly sammen med lenalidomid og rituksimab etter følgende plan

Syklus	Doseringsplan for Tepkinly
Syklus 1 til 3	Hver uke
Syklus 4 til 12	Hver fjerde uke

Du vil få lenalidomid daglig (på dag 1–21) under behandlingen din (syklus 1 til 12).

Du vil få rituksimab hver uke under syklus 1 og hver fjerde uke under syklus 2 til 5.

Du kan få andre legemidler før du får Tepkinly. Dette er for å forebygge reaksjoner, som for eksempel cytokinfrigjøringsyndrom og feber i syklus 1 (og muligens i senere sykluser).

Slike legemidler kan være

- Kortikosteroider – som for eksempel deksametason, prednisolon eller tilsvarende
- Et antihistamin – som for eksempel difenhydramin
- Paracetamol

I løpet av den første måneden (syklus 1) når du får Tepkinly:

- Er det viktig at du er godt hydrert. Av den grunn kan legen din fortelle deg at du skal drikke rikelig med vann dagen før og dagen etter at du får Tepkinly. Den dagen du får Tepkinly, kan legen din gi deg væske gjennom en nål plassert i venen (intravenøst).
- Hvis du tar legemidler mot høyt blodtrykk, kan legen din be deg om å slutte å ta det i kort periode mens du er på Tepkinly.

Dersom du har diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)

Du vil få den første fulle dosen (48 mg) med Tepkinly i syklus 1 på dag 15.

Dersom du har follikulært lymfom (FL)

Du vil få den første fulle dosen (48 mg) med Tepkinly i syklus 1 på dag 22.

Legen vil overvåke hvordan behandlingen virker. Du vil få Tepkinly alene så lenge legen mener at du har nytte av behandlingen.

Du vil få Tepkinly sammen med lenalidomid og rituksimab. Tepkinly vil bli gitt i 12 sykluser.

Legen kan utsette eller avbryte behandlingen med Tepkinly helt dersom du får visse bivirkninger.

Dersom du har glemt å ta Tepkinly

Dersom du glemmer eller går glipp av en legetime, må du avtale en ny så raskt som mulig. Det er svært viktig at du ikke går glipp av en dose for at behandlingen skal ha full effekt.

Dersom du avbryter behandling med Tepkinly

Ikke avslutt behandlingen med Tepkinly med mindre du har diskutert dette med legen din. Grunnen er at tilstanden din kan forverres hvis behandlingen avsluttes.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt lege umiddelbart dersom du merker noen symptomer på de alvorlige bivirkningene som er beskrevet nedenfor. Du vil kanskje bare få ett eller noen få av disse symptomene.

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) (svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

Symptomer kan inkludere

- feber
- oppkast
- svimmelhet eller ørhet
- frysninger
- rask puls
- pustevansker/kortpustethet
- hodepine

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) (vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- effekter på nervesystemet, med symptomer som kan opptre dager eller uker etter at du får injeksjonen, kan være vanskelige å merke i starten. Noen av disse symptomene kan være tegn på en alvorlig immunreaksjon som kalles «immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom» (ICANS). Symptomer kan inkludere
 - vansker med å snakke eller skrive
 - døsighet
 - forvirring/desorientering
 - muskelsvakhet
 - anfall
 - hukommelsestap

Tumorlysesyndrom (TLS) (vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

Symptomer kan inkludere

- feber
- frysninger
- oppkast
- forvirring
- kortpustethet
- anfall
- uregelmessig puls
- mørk eller uklar urin
- uvanlig tretthet
- muskel- eller leddsmarter

Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) (Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- en tilstand der immunsystemet produserer for mange av ellers normale infeksjonsbekjempende celler kalt histiocyter og lymfocytter

Symptomer kan inkludere

- feber
- hudutslett
- hovne lymfekjertler
- pustevansker
- lett for å få blåmerker

Andre bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart hvis du opplever noen av bivirkningene som er oppført nedenfor eller hvis de forverres:

Tepkinly brukt alene for pasienter med DLBCL og FL:

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- virusinfeksjon
- pneumoni (lungebetennelse)
- infeksjoner i øvre luftveier (infeksjon i luftveiene)
- nedsatt appetitt
- smerter i skjelett, ledd, leddbånd og muskler
- smerter i mageregionen
- hodepine
- kvalme
- diaré
- utslett
- tretthet
- reaksjoner på injeksjonsstedet
- feber
- hevelse

Vises i blodprøver

- lavt nivå av en type hvite blodceller som bekjemper infeksjon (nøytropeni)
- lavt nivå av røde blodceller, noe som kan forårsake tretthet, blek hud og kortpustethet (anemi)
- lavt nivå av blodplater, noe som kan føre til blødninger og blåmerker (trombocytopeni)
- reduksjon av en type hvite blodceller kalt lymfocytter, som kan påvirke kroppens evne til å bekjempe infeksjoner (lymfopeni)
- lave nivåer av immunglobuliner, som kan føre til infeksjoner

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- feber på grunn av infeksjon når du har lavt nivå av hvite blodceller (febril nøytropeni)
- ømme, hovne lymfeknuter, brystsmerter, hoste eller pustevansker, smerter på svulststedet (tumoroppblussing)
- soppinfeksjoner (forårsaket av en type organisme kalt sopp)
- hudinfeksjoner
- livstruende reaksjon kroppen har på en infeksjon (sepsis)
- rask nedbrytning av svultsceller som fører til kjemiske endringer i blodet og skade på organer, inkludert nyrer, hjerte og lever (tumorlysesyndrom)
- uregelmessig puls
- ekstra væske rundt lungene som kan føre til pustevansker (pleuraeffusjon)
- oppkast
- kløe (pruritus)

Vises i blodprøver

- lavt nivå av fosfater i blodet, kalium, magnesium eller natrium
- økte blodverdier av kreatinin, et nedbrytningsprodukt fra muskelvev

- økte blodverdier av leverprotein som kan være tegn på problemer med leveren

Tepkinly brukt sammen med lenalidomid og rituksimab for pasienter med FL:

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- øvre luftveisinfeksjoner (infeksjon i luftveiene)
- Covid-19
- pneumoni (lungebetennelse)
- søvnvansker
- virkninger på nervesystemet ditt (nevrologiske endringer)
- hodepine
- diaré
- forstoppelse
- kvalme
- utslett
- tretthet
- reaksjoner på injeksjonsstedet
- feber

Vises i blodprøver

- lavt nivå av en type hvite blodceller som bekjemper infeksjon (nøytropeni)
- lavt nivå av røde blodceller, noe som kan forårsake tretthet, blek hud og kortpustethet (anemi)
- lavt nivå av blodplater, noe som kan føre til blødninger og blåmerker (trombocytopeni)
- reduksjon av en type hvite blodceller kalt lymfocytter, som kan påvirke kroppens evne til å bekjempe infeksjoner (lymfopeni)
- lavt nivå av kalium i blodet
- økte blodverdier av leverprotein som kan være tegn på problemer med leveren
- lavt nivå av immunglobuliner, som kan føre til infeksjoner

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- en virusinfeksjon som kan forårsake symptomer som feber, smerter, rødhet og/eller pustevansker (cytomegalovirus-infeksjon)
- virusinfeksjon i munnen eller kjønnsorganene (herpesvirusinfeksjon)
- feber på grunn av infeksjon når du har lavt nivå av hvite blodceller (febril nøytropeni)
- soppinfeksjoner (forårsaket av en type organisme kalt sopp)
- en betennelse i slimhinnene, som er den fuktige hinnen i fordøyelses-, luftveis- og urogenitalsystemet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tepkinly

Tepkinly oppbevares av lege, sykepleier eller apotek på sykehuset eller klinikken. Korrekt oppbevaring av Tepkinly

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og kartongen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).
- Skal ikke fryses.

- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Tepkinly 4 mg/0,8 ml er en oppløsning som kan fortynnes før bruk.
 - **Fortynnes før subkutan bruk for 0,16 mg og 0,8 mg dose.**
 - **Ingen fortynning nødvendig for 3 mg dose.**
- Hvis den tilberedte oppløsningen ikke brukes umiddelbart, kan den oppbevares i opptil 24 timer ved 2 °C til 8 °C fra tidspunktet for tilberedningen.
- I løpet av disse 24 timene kan tilberedt oppløsning oppbevares i opptil 12 timer ved romtemperatur (20–25 °C) fra start av dosetilberedningen til den administreres.
- La oppløsningen nå romtemperatur før bruk.

Legen, sykepleieren eller apoteket skal kaste ubrukt legemiddel i overensstemmelse med lokale krav. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tepkinly

- Virkestoff er epkoritamab. Hvert 0,8 ml hetteglass inneholder 4 mg epkoritamab med en konsentrasjon på 5 mg/ml.
- Andre hjelpestoffer er natriumacetattrihydrat, eddiksyre, sorbitol (E420), polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Tepkinly inneholder natrium», «Tepkinly inneholder sorbitol» og «Tepkinly inneholder polysorbat»).

Hvordan Tepkinly ser ut og innholdet i pakningen

Tepkinly er en injeksjonsvæske, oppløsning. Den er en fargeløs til svakt gul oppløsning som leveres i et hetteglass av glass.

Hver kartong inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Sist godkjente pakningsvedlegg og pasientkort for dette legemidlet er tilgjengelig ved å skanne QR-koden inkludert i dette pakningsvedlegget og på kartongen med en smarttelefon/enhet. Den samme informasjonen er også tilgjengelig på følgende nettside: www.tepkinly.eu.

QR-kode skal inkluderes

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen dersom du ønsker å lytte til pakningsvedlegget eller få et eksemplar av det i <blindeskrift>, <større skrift> eller <lydfil>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Les hele denne delen nøye før tilberedning av epkoritamab. **Visse doser** (startdosen (0,16 mg) og mellomdosen (0,8 mg)) av epkoritamab krever **fortynning** før administrering. Følg alle tilberedningsinstruksjonene som står nedenfor, da feil tilberedelse kan føre til feil dose. Epkoritamab kan fortynnes ved hjelp av to forskjellige metoder som enten er hetteglassmetoden eller sprøytemetoden.

Epkoritamab tilberedes og administreres som en subkutan injeksjon.
Hvert hetteglass med epkoritamab er kun til engangsbruk.

Hvert hetteglass har en overfylling for å sikre opptrekk av angitt mengde.

Epkoritamab skal fortynnes og administreres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk. Filtrering av den fortynnete oppløsningen er ikke nødvendig.

Epkoritamab skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Injeksjonsvæsken skal være en fargeløs til svakt gul oppløsning. Skal ikke brukes dersom oppløsningen er misfarget eller uklar eller inneholder fremmedpartikler.

Tilberedning av fortynnet epkoritamab ved bruk av tom steril hetteglassmetoden

Instruksjoner for tilberedning av 0,16 mg startdose – 2 fortynninger nødvendig – tom steril hetteglassmetode

Bruk sprøyte, hetteglass og kanyler av passende størrelse ved hvert overføringstrinn.

- 1) Tilberede hetteglass med Tepkinly
 - a) Ta ut ett hetteglass med 4 mg/0,8 ml Tepkinly med **lyseblått** lokk fra kjøleskapet.
 - b) La hetteglasset nå romtemperatur, i høyst 1 time.
 - c) Virvle forsiktig hetteglasset med Tepkinly.

Hetteglasset skal **IKKE** spinnes eller ristes kraftig.

- 2) Utføre første fortynning
 - a) Merk et tomt hetteglass av passende størrelse «**fortynning A**».
 - b) Overfør **0,8 ml med Tepkinly** til **fortynning A**-hetteglasset.

- c) Overfør **4,2 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) steril oppløsning** til **fortynning A**-hetteglasset. Første fortynnete oppløsning inneholder 0,8 mg/ml epkoritamab.
 - d) Virvle forsiktig **fortynning A**-hetteglasset i 30–45 sekunder.
- 3) Utføre andre fortynning
- a) Merk et tomt hetteglass av passende størrelse «**fortynning B**».
 - b) Overfør **2 ml med oppløsning** fra **fortynning A**-hetteglasset til **fortynning B**-hetteglasset. **Fortynning A**-hetteglasset behøves ikke lenger og skal kastes.
 - c) Overfør **8 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) steril oppløsning** til **fortynning B**-hetteglasset slik at endelig konsentrasjon blir 0,16 mg/ml.
 - d) Virvle forsiktig **fortynning B**-hetteglasset i 30–45 sekunder.
- 4) Trekke opp dosen
Trek opp **1 ml med fortynnet epkoritamab** fra **fortynning B**-hetteglasset i en sprøyte. **Fortynning B**-hetteglasset trengs ikke lenger og skal kastes.
- 5) Merke sprøyten
Merk sprøyten med produktnavn, dosestyrke (0,16 mg), dato og klokkeslett.
- 6) Destruer hetteglasset og ikke anvendt Tepkinly i overensstemmelse med lokale krav.

Instruksjoner for tilberedning av 0,8 mg mellomdose – 1 fortynning nødvendig – tom steril hetteglassmetode

Bruk sprøyte, hetteglass og kanyle av passende størrelse ved hvert overføringstrinn.

- 1) Tilberede hetteglass med Tepkinly
- a) Ta ut ett hetteglass med 4 mg/0,8 ml Tepkinly med **lyseblått** lokk fra kjøleskapet.
 - b) La hetteglasset nå romtemperatur, i høyst 1 time.
 - c) Virvle forsiktig hetteglasset med Tepkinly.
- Hetteglasset skal **IKKE** spinnes eller ristes kraftig.

- 2) Utføre fortynning
- a) Merk et tomt hetteglass av passende størrelse «**fortynning A**».
 - b) Overfør **0,8 ml med Tepkinly** til **fortynning A**-hetteglasset.
 - c) Overfør **4,2 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) steril oppløsning** til **fortynning A**-hetteglasset slik at endelig konsentrasjon blir 0,8 mg/ml.
 - d) Virvle forsiktig **fortynning A**-hetteglasset i 30–45 sekunder.
- 3) Trekke opp dosen
Trek opp **1 ml med fortynnet epkoritamab** fra **fortynning A**-hetteglasset i en sprøyte. **Fortynning A**-hetteglasset trengs ikke lenger og skal kastes.
- 4) Merke sprøyten
Merk sprøyten med produktnavn, dosestyrke (0,8 mg), dato og klokkeslett.
- 5) Destruer hetteglasset og ikke anvendt Tepkinly i overensstemmelse med lokale krav.

Tilberedning av fortynnet epkoritamab ved bruk av steril sprøytemetode

Instruksjoner for tilberedning av 0,16 mg startdose – 2 fortynninger nødvendig – steril sprøytemetode

Bruk sprøyte, hetteglass og kanyle av passende størrelse ved hvert overføringstrinn.

- 1) Tilberede hetteglass med Tepkinly
- a) Ta ut ett hetteglass med 4 mg/0,8 ml Tepkinly med **lyseblått** lokk fra kjøleskapet.
 - b) La hetteglasset nå romtemperatur, i høyst 1 time.
 - c) Virvle forsiktig hetteglasset med Tepkinly.

Hetteglasset skal **IKKE** spinnes eller ristes kraftig.

- 2) Utføre første fortynning
 - a) Merk en sprøyte av passende størrelse «**fortynning A**».
 - b) Trekk opp **4,2 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) steril oppløsning** til **fortynning A**-sprøyten. Inkluder ca 0,2 ml luft i sprøyten.
 - c) Trekk ut **0,8 ml epkoritamab** i en ny sprøyte merket med «**sprøyte 1**».
 - d) Koble de to sprøytene og skyv **0,8 ml epkoritamab** inn i **fortynning A**-sprøyten. Den opprinnelig fortynnete oppløsningen inneholder 0,8 mg/ml epkoritamab.
 - e) Bland forsiktig ved å snu de tilkoblede sprøytene 180 grader 5 ganger.
 - f) Koble fra sprøytene og kast **sprøyte 1**.
- 3) Utføre andre fortynning
 - a) Merk en sprøyte med passende størrelse som «**fortynning B**».
 - b) Trekk ut **8 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) steril oppløsning** inn i **fortynning B**-sprøyten. Inkluder ca. 0,2 ml luft i sprøyten.
 - c) Merk en annen sprøyte med passende størrelse som «**sprøyte 2**».
 - d) Koble **sprøyte 2** til **fortynning A**-sprøyten og overfør **2 ml oppløsning** til **sprøyte 2**. **Fortynning A**-sprøyten er ikke lenger nødvendig og skal kastes.
 - e) Koble **sprøyte 2** til **fortynning B**-sprøyten og skyv **2 ml oppløsning** inn i **fortynning B**-sprøyten for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,16 mg/ml.
 - f) Bland forsiktig ved å snu de tilkoblede sprøytene 180 grader 5 ganger.
 - g) Koble fra sprøytene og kast **sprøyte 2**.
- 4) Trekke opp dosen
Koble til og **overfør 1 ml med fortynnet epkoritamab** fra **fortynning B**-sprøyten til en ny sprøyte. **Fortynning B**-sprøyten trengs ikke lenger og skal kastes.
- 5) Merke sprøyten
Merk sprøyten med produktnavnet, dosestyrke (0,16 mg), dato og klokkeslett.
- 6) Destruer hetteglasset og ikke anvendt Tepkinly i overensstemmelse med lokale krav.

Instruksjoner for tilberedning av 0,8 mg mellomdose – 1 fortynning nødvendig – steril sprøytemetode

Bruk sprøyte og kanyler av passende størrelse ved hvert overføringstrinn.

- 1) Tilberede hetteglass med Tepkinly
 - a) Ta ut ett hetteglass med 4 mg/0,8 ml Tepkinly med **lyseblått** lokk fra kjøleskapet.
 - b) La hetteglasset nå romtemperatur, i høyst 1 time.
 - c) Virvle forsiktig hetteglasset med Tepkinly.Hetteglasset skal **IKKE** spinnes eller ristes kraftig.
- 2) Utføre fortynning
 - a) Merk en sprøyte av passende størrelse «**fortynning A**».
 - b) Trekk opp **4,2 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) steril oppløsning** til **fortynning A**-sprøyten. Inkluder ca 0,2 ml luft i sprøyten.
 - c) Trekk ut **0,8 ml epkoritamab** i en ny sprøyte merket med «**sprøyte 1**».
 - d) Koble de to sprøytene og skyv **0,8 ml epkoritamab** inn i **fortynning A**-sprøyten for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,8 mg/ml.
 - e) Bland forsiktig ved å snu de tilkoblede sprøytene 180 grader 5 ganger.
 - f) Koble fra sprøytene og kast **sprøyte 1**.
- 3) Trekke opp dosen
Koble til en ny sprøyte til **fortynning A**-sprøyten og overfør **1 ml med fortynnet epkoritamab** til den nye sprøyten. **Fortynning A**-sprøyten trengs ikke lenger og skal kastes.

- 4) Merke sprøyten
Merk sprøyten med produktnavnet, dosestyrke (0,8 mg), dato og klokkeslett.
- 5) Destruer hetteglasset og ikke anvendt Tepkinly i overensstemmelse med lokale krav.

Tilberedning av 3 mg epkoritamab dose

Instruksjoner for tilberedning av 3 mg andre mellomdose (**ingen fortynning nødvendig**)

Epkoritamab 3 mg dose er kun nødvendig for pasienter med follikulært lymfom (FL).

- 1) Tilberede hetteglass med Tepkinly
 - a) Ta ut ett hetteglass med 4 mg/0,8 ml Tepkinly med **lyseblått** lokk fra kjøleskapet.
 - b) La hetteglasset nå romtemperatur, i høyst 1 time.
 - c) Virvle forsiktig hetteglasset med Tepkinly.

Hetteglasset skal **IKKE** spinnes eller ristes kraftig.

- 2) Trekke opp dosen
Trekk opp **0,6 ml** epkoritamab i en sprøyte.
- 3) Merke sprøyten
Merk sprøyten med dosestyrke (3 mg), dato og klokkeslett.
- 4) Destruer hetteglasset og ikke anvendt Tepkinly i overensstemmelse med lokale krav.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Tepkinly 48 mg injeksjonsvæske, oppløsning epkoritamab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
 - Legen din vil gi deg et pasientkort. Les det nøye og følg instruksjonene. Ha pasientkortet med deg til enhver tid.
 - Vis alltid pasientkortet til lege eller sykepleier når du møter dem eller hvis du drar til sykehus.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tepkinly er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tepkinly
3. Hvordan Tepkinly blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tepkinly
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tepkinly er og hva det brukes mot

Hva Tepkinly er

Tepkinly er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet epkoritamab.

Tepkinly brukes alene (monoterapi) til å behandle voksne pasienter som har en type blodkreft som kalles diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) eller follikulært lymfom (FL), når sykdommen har kommet tilbake eller etter at minst to tidligere behandlinger ikke har fungert.

Tepkinly brukes sammen (i kombinasjon) med lenalidomid og rituksimab til å behandle voksne pasienter som har follikulært lymfom (FL) som har kommet tilbake eller ikke har blitt bedre av tidligere behandling.

Hvordan Tepkinly virker

Epkoritamab er spesielt utviklet for å hjelpe kroppens eget immunsystem å angripe kreft (lymfom)-celler. Epkoritamab virker ved å binde seg til kroppens immunceller og kreftceller og fører dem sammen, slik at immunsystemet ditt kan ødelegge kreftcellene.

2. Hva du må vite før du bruker Tepkinly

Bruk ikke Tepkinly

Dersom du er allergisk overfor epkoritamab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege eller sykepleier før du får Tepkinly dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tepkinly, dersom du

- har eller har hatt problemer med nervesystemet – som for eksempel anfall
- har en infeksjon
- skal ta en vaksine eller vet at du kan komme til å trenge en i den nærmeste fremtiden

Snakk med lege eller sykepleier før du får Tepkinly hvis noe av det som er nevnt ovenfor, gjelder for deg (eller du er usikker).

Legen eller sykepleieren vil ta blodprøver før og under behandlingen med epkoritamab, for å sjekke antistoffnivået i blodet ditt. Det kan indikere om du har risiko for å få en infeksjon og om du trenger egen behandling mot det.

Kontakt lege umiddelbart dersom du under eller etter behandling med Tepkinly får symptomer på noen av bivirkningene som er oppført nedenfor. Du kan ha behov for ytterligere medisinsk behandling.

- **Cytokinfrigjøringsyndrom** – en livstruende tilstand som forårsaker feber, oppkast, pustevansker/kortpustethet, frysninger, rask puls, hodepine og svimmelhet eller ørhet, forbundet med legemidler som stimulerer T-celler.
 - Før hver injeksjon under huden kan du få legemidler som hjelper til med å redusere mulige virkninger forbundet med cytokinfrigjøringsyndrom.
- **Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)** – en sjelden tilstand der immunsystemet produserer for mange av ellers normale infeksjonsbekjempende celler kalt histiocyter og lymfocytter. Det kan føre til forstørret lever og/eller milt, hjerteproblemer og nyreabnormiteter. Symptomer kan være feber, hudutslett, hovne lymfekjertler, pusteproblemer og lett å få blåmerker. Fortell legen din umiddelbart hvis du opplever disse symptomene samtidig.
- **ICANS (immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom)**
 - Symptomer kan omfatte problemer med språkbruk (inkludert tale, forståelse, skrivning og lesing), døsighet, forvirring/desorientering, muskelsvakhet, anfall, hevelse i en del av hjernen og hukommelsestap.
- **Infeksjoner** – du kan få symptomer på infeksjon, som for eksempel feber på 38 °C eller høyere, frysninger, hoste eller smerter ved vannlating, og disse kan variere avhengig av hvor på kroppen infeksjonen er.
- **Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)** – Symptomer på denne alvorlige og potensielt dødelige hjernesykdommen kan inkludere tåkesyn, tap av syn eller dobbeltsyn, vanskeligheter med å snakke, svakhet eller klossethet av en arm eller et ben, en endring i måten du går på eller problemer med balansen, personlighetsforandringer, endringer i tankemønster, hukommelse og orientering som fører til forvirring. Disse symptomene kan starte flere måneder etter at behandlingen er avsluttet, og de utvikler seg vanligvis sakte og gradvis over uker eller måneder. Det er viktig at dine pårørende eller omsorgspersoner også er klar over disse symptomene, siden de kan legge merke til symptomer som du ikke er klar over.
- **Tumorlysesyndrom** – enkelte personer kan få uvanlige nivåer av visse salter i blodet – forårsaket av den raske nedbrytningen av kreftceller under behandling. Dette kalles tumorlysesyndrom (TLS).
 - Legen eller sykepleieren vil ta blodprøver for å sjekke om du har denne tilstanden. Før hver injeksjon under huden skal du få rikelig med væske og eventuelt andre legemidler som kan bidra til å redusere høye nivåer av urinsyre og mulige effekter av tumorlysesyndrom.
- **Tumoroppblussing** – mens kreften din bekjempes, kan den reagere og se ut til å forverres – dette kalles «tumor flare-reaksjon».

Barn og ungdom

Tepkinly anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år, da det ikke finnes informasjon om bruk i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Tepkinly

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og plantebaserte legemidler.

Graviditet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Ikke bruk Tepkinly under graviditet, da det kan påvirke det ufødte barnet, eller dersom du er i fertil alder og ikke bruker prevensjon. Legen kan be deg ta en graviditetstest før behandlingen starter.

Prevensjon

Hvis du er en kvinne og som kan få barn, må du bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet mens du bruker Tepkinly og i minst 4 måneder etter at du har fått den siste dosen med Tepkinly. Hvis du blir gravid i denne perioden må du straks ta kontakt med legen din.

Snakk med lege eller sykepleier om egnede prevensjonsmetoder.

Amming

Du skal ikke amme under behandling med Tepkinly og i minst 4 måneder etter den siste dosen. Det er ukjent om Tepkinly går over i morsmelk, og om barnet kan bli påvirket.

Fertilitet

Effekten av Tepkinly på mannlig og kvinnelig fertilitet er ukjent.

Kjøring og bruk av maskiner

På grunn av mulige symptomer på ICANS skal du være forsiktig hvis du kjører bil, sykler eller bruker tunge eller potensielt farlige maskiner. Hvis du har slike symptomer, skal du unngå slike aktiviteter og kontakte lege, sykepleier eller apotek. Se avsnitt 4 for mer informasjon om bivirkninger.

Tepkinly inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

Tepkinly inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 28,8 mg sorbitol i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 27,33 mg/ml.

Tepkinly inneholder polysorbat

Dette legemidlet inneholder 0,42 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,4 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen dersom du har noen kjente allergier.

3. Hvordan Tepkinly blir gitt

En lege med erfaring i å behandle kreft vil ha ansvaret for behandlingen. Følg behandlingsplanen som legen har forklart deg.

Tepkinly vil bli gitt som en injeksjon under huden av lege eller sykepleier.

Tepkinly vil bli gitt i sykluser på 28 dager etter en doseringsplan som legen gir deg.

Du vil få Tepkinly alene etter følgende plan

Syklus	Doseringsplan for Tepkinly
Syklus 1 til 3	Hver uke
Syklus 4 til 9	Hver andre uke
Syklus 10 og senere	Hver fjerde uke

Du vil få Tepkinly sammen med lenalidomid og rituksimab etter følgende plan

Syklus	Doseringsplan for Tepkinly
Syklus 1 til 3	Hver uke
Syklus 4 til 12	Hver fjerde uke

Du vil få lenalidomid daglig (på dag 1–21) under behandlingen din (syklus 1 til 12).

Du vil få rituksimab hver uke under syklus 1 og hver fjerde uke under syklus 2 til 5.

Du kan få andre legemidler før du får Tepkinly. Dette er for å forebygge reaksjoner, som for eksempel cytokinfrigjøringsyndrom og feber i syklus 1 (og muligens i senere sykluser).

Slike legemidler kan være

- Kortikosteroider – som for eksempel deksametason, prednisolon eller tilsvarende
- Et antihistamin – som for eksempel difenhydramin
- Paracetamol

I løpet av den første måneden (syklus 1) når du får Tepkinly:

- Er det viktig at du er godt hydrert. Av den grunn kan legen din fortelle deg at du skal drikke rikelig med vann dagen før og dagen etter at du får Tepkinly. Den dagen du får Tepkinly, kan legen din gi deg væske gjennom en nål plassert i venen (intravenøst).
- Hvis du tar legemidler mot høyt blodtrykk, kan legen din be deg om å slutte å ta det i kort periode mens du er på Tepkinly.

Dersom du har diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)

Du vil få den første fulle dosen (48 mg) med Tepkinly i syklus 1 på dag 15.

Dersom du har follikulært lymfom (FL)

Du vil få den første fulle dosen (48 mg) med Tepkinly i syklus 1 på dag 22.

Legen vil overvåke hvordan behandlingen virker. Du vil få Tepkinly alene så lenge legen mener at du har nytte av behandlingen.

Du vil få Tepkinly sammen med lenalidomid og rituksimab. Tepkinly vil bli gitt i 12 sykluser.

Legen kan utsette eller avbryte behandlingen med Tepkinly helt dersom du får visse bivirkninger.

Dersom du har glemt å ta Tepkinly

Dersom du glemmer eller går glipp av en legetime, må du avtale en ny så raskt som mulig. Det er svært viktig at du ikke går glipp av en dose for at behandlingen skal ha full effekt.

Dersom du avbryter behandling med Tepkinly

Ikke avslutt behandlingen med Tepkinly med mindre du har diskutert dette med legen din. Grunnen er at tilstanden din kan forverres hvis behandlingen avsluttes.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt lege umiddelbart dersom du merker noen symptomer på de alvorlige bivirkningene som er beskrevet nedenfor. Du vil kanskje bare få ett eller noen få av disse symptomene.

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) (svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

Symptomer kan inkludere

- feber
- oppkast
- svimmelhet eller ørhet
- frysninger
- rask puls
- pustevansker/kortpustethet
- hodepine

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) (vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- effekter på nervesystemet, med symptomer som kan opptre dager eller uker etter at du får injeksjonen, kan være vanskelige å merke i starten. Noen av disse symptomene kan være tegn på en alvorlig immunreaksjon som kalles «immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom» (ICANS). Symptomer kan inkludere
 - vansker med å snakke eller skrive
 - døsighet
 - forvirring/desorientering
 - muskelsvakhet
 - anfall
 - hukommelsestap

Tumorlysesyndrom (TLS) (vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

Symptomer kan inkludere

- feber
- frysninger
- oppkast
- forvirring
- kortpustethet
- anfall
- uregelmessig puls
- mørk eller uklar urin
- uvanlig tretthet
- muskel- eller leddsmarter

Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) (Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- en tilstand der immunsystemet produserer for mange av ellers normale infeksjonsbekjempende celler kalt histiocyter og lymfocytter

Symptomer kan inkludere

- feber
- hudutslett
- hovne lymfekjertler
- pustevansker
- lett for å få blåmerker

Andre bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart hvis du opplever noen av bivirkningene som er oppført nedenfor eller hvis de forverres:

Tepkinly brukt alene for pasienter med DLBCL og FL:

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- virusinfeksjon
- pneumoni (lungebetennelse)
- infeksjoner i øvre luftveier (infeksjon i luftveiene)
- nedsatt appetitt
- smerter i skjelett, ledd, leddbånd og muskler
- smerter i mageregionen
- hodepine
- kvalme
- diaré
- utslett
- tretthet
- reaksjoner på injeksjonsstedet
- feber
- hevelse

Vises i blodprøver

- lavt nivå av en type hvite blodceller som bekjemper infeksjon (nøytropeni)
- lavt nivå av røde blodceller, noe som kan forårsake tretthet, blek hud og kortpustethet (anemi)
- lavt nivå av blodplater, noe som kan føre til blødninger og blåmerker (trombocytopeni)
- reduksjon av en type hvite blodceller kalt lymfocytter, som kan påvirke kroppens evne til å bekjempe infeksjoner (lymfopeni)
- lave nivåer av immunglobuliner, som kan føre til infeksjoner

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- feber på grunn av infeksjon når du har lavt nivå av hvite blodceller (febril nøytropeni)
- ømme, hovne lymfeknuter, brystmerter, hoste eller pustevansker, smerter på svulststedet (tumoroppblussing)
- soppinfeksjoner (forårsaket av en type organisme kalt sopp)
- hudinfeksjoner
- livstruende reaksjon kroppen har på en infeksjon (sepsis)
- rask nedbrytning av svultsceller som fører til kjemiske endringer i blodet og skade på organer, inkludert nyrer, hjerte og lever (tumorlysesyndrom)
- uregelmessig puls
- ekstra væske rundt lungene som kan føre til pustevansker (pleuraeffusjon)
- oppkast
- kløe (pruritus)

Vises i blodprøver

- lavt nivå av fosfater i blodet, kalium, magnesium eller natrium
- økte blodverdier av kreatinin, et nedbrytningsprodukt fra muskelvev
- økte blodverdier av leverprotein som kan være tegn på problemer med leveren

Tepkinly brukt sammen med lenalidomid og rituksimab for pasienter med FL:

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- øvre luftveisinfeksjoner (infeksjon i luftveiene)
- Covid-19
- pneumoni (lungebetennelse)
- søvnvansker
- virkninger på nervesystemet ditt (nevrologiske endringer)
- hodepine
- diaré
- forstoppelse
- kvalme
- utslett
- tretthet
- reaksjoner på injeksjonsstedet
- feber

Vises i blodprøver

- lavt nivå av en type hvite blodceller som bekjemper infeksjon (nøytropeni)
- lavt nivå av røde blodceller, noe som kan forårsake tretthet, blek hud og kortpustethet (anemi)
- lavt nivå av blodplater, noe som kan føre til blødninger og blåmerker (trombocytopeni)
- reduksjon av en type hvite blodceller kalt lymfocytter, som kan påvirke kroppens evne til å bekjempe infeksjoner (lymfopeni)
- lavt nivå av kalium i blodet
- økte blodverdier av leverprotein som kan være tegn på problemer med leveren
- lavt nivå av immunglobuliner, som kan føre til infeksjoner

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- en virusinfeksjon som kan forårsake symptomer som feber, smerter, rødhet og/eller pustevansker (cytomegalovirus-infeksjon)
- virusinfeksjon i munnen eller kjønnsorganene (herpesvirusinfeksjon)
- feber på grunn av infeksjon når du har lavt nivå av hvite blodceller (febril nøytropeni)
- soppinfeksjoner (forårsaket av en type organisme kalt sopp)
- en betennelse i slimhinnene, som er den fuktige hinnen i fordøyelses-, luftveis- og urogenitalsystemet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tepkinly

Tepkinly oppbevares av lege, sykepleier eller apotek på sykehuset eller klinikken. Korrekt oppbevaring av Tepkinly

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og kartongen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C – 8 °C).
- Skal ikke fryses.
- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

- Hvis den tilberedte oppløsningen ikke brukes umiddelbart, kan den oppbevares i opptil 24 timer ved 2 °C til 8 °C fra tidspunktet for tilberedningen.
- I løpet av disse 24 timene kan tilberedt oppløsning oppbevares i opptil 12 timer ved romtemperatur (20–25 °C) fra start av dosetilberedningen til den administreres.
- La oppløsningen nå romtemperatur før bruk.

Legen, sykepleieren eller apoteket skal kaste ubrukt legemiddel i overensstemmelse med lokale krav. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tepkinly

- Virkestoff er epkoritamab. Hvert 0,8 ml hetteglass inneholder 48 mg epkoritamab med en konsentrasjon på 60 mg/ml.
- Andre hjelpestoffer er natriumacetattrihydrat, eddiksyre, sorbitol (E420), polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Tepkinly inneholder natrium», «Tepkinly inneholder sorbitol» og «Tepkinly inneholder polysorbat»).

Hvordan Tepkinly ser ut og innholdet i pakningen

Tepkinly er en injeksjonsvæske, oppløsning. Den er en fargeløs til svakt gul oppløsning som leveres i et hetteglass av glass.

Hver kartong inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АБВИ ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

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

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Sist godkjente pakningsvedlegg og pasientkort for dette legemidlet er tilgjengelig ved å skanne QR-koden inkludert i dette pakningsvedlegget og på kartongen med en smarttelefon/enhet. Den samme informasjonen er også tilgjengelig på følgende nettside: www.tepkinly.eu.

QR-kode skal inkluderes

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen dersom du ønsker å lytte til pakningsvedlegget eller få et eksemplar av det i <blindeskrift>, <større skrift> eller <lydfil>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Epkoritamab tilberedes og administreres som en subkutan injeksjon.
Hvert hetteglass med epkoritamab er kun til engangsbruk.

Hvert hetteglass har en overfylling for å sikre opptrekk av angitt mengde.

Epkoritamab skal fortynnes og administreres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk - **ingen fortynning nødvendig**.

Tepkinly 48 mg hetteglass leveres som bruksklar oppløsning som ikke trenger fortynning før administrering. Filtrering av oppløsningen er ikke nødvendig.

Epkoritamab skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Injeksjonsvæsken skal være en fargeløs til svakt gul oppløsning. Skal ikke brukes dersom oppløsningen er misfarget eller uklar eller inneholder fremmedpartikler.

1)	Tilbered hetteglass med Tepkinly - Ta ut ett hetteglass med 48 mg Tepkinly med oransje lokk fra kjøleskapet. - La hetteglasset nå romtemperatur, i høyst 1 time. - Virvle forsiktig hetteglasset med Tepkinly. Hetteglasset skal IKKE spinnes eller ristes kraftig.
2)	Trekke opp dosen Trekke opp 0,8 ml med Tepkinly i en sprøyte.
3)	Merke sprøyten Merk sprøyten med produktnavn, dosestyrke (48 mg), dato og klokkeslett.
4)	Destruer hetteglasset og ikke anvendt Tepkinly i overensstemmelse med lokale krav.

Oppbevaring av tilberedt Tepkinly

- Bruk oppløsningen med Tepkinly umiddelbart eller oppbevar den i kjøleskap beskyttet mot lys i opptil 24 timer ved 2 °C til 8 °C fra tidspunktet for tilberedningen.
- I løpet av disse 24 timene, kan oppløsningen med Tepkinly oppbevares i opptil 12 timer ved romtemperatur mellom starten av dosetilberedningen og administreringen.
- Begrens eksponering for dagslys.
- La oppløsningen med Tepkinly nå romtemperatur før administrering.
- Destruer ikke anvendt oppløsning med Tepkinly etter den tillatte oppbevaringstiden.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Vedlegg IV

Konklusjoner vedrørende anmodning om markedsføringsbeskyttelse i ett år fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Markedsføringsbeskyttelse i ett år**

CHMP vurderte data innsendt av innehaveren av markedsføringstillatelsen, tatt i betraktning bestemmelsene i artikkel 14(11) i forordning (EF) nr. 726/2004, og er av den oppfatning at den nye terapeutiske indikasjonen gir en vesentlig klinisk fordel sammenlignet med eksisterende indikasjoner. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).