

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tepkinly 4 mg/0,8 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de 0,8 ml conține 4 mg de epcoritamab la o concentrație de 5 mg/ml.

Fiecare flacon conține o supraumplere care permite extragerea cantității menționate pe etichetă.

Epcoritamab este un anticorp umanizat bispecific G1 (IgG1) tip imunoglobulină, care acționează împotriva antigenelor CD3 și CD20, produs în celule ovariene de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de Tepkinly conține 21,9 mg de sorbitol și 0,42 mg de polisorbitat 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție incoloră până la gălbuie, pH 5,5 și osmolalitate de aproximativ 211 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tepkinly este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

Tepkinly este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (FL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tepkinly trebuie administrat numai sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății specializat în utilizarea terapiilor oncologice. Trebuie să fie disponibilă cel puțin 1 doză de tocilizumab pentru administrare în caz de CRS înainte de administrarea epcoritamab în Ciclul 1. Trebuie să fie disponibil accesul la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea dozei anterioare de tocilizumab.

Doze

Premedicația și schema de administrare recomandate

Tepkinly trebuie administrat conform următoarei scheme de administrare progresivă descrisă în tabelul 1, în cicluri de 28 de zile, pentru pacienții cu limfom difuz cu celulă mare B, și în tabelul 2

pentru pacienții cu limfom folicular.

Tabelul 1 Schema de administrare progresivă cu 2 trepte a Tepkinly pentru pacienții cu limfom difuz cu celulă mare B

Schema de administrare	Ciclu de tratament	Zile	Doză de epcoritamab (mg) ^a
Săptămânal	Ciclul 1	1	0,16 mg (doza progresivă 1)
		8	0,8 mg (doza progresivă 2)
		15	48 mg (prima doză de menținere)
		22	48 mg
Săptămânal	Ciclurile 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
La interval de două săptămâni	Ciclurile 4-9	1, 15	48 mg
La interval de patru săptămâni	Ciclul 10 și ciclurile ulterioare	1	48 mg
^a 0,16 mg este doza de inițiere, 0,8 mg este doza intermediară și 48 mg este doza de menținere.			

Tabelul 2 Schema de administrare progresivă cu 3 trepte a Tepkinly pentru pacienții cu limfom folicular

Schema de administrare	Ciclu de tratament	Zile	Doză de epcoritamab (mg) ^a
Săptămânal	Ciclul 1	1	0,16 mg (doza progresivă 1)
		8	0,8 mg (doza progresivă 2)
		15	3 mg (doza progresivă 3)
		22	48 mg (prima doză de menținere)
Săptămânal	Ciclurile 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
La interval de două săptămâni	Ciclurile 4-9	1, 15	48 mg
La interval de patru săptămâni	Ciclul 10 și ciclurile ulterioare	1	48 mg
^a 0,16 mg este doza de inițiere, 0,8 mg este doza intermediară, 3 mg este a doua doză intermediară și 48 mg este doza de menținere.			

Tepkinly trebuie administrat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Detaliile privind premedicația recomandată pentru sindromul de eliberare de citokine (CRS) sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3 Premedicația pentru epcoritamab

Ciclu	Pacient care necesită premedicație	Premedicație	Administrare
Ciclul 1	Toți pacienții	Dexametazonă ^b (15 mg oral sau intravenos) sau Prednisolon (100 mg oral sau intravenos) sau echivalent	- Cu 30-120 de minute înaintea fiecărei administrări săptămânale de epcoritamab - Și timp de trei zile consecutive după fiecare administrare săptămânală de epcoritamab în Ciclul 1

Ciclu	Pacient care necesită premedicație	Premedicație	Administrare
		- Difenhidramină (50 mg oral sau intravenos) sau echivalent - Paracetamol (650-1 000 mg oral)	Cu 30-120 de minute înaintea fiecărei administrări săptămânale de epcoritamab
Ciclul 2 și ciclurile ulterioare	Pacienții care au avut CRS de gradul 2 sau 3 ^a la doza anterioară	Dexametazonă ^b (15 mg oral sau intravenos) sau Prednisolon (100 mg oral sau intravenos) sau echivalent	- Cu 30-120 de minute înaintea următoarei administrări de epcoritamab după un eveniment CRS de gradul 2 sau 3^a - Și timp de trei zile consecutive după următoarea administrare de epcoritamab până când epcoritamab este administrat fără apariția ulterioară a unui eveniment CRS de orice grad
^a Pacienților li se va întrerupe definitiv tratamentul cu epcoritamab după un eveniment CRS de gradul 4. ^b Dexametazona este corticosteroidul preferat pentru profilaxia CRS pe baza studiului de optimizare GCT3013-01.			

Se recomandă în mod deosebit profilaxia împotriva pneumoniei cauzate de *Pneumocystis jirovecii* (PCP) și a infecțiilor cu virusuri herpetice, în special în timpul utilizării concomitente a steroizilor.

Tepkinly trebuie administrat pacienților hidratați în mod adecvat.

Se recomandă ferm ca toți pacienții să respecte următoarele recomandări privind hidratarea în timpul Ciclului 1, cu excepția cazului în care este contraindicat din punct de vedere medical:

- 2-3 l aport de lichide în timpul celor 24 de ore anterioare fiecărei administrări de epcoritamab
- Întrerupeți medicamentele antihipertensive timp de 24 de ore înainte de fiecare administrare de epcoritamab
- Administrați 500 ml lichide izotonice intravenos (i.v.) în ziua administrării de epcoritamab, înainte de administrarea dozei; ȘI
- 2-3 l aport de lichide în timpul celor 24 de ore de după fiecare administrare de epcoritamab.

Pentru pacienții care prezintă un risc crescut de sindrom clinic de liză tumorală (CTLS), se recomandă hidratarea și tratamentul profilactic cu un agent de reducere a acidului uric.

Pacienții trebuie monitorizați pentru a detecta semnele și simptomele de CRS și/sau sindrom de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (ICANS) și abordați terapeutic conform ghidurilor de practică clinică actuale după administrarea de epcoritamab. Pacienții trebuie consiliați privind semnele și simptomele asociate cu CRS și ICANS și privind necesitatea de a solicita imediat asistență medicală în cazul în care semnele și simptomele apar în orice moment (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu DLBCL trebuie să fie spitalizați timp de 24 de ore după administrarea dozei de 48 mg din Ciclul 1 Ziua 15 pentru a monitoriza semnele și simptomele de CRS și/sau ICANS.

Modificările dozei și abordarea terapeutică a reacțiilor adverse

Sindromul de eliberare de citokine (CRS)

Pacienții tratați cu epcoritamab pot dezvolta CRS.

Evalueați pacientul pentru detectarea altor cauze ale febrei, hipoxiei și hipotensiunii arteriale și administrați tratamentul corespunzător. Dacă suspectați un eveniment de CRS, gestionați-l conform recomandărilor din tabelul 4. Pacienții care prezintă un eveniment de CRS trebuie monitorizați frecvent în timpul următoarei administrări programate de epcoritamab.

Tabelul 4 Recomandări privind evaluarea gradului și abordarea terapeutică a CRS

Grad^a	Terapie recomandată	Modificarea dozei de epcoritamab
Gradul 1 • Febră (temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$)	Oferiți îngrijire de susținere, cum ar fi antipireticele și hidratarea intravenoasă Dexametazona ^b poate fi inițiată În cazul vârstei înaintate, al încărcăturii tumorale mari, al celulelor tumorale circulante, al febrei refractare la antipiretice • Trebuie luată în considerare terapia anti-citokine, tocilizumab^d Pentru CRS cu ICANS concomitent, consultați tabelul 5	Întrerupeți tratamentul cu epcoritamab până la remiterea evenimentului de CRS
Gradul 2 • Febră (temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$) și • Hipotensiune arterială care nu necesită vasopresoare și/sau • Hipoxie care necesită oxigen cu debit scăzut^e, administrat prin canulă nazală sau oxigen prin suflare	Oferiți îngrijire de susținere, cum ar fi antipireticele și hidratarea intravenoasă Dexametazona ^b trebuie luată în considerare Terapia anti-citokine, tocilizumab ^d , este recomandată În cazul în care CRS este refractar la dexametazonă și tocilizumab: • trebuie să se administreze imunosupresoare alternative^g și metilprednisolon 1 000 mg/zi intravenos până la îmbunătățirea clinică Pentru CRS cu ICANS concomitent, consultați tabelul 5	Întrerupeți tratamentul cu epcoritamab până la remiterea evenimentului de CRS

Grad ^a	Terapie recomandată	Modificarea dozei de epcoritamab
Gradul 3 • Febră (temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$) și • Hipotensiune arterială care necesită un vasopresor, cu sau fără vasopresină și/sau • Hipoxie care necesită oxigen ^f cu debit înalt, administrat prin canulă nazală, mască facială, mască fără aerisire sau mască Venturi	Oferiți îngrijire de susținere, cum ar fi antipireticele și hidratarea intravenoasă Dexametazona ^c trebuie administrată Terapia anti-citokine, tocilizumab ^d , este recomandată În cazul în care CRS este refractar la dexametazonă și tocilizumab: trebuie să se administreze imunosupresoare alternative^g și metilprednisolon 1 000 mg/zi intravenos până la îmbunătățirea clinică Pentru CRS cu ICANS concomitent, consultați tabelul 5	Întrerupeți tratamentul cu epcoritamab până la remiterea evenimentului de CRS În cazul apariției CRS de gradul 3 care durează mai mult de 72 de ore, epcoritamab trebuie întrerupt Dacă apar mai mult de 2 evenimente separate de CRS de gradul 3, chiar dacă fiecare eveniment s-a remis la gradul 2 în decurs de 72 de ore, epcoritamab trebuie întrerupt
Gradul 4 • Febră (temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$) și • Hipotensiune arterială care necesită ≥ 2 vasopresoare (exceptând vasopresina) și/sau • Hipoxie care necesită ventilație cu presiune pozitivă (de ex., CPAP, BiPAP, intubare și ventilație mecanică)	Oferiți îngrijire de susținere, cum ar fi antipireticele și hidratarea intravenoasă Dexametazona ^c trebuie administrată Terapia anti-citokine, tocilizumab ^d , este recomandată În cazul în care CRS este refractar la dexametazonă și tocilizumab: trebuie să se administreze imunosupresoare alternative^g și metilprednisolon 1 000 mg/zi intravenos până la îmbunătățirea clinică Pentru CRS cu ICANS concomitent, consultați tabelul 5	Întrerupeți permanent tratamentul cu epcoritamab

^aGrad CRS stabilit conform criteriilor de consens ASTCT

^bDexametazona trebuie administrată la o doză de 10-20 mg pe zi (sau echivalentă)

^cDexametazona trebuie administrată intravenos, la fiecare 6 ore, la o doză de 10-20 mg

^dTocilizumab 8 mg/kg, intravenos, pe un interval de 1 oră (nu se va depăși cantitatea de 800 mg per doză). Repetați administrarea de tocilizumab după minimum 8 ore, conform necesităților. Se vor administra maximum 2 doze într-o perioadă de 24 de ore

^eOxigenul cu debit scăzut este definit ca oxigen administrat la un debit < 6 l/minut

^fOxigenul cu debit înalt este definit ca oxigen administrat la un debit ≥ 6 l/minut

^gRiegler L și colab. (2019)

Sindrom de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (ICANS)

Pacienții trebuie monitorizați pentru a detecta semnele și simptomele de ICANS. Trebuie excluse alte cauze ale simptomelor neurologice. Dacă suspecți un eveniment ICANS, gestionați conform recomandărilor din tabelul 5.

Tabelul 5 Recomandări privind evaluarea gradului și abordarea terapeutică a ICANS

Grad^a	Terapie recomandată	Modificarea dozei de epcoritamab
Gradul 1^b Scor ICE ^c 7-9 ^b sau nivel scăzut de conștiență ^b : se trezește spontan	Tratament cu dexametazonă ^d Luați în considerare medicamente non-sedative anticonvulsivante (de ex., levetiracetam) până la remiterea ICANS Fără CRS concomitent: - Nu se recomandă terapia anti-citokine Pentru ICANS cu CRS concomitent: - Tratament cu dexametazonă^d - Alegeți imunosupresoare alternative^e la tocilizumab, dacă este posibil	Întrerupeți tratamentul cu epcoritamab până la remiterea evenimentului
Gradul 2^b Scor ICE ^c 3-6 sau nivel scăzut de conștiență ^b : se trezește la sunetul vocii	Tratament cu dexametazonă ^f Luați în considerare medicamente non-sedative anticonvulsivante (de ex., levetiracetam) până la remiterea ICANS Fără CRS concomitent: - Nu se recomandă terapia anti-citokine Pentru ICANS cu CRS concomitent: - Tratament cu dexametazonă^d - Alegeți imunosupresoare alternative^e la tocilizumab, dacă este posibil	Întrerupeți tratamentul cu epcoritamab până la remiterea evenimentului
Gradul 3^b Scor ICE ^c 0-2 sau nivel scăzut de conștiență ^b : se trezește numai la stimuli tactili, sau crize convulsive ^b , fie: - orice criză convulsivă clinică, focală sau generalizată, care dispare rapid, sau - crize non-convulsive care apar pe electroencefalogramă (EEG) și se remit în urma intervenției sau	Tratament cu dexametazonă ^g - Dacă nu răspunde la tratament, inițiați tratamentul cu metilprednisolon 1 000 mg/zi Luați în considerare medicamente non-sedative anticonvulsivante (de ex., levetiracetam) până la remiterea ICANS Fără CRS concomitent: - Nu se recomandă terapia anti-citokine Pentru ICANS cu CRS concomitent: - Tratament cu dexametazonă - Dacă nu răspunde la tratament, inițiați tratamentul cu metilprednisolon 1 000 mg/zi	Întrerupeți permanent tratamentul cu epcoritamab

Grad ^a	Terapie recomandată	Modificarea dozei de epcoritamab
presiune intracraniană ridicată: edem focal/local ^b , confirmat neuroimagistic ^c	Alegeți imunosupresoare alternative^c la tocilizumab, dacă este posibil	
Gradul 4^b Scor ICE^{c, b} 0 sau nivel scăzut de conștiență^b fie: - pacientul nu poate fi trezit sau necesită stimuli tactili puternici sau repetitivi pentru a se trezi, fie - stupoare, comă sau crize convulsive^b, fie: - crize convulsive prelungite care pun în pericol viața (> 5 minute), fie - crize convulsive clinice sau electrice repetitive, fără revenire la nivelul normal între acestea, sau constatări motorii^b: - slăbiciune motorie profundă focală, cum ar fi hemipareza sau parapareza, sau presiune intracraniană ridicată/edem cerebral^b, cu semne/simptome cum ar fi: - edem cerebral difuz confirmat neuroimagistic sau - postură de decerebrare sau decorticare, sau - paralizia nervului cranian VI sau - papiloedem sau - triada Cushing	Tratament cu dexametazonă^g - Dacă nu răspunde la tratament, inițiați tratamentul cu metilprednisolon 1 000 mg/zi Luați în considerare medicamente non-sedative anticonvulsivante (de ex., levetiracetam) până la remiterea ICANS Fără CRS concomitent: - Nu se recomandă terapia anti-citokine Pentru ICANS cu CRS concomitent: - Tratament cu dexametazonă - Dacă nu răspunde la tratament, inițiați tratamentul cu metilprednisolon 1 000 mg/zi - Alegeți imunosupresoare alternative^c la tocilizumab, dacă este posibil	Întrerupeți permanent tratamentul cu epcoritamab

^aGrad ICANS stabilit conform criteriilor de consens ASTCT pentru ICANS

^bGradul ICANS este determinat de cel mai sever eveniment (scor ICE, nivel de conștiență, crize convulsive, constatări motorii, PIC ridicată/edem cerebral) care nu poate fi atribuit niciunei alte cauze

^cDacă pacientul poate fi trezit și puteți efectua evaluarea encefalopatiei asociate cu celulele efectoare imune (ICE), evaluați: orientarea (orientarea după an, lună, oraș, spital = 4 puncte), denumirea (numirea a 3 obiecte, de ex., indicați un ceas, stilou, buton = 3 puncte); urmarea comenzilor (de ex., „arată-mi 2 degete” sau „închide ochii și scoate limba” = 1 punct); scrierea (capacitatea de a scrie o propoziție standard = 1 punct) și atenția

Grad ^a	Terapie recomandată	Modificarea dozei de epcoritamab
(numărătoare inversă din zece în zece începând de la 100 = 1 punct). Dacă pacientul nu poate fi trezit și nu se poate efectua evaluarea ICE (ICANS grad 4) = 0 puncte. ^d Dexametazona trebuie administrată intravenos, la fiecare 12 ore, la o doză de 10 mg ^e Riegler L și colab. (2019) ^f Dexametazona administrată intravenos, la fiecare 12 ore, la o doză de 10-20 mg ^g Dexametazona administrată intravenos, la fiecare 6 ore, la o doză de 10-20 mg		

Tabelul 6 Modificările dozei recomandate pentru alte reacții adverse

Reacție adversă ¹	Severitate ¹	Acțiune
Infecții (vezi pct. 4.4)	Gradele 1-4	• Întrerupeți epcoritamab la pacienții cu infecție activă, până la remiterea infecției • Pentru gradul 4, luați în considerare întreruperea permanentă a epcoritamab
Neutropenie sau neutropenie febrilă (vezi pct. 4.8)	Numărul absolut de neutrofile mai mic de $0,5 \times 10^9/l$	• Întrerupeți epcoritamab până când numărul absolut de neutrofile este $0,5 \times 10^9/l$ sau mai mare
Trombocitopenie (vezi pct. 4.8)	Numărul de trombocite mai mic de $50 \times 10^9/l$	• Întrerupeți epcoritamab până când numărul de trombocite este $50 \times 10^9/l$ sau mai mare
Alte reacții adverse (vezi pct. 4.8)	Grad 3 sau mai mare	• Întrerupeți epcoritamab până când toxicitatea se remite la gradul 1 sau la nivelul de referință
¹ Bazat pe Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE), versiunea 5.0.		

Doză omisă sau amânată

Limfom difuz cu celulă mare B

Este necesar un al doilea ciclu inițial (identic cu Ciclul 1, cu profilaxie standard pentru CRS):

- Dacă au trecut mai mult de 8 zile între doza de inițiere (0,16 mg) și doza intermediară (0,8 mg), sau
- Dacă au trecut mai mult de 14 zile între doza intermediară (0,8 mg) și prima doză de menținere (48 mg), sau
- Dacă au trecut mai mult de 6 săptămâni între două doze de menținere (48 mg)

După cel de-al doilea ciclu inițial, pacientul trebuie să reia tratamentul în Ziua 1 a următorului ciclu de tratament planificat (după ciclul în care doza a fost amânată).

Limfom folicular

Este necesar un al doilea ciclu inițial (identic cu Ciclul 1, cu profilaxie standard pentru CRS):

- Dacă au trecut mai mult de 8 zile între doza de inițiere (0,16 mg) și doza intermediară (0,8 mg), sau
- Dacă au trecut mai mult de 8 zile între doza intermediară (0,8 mg) și a doua doză intermediară (3 mg), sau
- Dacă au trecut mai mult de 14 zile între a doua doză intermediară (3 mg) și prima doză de menținere (48 mg), sau
- Dacă au trecut mai mult de 6 săptămâni între oricare două doze de menținere (48 mg)

După cel de-al doilea ciclu inițial, pacientul trebuie să reia tratamentul în Ziua 1 a următorului ciclu de tratament planificat (după ciclul în care doza a fost amânată).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Ajustările dozei nu sunt considerate necesare la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Epcoritamab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în fază terminală.

Nu se pot emite recomandări referitoare la dozare pentru pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în fază terminală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Ajustările dozei nu sunt considerate necesare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Epcoritamab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (definită ca bilirubină totală > 3 ori LSVN și orice AST) iar datele sunt limitate privind pacienții cu insuficiență hepatică moderată (definită ca bilirubină totală > 1,5-3 ori LSVN și orice AST). Nu se pot emite recomandări referitoare la dozare pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tepkinly la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Tepkinly se administrează subcutanat. Trebuie administrat numai prin injecție subcutanată, preferabil în partea inferioară a abdomenului sau în coapsă. Este recomandată schimbarea locului de injectare din partea stângă în partea dreaptă sau invers, în special în timpul programului de administrare săptămânală (adică ciclurile 1-3).

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Sindromul de eliberare de citokine (CRS)

CRS, care poate pune în pericol viața sau poate fi letal, a survenit la pacienții care au primit epcoritamab. Cele mai frecvente semne și simptome de CRS includ pirexie, hipotensiune și hipoxie. Alte semne și simptome ale CRS care au survenit la mai mult de doi pacienți includ frisoane, tahicardie, cefalee și dispnee.

Majoritatea evenimentelor CRS au survenit în Ciclul 1 și au fost asociate cu prima doză de menținere de epcoritamab. Administrați corticosteroizi profilactic pentru a reduce riscul de CRS (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie monitorizați pentru a detecta semnele și simptomele de CRS după administrarea epcoritamab.

La primele semne sau simptome de CRS, trebuie inițiat tratamentul suportiv cu tocilizumab și/sau corticosteroizi, după caz (vezi pct. 4.2, tabelul 4). Pacienții trebuie consiliați privind semnele și simptomele asociate cu CRS și trebuie instruiți privind necesitatea de a contacta medicul și de a solicita imediat asistență medicală în cazul în care semnele și simptomele apar în orice moment. Gestionarea CRS poate necesita fie amânarea temporară, fie întreruperea tratamentului cu epcoritamab, în funcție de severitatea CRS (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu DLBCL trebuie să fie spitalizați timp de 24 de ore după administrarea dozei de 48 mg din Ciclul 1 Ziua 15 pentru a monitoriza semnele și simptomele de CRS.

Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (ICANS)

Evenimente ICANS, inclusiv un eveniment letal, au survenit la pacienții care au primit epcoritamab. ICANS se poate manifesta prin afazie, nivel alterat de conștiență, afectarea abilităților cognitive, slăbiciune motorie, crize convulsive și edem cerebral.

Majoritatea cazurilor de ICANS au survenit în cadrul Ciclului 1 de tratament cu epcoritamab, însă unele au survenit cu întârziere.

Pacienții trebuie monitorizați pentru a detecta semnele și simptomele de ICANS după administrarea epcoritamab. La primele semne sau simptome de ICANS, trebuie inițiat tratamentul cu corticosteroizi și medicamente non-sedative anticonvulsivante, după caz (vezi pct. 4.2, tabelul 5). Pacienții trebuie consiliați în privința semnelor și simptomelor de ICANS și a faptului că apariția evenimentelor poate fi întârziată. Pacienții trebuie instruiți privind necesitatea de a contacta medicul și de a solicita imediat asistență medicală în cazul în care semnele și simptomele apar în orice moment. Tratamentul cu epcoritamab trebuie amânat sau întrerupt, conform recomandărilor (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu DLBCL trebuie să fie spitalizați timp de 24 de ore după administrarea dozei de 48 mg din Ciclul 1 Ziua 15 pentru a monitoriza semnele și simptomele de ICANS.

Infecții grave

Tratamentul cu epcoritamab poate duce la un risc crescut de apariție a infecțiilor. În cadrul studiilor clinice, s-au observat infecții grave sau letale la pacienții tratați cu epcoritamab (vezi pct. 4.8).

Trebuie evitată administrarea de epcoritamab la pacienții cu infecții sistemice active, semnificative clinic.

După caz, trebuie administrat tratament profilactic cu medicamente antimicrobiene înainte de tratamentul cu epcoritamab și în timpul acestuia (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie monitorizați pentru a se detecta semnele și simptomele de infecție înainte și după administrarea epcoritamab și trebuie administrat tratamentul corespunzător. În cazul neutropeniei febrile, pacienții trebuie evaluați pentru detectarea infecțiilor, iar acestea trebuie gestionate prin administrarea de antibiotice, lichide și alte măsuri de susținere, conform protocoalelor locale.

Sindromul de liză tumorală (TLS)

S-a raportat TLS la pacienții cărora li s-a administrat epcoritamab (vezi pct. 4.8). Pacienților cu risc crescut de TLS li se recomandă să primească hidratare și tratament profilactic cu un agent de reducere a acidului uric. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne sau simptome de TLS, în special pacienții cu încărcătură tumorală mare sau tumori cu proliferare rapidă și pacienții cu funcție renală redusă.

Pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește biochimia și anomaliile trebuie gestionate cu promptitudine.

Exacerbare tumorală

La pacienții tratați cu epcoritamab a fost raportată exacerbarea tumorală (vezi pct. 4.8). Manifestările pot include durere localizată și inflamație. În concordanță cu mecanismul de acțiune al epcoritamab, exacerbarea tumorală se datorează probabil influxului de celule T în zonele tumorale după administrarea epcoritamab.

Nu au fost identificați factori de risc specifici pentru exacerbarea tumorală; cu toate acestea, există un risc sporit de compromitere și morbiditate din cauza efectului de masă secundar exacerbării tumorale la pacienții cu tumori voluminoase situate în imediata apropiere a căilor respiratorii și/sau a unui organ vital. Pacienții tratați cu epcoritamab trebuie monitorizați și evaluați în vederea depistării exacerbării tumorale în zonele anatomice critice.

Boală CD20-negativă

Sunt disponibile date limitate privind pacienții cu DLBCL, CD20-negativ și pacienții cu FL, CD20-negativ, tratați cu epcoritamab și este posibil ca pacienții cu DLBCL, CD20-negativ și pacienții cu FL, CD20-negativ să aibă un beneficiu mai mic în comparație cu pacienții cu DLBCL, CD20-pozitiv și respectiv, pacienții cu FL, CD20-pozitiv. Trebuie luate în considerare potențialele riscuri și beneficii asociate cu tratamentul pacienților cu DLBCL și FL, CD20-negativ, cu epcoritamab.

Cardul pacientului

Medicul trebuie să informeze pacientul cu privire la riscul de CRS și ICANS și la orice semne și simptome de CRS și ICANS. Pacienții trebuie să fie instruiți să solicite asistență medicală imediată în cazul în care prezintă semne și simptome de CRS și/sau ICANS. Pacienții trebuie să primească un card de pacient și să fie instruiți să poarte cardul asupra lor în permanență. Acest card descrie simptomele de CRS și ICANS care, dacă sunt experimentate, trebuie să determine pacientul să solicite asistență medicală imediată.

Imunizarea

În timpul terapiei cu epcoritamab, nu trebuie administrate vaccinuri cu virusuri vii și/sau cu virusuri vii atenuate. Nu au fost efectuate studii pe pacienți care au primit vaccinuri cu virusuri vii.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține 21,9 mg sorbitol per flacon, care este echivalent cu 27,33 mg/ml.

Acest medicament conține 0,42 mg polisorbitat 80 per flacon, echivalent cu 0,4 mg/ml. Polisorbitat 80 poate cauza reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Creșterea temporară a anumitor citokine proinflamatorii în urma tratamentului cu epcoritamab poate suprima activitățile enzimei CYP450. La inițierea terapiei cu epcoritamab la pacienții tratați cu substraturi CYP450 cu indice terapeutic restrâns, trebuie luată în calcul monitorizarea terapeutică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu epcoritamab și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză. Verificați prezența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă înainte de a începe tratamentul cu epcoritamab.

Sarcina

Pe baza mecanismului de acțiune, epcoritamab poate afecta fătul, inclusiv prin limfocitopenia celulelor B și modificări ale răspunsurilor imune normale, dacă este administrat femeilor gravide. Datele provenite din utilizarea epcoritamab la femeile gravide sunt inexistente. Nu au fost efectuate studii privind efectul epcoritamab asupra funcției de reproducere la animale. Anticorpul IgG1, cum ar fi epcoritamab, pot traversa placenta, ducând la expunere fetală. Informați femeile gravide cu privire la riscul la care este expus fătul.

Epcoritamab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă epcoritamab se excretă în laptele uman și nu se cunosc efectele acestuia asupra secreției laptelui. Deoarece se cunoaște că anticorpii IgG sunt prezenți în lapte, expunerea sugarilor la epcoritamab poate surveni prin alăptare. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu epcoritamab și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind efectul epcoritamab asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Efectul epcoritamab asupra fertilității la femei și la bărbați este necunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Epcoritamab are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Din cauza riscului de ICANS, pacienții trebuie informați privind necesitatea de a proceda cu atenție atunci când conduc vehicule, merg pe bicicletă sau operează utilaje grele sau potențial periculoase și necesitatea de a evita aceste activități în cazul apariției simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța epcoritamab a fost evaluată într-un studiu nerandomizat cu un singur braț, GCT3013-01, pe 382 de pacienți cu limfom cu celulă mare B (N=167), limfom folicular (N=129) și limfom folicular (schemă de administrare progresivă cu 3 trepte, N=86) recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică, care a inclus toți pacienții înrolați la doza de 48 mg și care au primit cel puțin o doză de epcoritamab.

Durata mediană a expunerii la epcoritamab a fost de 4,9 luni (interval: <1-30 luni).

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) au fost CRS, reacții la locul de injectare, fatigabilitate, infecție virală, neutropenie, durere musculo-scheletală, pirexie și diaree.

La 50% dintre pacienți, au apărut reacții adverse grave. Cea mai frecventă reacție adversă gravă ($\geq 10\%$) a fost sindromul de eliberare de citokine (34%). Paisprezece pacienți (3,7%) au suferit o reacție adversă letală (pneumonie la 9 (2,4%) pacienți, infecție virală la 4 (1,0%) pacienți și ICANS la 1 (0,3%) pacient).

La 6,8% dintre pacienți, au apărut reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului. Întreruperea tratamentului cu epcoritamab din cauza pneumoniei a survenit la 14 pacienți (3,7%), din cauza infecției virale la 8 (2,1%) pacienți, din cauza fatigabilității la 2 pacienți (0,5%), iar întreruperea din cauza CRS, ICANS sau diareei a survenit la câte 1 pacient (0,3%).

La 42% dintre pacienți, dozele au fost amânate din cauza reacțiilor adverse. Reacțiile adverse care au dus la amânarea dozelor ($\geq 3\%$) au fost infecțiile virale (17%), CRS (11%), neutropenia (5,2%), pneumonia (4,7%), infecția tractului respirator superior (4,2%) și pirexia (3,7%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la epcoritamab constatate în cadrul studiilor clinice (tabelul 7) sunt listate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe MedDRA, pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) și foarte rare ($< 1/10\ 000$).

În fiecare grup de frecvențe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Tabelul 7 Reacții adverse raportate la pacienții cu LBCL sau FL recidivat sau refractar tratați cu epcoritamab în studiul GCT3013-01

Aparate, sisteme și organe / termen preferat sau reacție adversă	Toate gradele	Gradul 3–4
Infecții și infestări		
Infecție virală ^a	Foarte frecvente	Frecvente
Pneumonie ^b	Foarte frecvente	Frecvente
Infecții ale tractului respirator superior ^c	Foarte frecvente	Frecvente
Infecție fungică ^d	Frecvente	
Sepsis ^e	Frecvente	Frecvente
Celulită	Frecvente	Frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		
Exacerbare tumorală	Frecvente	
Tulburări hematologice și limfatice		
Neutropenie ^f	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Anemie ^g	Foarte frecvente	Frecvente
Trombocitopenie ^h	Foarte frecvente	Frecvente
Limfopenie ⁱ	Foarte frecvente	Frecvente
Neutropenie febrilă	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar		
Sindromul de eliberare de citokine ^j	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		
Apetit scăzut	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Hipopotasemie	Frecvente	Frecvente
Hipofosfatemie	Frecvente	Frecvente
Hipomagneziemie	Frecvente	Mai puțin frecvente
Sindromul de liză tumorală ^k	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos		
Cefalee	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune ^j	Frecvente	
Tulburări cardiace		
Aritmii cardiace ^l	Frecvente	Mai puțin frecvente

Aparate, sisteme și organe / termen preferat sau reacție adversă	Toate gradele	Gradul 3–4
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Efuziune pleurală	Frecvente	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale		
Diaree	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Durere abdominală ^m	Foarte frecvente	Frecvente
Greață	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Vărsătură	Frecvente	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Iritații cutanate ⁿ	Foarte frecvente	
Prurit	Frecvente	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Durere musculo-scheletală ^o	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Reacții la locul de injectare ^p	Foarte frecvente	
Fatigabilitate ^q	Foarte frecvente	Frecvente
Pirexie ^r	Foarte frecvente	Frecvente
Edem ^s	Foarte frecvente	Frecvente
Investigații		
Alanin aminotransferaza crescută	Frecvente	Frecvente
Aspartat aminotransferaza crescută	Frecvente	Frecvente
Creatinină serică crescută	Frecvente	
Sodiu seric scăzut ^t	Frecvente	Mai puțin frecvente
Fosfataza alcalină crescută	Frecvente	

Gradul reacțiilor adverse a fost determinat pe baza NCI CTCAE versiunea 5.0

^aInfecția virală include COVID-19, corioretinita cu citomegalovirus, colita cu citomegalovirus, infecția cu citomegalovirus, reactivarea infecției cu citomegalovirus, gastroenterita virală, herpes simplex, reactivarea herpes simplex, infecție cu virusul herpetic, herpes zoster, herpes oral, sindrom COVID-19 post-acute și infecție cu virusul varicelo-zosterian.

^bPneumonia include pneumonia COVID-19 și pneumonia

^cInfecțiile tractului respirator superior includ laringita, faringita, infecția cu virusul respirator sincițial, rinita, infecția cu rinovirus și infecția tractului respirator superior

^dInfecția fungică include infecția candida, candidoza esofagiană, candidoza orală și candidoza orofaringiană

^eSepsisul include bacteriemia, sepsisul și șocul septic

^fNeutropenia include neutropenia și reducerea numărului de neutrofile

^gAnemia include anemia și reducerea feritinei serice

^hTrombocitopenia include reducerea numărului de trombocite și trombocitopenia

ⁱLimfopenia include scăderea numărului de limfocite și limfopenie

^jEvenimente al căror grad este stabilit pe baza criteriilor de consens ale Societății Americane pentru Transplant și Terapie Celulară (American Society for Transplantation and Cellular Therapy – ASTCT)

^kGradul sindromului clinic de liză tumorală a fost stabilit pe baza metodei Cairo-Bishop

^lAritmiile cardiace includ bradicardia, bradicardia sinusală, tahicardia sinusală, tahicardia supraventriculară și tahicardia

^mDurerea abdominală include disconfortul abdominal, durerea abdominală, durerea abdominală inferioară, durerea abdominală superioară și sensibilitatea abdominală

ⁿIritația cutanată include iritația cutanată, eritemul, iritația maculară, iritația maculo-papulară, iritația papulară, iritația pruriginoasă, iritația pustulară și iritația veziculară

^oDurerea musculo-scheletală include durerea de spate, durerea osoasă, durerea în flanc, durerea musculo-scheletală toracică, durerea musculo-scheletală, mialgia, durerea de gât, durerea toracică non-cardiacă, durerea, durerea la nivelul extremităților și durerea vertebrală

^pReacțiile la locul de injectare includ echimoze la locul de injectare, eritem la locul de injectare, hipertrofie la locul de injectare, inflamare la locul de injectare, tumefiere la locul de injectare, nodul la locul de injectare, edem la locul de injectare, durere la locul de injectare, prurit la locul de injectare, iritație la locul de injectare, reacție la locul de injectare, umflare la locul de injectare și urticarie la locul de injectare.

^qFatigabilitatea include astenia, fatigabilitatea și letargia

^rPirexia include creșterea temperaturii corporale și pirexia

^sEdemul include edemul feței, edemul generalizat, edemul, edemul periferic, inflamația periferică, inflamația și inflamația feței

^tSodiul seric scăzut include sodiul seric scăzut și hiponatremia

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul de eliberare de citokine

Schemă de administrare progresivă cu 2 trepte (limfom difuz cu celulă mare B și limfom folicular)

În studiul GCT3013-01, CRS de orice grad a survenit la 58% (171/296) dintre pacienții cu limfom cu celulă mare B și limfom folicular tratați cu epcoritamab în schema de administrare progresivă cu 2 trepte. Incidența evenimentelor de gradul 1 a fost de 35%, a evenimentelor de gradul 2 a fost de 21% și a evenimentelor de gradul 3 a fost de 2,4%. CRS recurent a survenit la 21% dintre pacienți. CRS de orice grad a apărut la 9,8% dintre pacienți după doza de inițiere (Ciclul 1, Ziua 1), la 13% după doza intermediară (Ciclul 1, Ziua 8), la 51% după prima doză de menținere (Ciclul 1, Ziua 15), la 6,5% după a doua doză de menținere (Ciclul 1, Ziua 22) și la 3,7% după a treia doză de menținere (Ciclul 2, Ziua 1) sau ulterior. Timpul median de apariție a CRS în raport cu doza de epcoritamab administrată cel mai recent a fost de 2 zile (interval: 1-12 zile). Timpul median de apariție în raport cu prima doză de menținere a fost de 19,3 ore (interval: <0,1-7 zile). CRS s-a remis la 99% dintre pacienți, iar durata mediană a evenimentelor CRS a fost de 2 zile (interval: 1-54 zile).

Dintre cei 171 de pacienți care au avut CRS, cele mai frecvente semne și simptome au inclus pirexia (99%), hipotensiunea (32%) și hipoxia (16%). Printre celelalte semne și simptome ale CRS care au survenit la $\geq 3\%$ dintre pacienți s-au numărat frisoanele (11%), tahicardia (inclusiv tahicardia sinusală (11%)), cefaleea (8,2%), greața (4,7%) și vărsăturile (4,1%). Nivelul ridicat tranzitoriu al enzimelor hepatice (ALT sau AST $> 3 \times \text{LSVN}$) a survenit concomitent cu CRS la 4,1% dintre pacienții cu CRS. Vezi pct. 4.2 și 4.4 pentru recomandări de monitorizare și gestionare.

Schemă de administrare progresivă cu 3 trepte (limfom folicular)

În studiul GCT3013-01, CRS de orice grad a survenit la 49% (42/86) dintre pacienții tratați cu epcoritamab în schema recomandată de administrare progresivă cu 3 trepte în limfomul folicular. Incidența evenimentelor de gradul 1 a fost de 40%, a evenimentelor de gradul 2 a fost de 9%. Nu au fost raportate evenimente CRS de grad ≥ 3 . CRS recurent a survenit la 23% dintre pacienți. Majoritatea evenimentelor CRS au survenit în timpul ciclului 1, când 48% dintre pacienți au manifestat un eveniment. În ciclul 1, CRS a survenit la 12% dintre pacienți după doza de inițiere (Ciclul 1, Ziua 1), la 5,9% dintre pacienți după doza intermediară (Ciclul 1, Ziua 8), la 15% dintre pacienți după a doua doză intermediară (Ciclul 1, Ziua 15) și la 37% dintre pacienți după prima doză de menținere (Ciclul 1, Ziua 22). Timpul median de apariție a CRS în raport cu doza de epcoritamab administrată cel mai recent a fost de 59 ore (interval: 1-8 zile). Timpul median de apariție în raport cu

prima doză de menținere a fost de 61 ore (interval: 1-8 zile). CRS s-a remis la 100% dintre pacienți, iar durată mediană a evenimentelor CRS a fost de 2 zile (interval: 1-14 zile).

Reacții adverse grave atribuite CRS au apărut la 28% dintre pacienții cărora li s-a administrat epcoritamab. Amânarea dozei din cauza CRS a avut loc la 19% dintre pacienții cărora li s-a administrat epcoritamab.

Dintre cei 42 pacienți care au prezentat CRS la doza recomandată, cele mai frecvente ($\geq 10\%$) semne și simptome ale CRS au inclus pirexia (100%) și hipotensiunea arterială (14%). În plus față de utilizarea corticosteroizilor, tocilizumab a fost utilizat pentru a gestiona evenimentul CRS la 12% dintre pacienți.

Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune

În studiul GCT3013-01, ICANS a survenit la 4,7% (18/382) dintre pacienții tratați cu epcoritamab; 3,1% au suferit evenimente de gradul 1 și 1,3% au suferit evenimente de gradul 2. Un pacient (0,3%) a suferit un eveniment ICANS de gradul 5 (letal). Timpul median de apariție a primului eveniment ICANS de la începutul tratamentului cu epcoritamab (Ciclul 1, Ziua 1) a fost de 18 zile (interval: 8-141 zile). ICANS s-a remis la 94% (17/18) dintre pacienți, prin îngrijire de susținere. Timpul median de remitere a ICANS a fost de 2 zile (interval: 1-9 zile). La cei 18 pacienți cu ICANS, apariția ICANS a survenit înainte de CRS în cazul a 11% dintre pacienți, concomitent cu CRS la 44% dintre pacienți, după apariția CRS la 17% dintre pacienți și în absența CRS la 28% dintre pacienți.

Infecții grave

Limfom cu celulă mare B

În studiul GCT3013-01, infecții grave de orice grad au survenit la 25% (41/167) dintre pacienții cu limfom cu celulă mare B tratați cu epcoritamab. Cele mai frecvente infecții grave au inclus COVID-19 (6,6%), pneumonia COVID-19 (4,2%), pneumonia (3,6%), sepsis (2,4%), infecțiile tractului respirator superior (1,8%), bacteriemia (1,2%) și șocul septic (1,2%). Timpul median de apariție a primei infecții grave după începerea tratamentului cu epcoritamab (Ciclul 1, Ziua 1) a fost de 56 de zile (interval: 4-631 zile), cu o durată mediană de 15 zile (interval: 4-125 zile). La 7 pacienți (4,2%), au apărut infecții de gradul 5.

Limfom folicular

În studiul GCT3013-01, infecții grave de orice grad au survenit la 32% (68/215) dintre pacienții cu limfom folicular tratați cu epcoritamab. Cele mai frecvente infecții grave au inclus COVID-19 (8,8%), pneumonia COVID-19 (5,6%), pneumonia (3,7%), infecția tractului urinar (1,9%) și pneumonia cu *pneumocystis jirovecii* (1,4%). Timpul median de apariție a primei infecții grave după începerea tratamentului cu epcoritamab (Ciclul 1, Ziua 1) a fost de 81 zile (interval: 1-636 zile), cu o durată mediană de 18 zile (interval: 4-249 zile). Evenimentele de infecție de gradul 5 au survenit la 8 (3,7%) pacienți, dintre care 6 (2,8%) au fost atribuite COVID-19 sau pneumoniei COVID-19.

Neutropenia

În studiul GCT3013-01, neutropenia de orice grad a survenit la 28% (105/382) dintre pacienți, incluzând evenimente de gradul 3-4 (23%). Timpul median de apariție a primului eveniment de neutropenie/reducere a numărului de neutrofile a fost de 65 de zile (interval: 2-750 zile), cu o durată mediană de 15 zile (interval: 2-415 zile). Dintre cei 105 de pacienți care au suferit evenimente de neutropenie/reducere a numărului de neutrofile, 61% au primit G-CSF pentru tratarea evenimentelor.

Sindromul de liză tumorală

În studiul GCT3013-01, TLS a survenit la 1,0% (4/382) dintre pacienți. Timpul median până la debut a fost de 18 zile (interval: 8-33 zile) și durată mediană a fost de 3 zile (interval: 2-4 zile).

Exacerbarea tumorală

În studiul GCT3013-01, exacerbarea tumorală a apărut la 1,6% (6/382) dintre pacienți, toate evenimentele fiind de gradul 2. Timpul median până la debut a fost de 19,5 zile (interval 9-34 de zile), iar durata mediană a fost de 9 zile (interval 1-50 de zile).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, monitorizați pacientul pentru a detecta orice semne sau simptome de reacții adverse și administrați tratament de susținere adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01FX27

Mecanism de acțiune

Epcoritamab este un anticorp umanizat IgG1 bispecific care se leagă de un anumit epitop extracelular pentru CD20 de pe celulele B și pentru CD3 de pe celulele T. Activitatea epcoritamab depinde de cuplarea simultană a epcoritamab la celulele canceroase cu expresie CD20 și a celulelor T endogene cu expresie CD3, care induce activarea specifică a celulelor T și distrugerea celulelor cu expresie CD20 de către celulele T.

Regiunea Fc din epcoritamab este suprimată pentru a preveni mecanismele efectoare imune independente de țintă, cum ar fi citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC), citotoxicitatea celulară dependentă de complement (CDC) și fagocitoza celulară dependentă de anticorpi (ADCP).

Efecte farmacodinamice

Epcoritamab a indus reducerea rapidă și susținută a numărului de celule B circulante (reducere definită ca număr de celule B $CD19 \leq 10$ celule/ μ l) la subiecții care au celule B detectabile la inițierea tratamentului. 21% dintre subiecți (n=33) cu DLBCL și 50% dintre subiecți (n=56) cu FL aveau celule B circulante detectabile la inițierea tratamentului. Reducerea tranzitorie a celulelor T circulante a fost observată imediat după fiecare doză în Ciclul 1 și a fost urmată de expansiunea celulelor T în ciclurile ulterioare.

În studiul GCT3013-01, în urma administrării subcutanate de epcoritamab în schema recomandată de administrare progresivă cu 2 trepte la pacienții cu LBCL, au survenit creșteri modeste și tranzitorii ale nivelurilor circulante ale anumitor citokine (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 și IL-10), în principal după prima doză de menținere (48 mg), nivelurile maxime fiind atinse între 1 și 4 zile după administrarea dozei. Valorile citokinelor au revenit la nivelul de referință înaintea următoarei doze de menținere, cu toate acestea, creșteri ale citokinelor au putut fi observate și după Ciclul 1.

În studiul GCT3013-01, în urma administrării subcutanate de epcoritamab în schema recomandată de administrare progresivă cu 3 trepte la pacienții cu FL, nivelurile mediane de IL-6 asociate cu riscul de CRS au rămas constant scăzute după fiecare doză în Ciclul 1 și ulterior, în special după prima doză de menținere, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat doza progresivă cu 2 trepte.

Imunogenitatea

Anticorpul anti-medicament (AAM) au fost detectați frecvent. Incidența AAM cu schema de administrare progresivă cu 2 trepte (0,16/0,8/48 mg) la populația combinată cu DLBCL și FL a fost de 3,4% (3,4% pozitiv, 93,9% negativ și 2,7% nedeterminat, N=261 pacienți evaluabili) și 3,3% (3,3% pozitiv, 95% negativ și 1,7% nedeterminat, N=60 pacienți evaluabili), în studiile GCT3013-01 și, respectiv, GCT3013-04.

Incidența AAM apărută în urma tratamentului în cazul schemei de administrare progresivă cu 3 trepte (0,16/0,8/3/48 mg) în cohorta de optimizare cu FL a fost de 7% (7% pozitiv, 91,5% negativ și 1,4% nedeterminat, N=71 pacienți evaluabili) în studiul GCT3013-01. Un subiect este clasificat ca nedeterminat dacă pacientul este confirmat pozitiv pentru AAM la momentul inițial, dar nu există nicio înregistrare pozitivă confirmată în timpul tratamentului sau dacă titrul AAM confirmat pozitiv, înregistrat în timpul tratamentului, este egal sau mai mic decât valoarea inițială.

Nu au fost observate dovezi ale impactului AAM asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței, cu toate acestea, datele sunt încă limitate. Anticorpul neutralizant nu au fost evaluați.

Eficacitate și siguranță clinică

Limfom difuz cu celulă mare B

Studiul GCT3013-01 a fost un studiu în regim deschis, cu cohorte multiple, multicentric, cu un singur braț de tratament, care a evaluat epcoritamab ca monoterapie la pacienții cu limfom cu celule B mari (LBCL), inclusiv limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) recidivat sau refractar după două sau mai multe linii de terapie sistemică. Studiul a inclus o etapă de creștere a dozei și o etapă de expansiune. Etapa de expansiune a studiului a inclus o cohortă cu limfom non-Hodgkin agresiv (aNHL), o cohortă cu NHL indolent (iNHL) și o cohortă cu limfom cu celule de manta (MCL). Cohorta pivotală cu aNHL a constatat în pacienți cu LBCL (N = 157), inclusiv pacienți cu DLBCL (N = 139, 12 pacienți care aveau rearanjamente ale genelor MYC, BCL2 și/sau BCL6, respectiv DH/TH), cu limfom cu celule B de grad înalt (HGBCL) (N = 9), cu limfom folicular de gradul 3B (FL) (N = 5) și pacienți cu limfom mediastinal primar cu celule B (PMBCL) (N = 4). În cohorta DLBCL, 29% (40/139) dintre pacienți au avut DLBCL transformat care provenea dintr-un limfom indolent. Pacienții incluși în studiu trebuiau să aibă un neoplasm cu celule B mature CD20+ documentat, în conformitate cu clasificarea OMS 2016 sau cu clasificarea OMS 2008, pe baza raportului patologic reprezentativ, să fi înregistrat eșecul transplantului autolog de celule stem hematopoietice (HSCT) sau să fi fost ineligibili pentru HSCT autolog, pacienți cu un număr de limfocite $< 5 \times 10^9/l$ și pacienți care primiseră anterior cel puțin 1 terapie cu anticorpi monoclonali anti-CD20.

Studiul a exclus pacienții cu limfom extins la nivelul sistemului nervos central (SNC), tratament anterior prin HSCT alogeneic sau transplant de organe solide, boli infecțioase cronice active, orice pacienți cu imunitate redusă cunoscută la nivelul celulelor T, un clearance al creatininei mai mic de 45 ml/min, alanin aminotransferază > 3 ori limita superioară a valorilor normale, o fracție de ejeție cardiacă mai mică de 45% și afecțiuni cardiovasculare cunoscute, semnificative clinic. Eficacitatea a fost evaluată la 139 pacienți cu DLBCL care au primit cel puțin o doză de epcoritamab s.c. în cicluri de 4 săptămâni, respectiv 28 de zile. Monoterapia cu epcoritamab a fost administrată în schema recomandată de administrare progresivă cu 2 trepte, după cum urmează:

- Ciclul 1: epcoritamab 0,16 mg în Ziua 1, 0,8 mg în Ziua 8, 48 mg în Ziua 15 și Ziua 22
- Ciclurile 2-3: epcoritamab 48 mg în Zilele 1, 8, 15 și 22
- Ciclurile 4-9: epcoritamab 48 mg în Zilele 1 și 15
- Ciclul 10 și ciclurile ulterioare: epcoritamab 48 mg în Ziua 1

Pacienții au continuat să primească epcoritamab până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Datele demografice și caracteristicile la momentul de referință sunt prezentate în tabelul 8.

Tabelul 8 Date demografice și caracteristici la momentul de referință ale pacienților cu DLBCL din studiul GCT3013-01

Caracteristici	(N = 139)
Vârsta	
Mediană, ani (min, max)	66 (22, 83)
< 65 ani, n (%)	66 (47)
de la 65 la < 75 ani, n (%)	44 (32)
≥ 75 ani, n (%)	29 (21)
Bărbați, n (%)	85 (61)
Rasă, n (%)	
Albă	84 (60)
Asiatică	27 (19)
Altele	5 (4)
Neraportată	23 (17)
Statut performanță ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stadiul bolii ^c la diagnosticarea inițială, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Număr de linii anterioare de terapie anti-limfom	
Mediană (min, max)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Istoric boală DLBCL; n (%)	
DLBCL de novo	97 (70)
DLBCL transformat din limfom indolent	40 (29)
Analiză FISH conform laboratorului central ^d , N = 88	
Limfom dublu lovit/triplu lovit, n (%)	12 (14)
HSCT autolog anterior	26 (19)
Terapie anterioară; n (%)	
CAR-T anterior	53 (38)
Boală primară refractară ^a	82 (59)
Refractară la ≥ 2 terapii anti-limfom consecutive anterioare ^b	104 (75)
Refractară la cea mai recentă terapie antineoplazică sistemică ^b	114 (82)
Refractară la o terapie anti-CD20 anterioară	117 (84)
Refractară la CAR-T	39 (28)
^a Un pacient este considerat a fi primar refractar dacă este refractar la terapia anti-limfom standard. ^b Un pacient este considerat refractar dacă manifestă progresie a bolii în timpul terapiei sau progresie a bolii în termen de < 6 luni după finalizarea terapiei. Un pacient este considerat a fi în recidivă dacă boala reapare la ≥ 6 luni după finalizarea terapiei. ^c Conform stadiilor Ann Arbor. ^d Analiza FISH post-hoc a laboratorului central a fost efectuată pe secțiunile de țesut tumoral disponibile pentru diagnostic la momentul de referință, de la 88 de pacienți cu DLBCL.	

Obiectivul primar de evaluare a eficacității a fost rata globală de răspuns (RGR) determinată pe baza criteriilor Lugano (2014), conform evaluării efectuate de către un comitet de analiză independent (Independent Review Committee – IRC). Durata mediană de monitorizare ulterioară a fost de 15,7 luni (interval: 0,3-23,5 luni). Durata mediană a expunerii a fost de 4,1 luni (interval: 0-23 luni).

Tabelul 9 Rezultate de eficacitate ale studiului GCT3013-01 la pacienții cu DLBCL^a

Obiectiv de evaluare Evaluare IRC	Epcoritamab (N = 139)
RGR ^b , n (%)	86 (62)
(ÎI 95%)	(53,3; 70)
RC ^b , n (%)	54 (39)
(ÎI 95%)	(30,7; 47,5)
RP, n (%)	32 (23)
(ÎI 95%)	(16,3; 30,9)
DR ^b	
Mediană (ÎI 95%), luni	15,5 (9,7; NR)
DRC ^b	
Mediană (ÎI 95 %), luni	NR (12,0; NR)
TPR, mediană (interval), luni	1,4 (1; 8,4)
ÎI = interval de încredere; RC = răspuns complet; DR = durata răspunsului; DRC = durata răspunsului complet ; IRC = comitet de analiză independent; RGR = rată globală de răspuns; RP = răspuns parțial; TPR = timp până la răspuns ^aDeterminat pe baza criteriilor Lugano (2014), conform evaluării de către un comitet de analiză independent (IRC) ^bA inclus pacienți cu boală progresivă (BP) inițială conform criteriilor Lugano sau răspuns nedeterminat (RN) conform criteriilor LYRIC care au obținut ulterior RP/RC.	

Timpul median până la RC a fost de 2,6 luni (interval: 1,2-10,2 luni).

Limfom folicular

Studiul GCT3013-01 a fost un studiu în regim deschis, cu cohorte multiple, multicentric, cu un singur braț de tratament, care a evaluat epcoritamab ca monoterapie la pacienții cu limfom folicular (FL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică. Studiul a inclus o etapă de creștere a dozei, o etapă de expansiune și o etapă de optimizare cu doză progresivă cu 3 trepte. Etapa de expansiune a studiului a inclus o cohortă cu limfom non-Hodgkin agresiv (aNHL), o cohortă cu NHL indolent (iNHL) și o cohortă cu limfom cu celule de manta (MCL). Cohorta pivotală cu iNHL a inclus pacienți cu FL. Pacienții incluși în studiu trebuiau să aibă un neoplasm cu celule B mature CD20+ documentat, în conformitate cu clasificarea OMS 2016 sau cu clasificarea OMS 2008, pe baza raportului patologic reprezentativ, cu FL 1-3A confirmat histologic la diagnosticul inițial fără dovezi clinice sau patologice de transformare. Toți pacienții prezentau boală recidivată sau refractară la ultima linie de terapie anterioară și fuseseră tratați anterior cu cel puțin 2 linii de terapie antineoplazică sistemică, inclusiv cel puțin 1 terapie care conține anticorp monoclonal anti-CD20 și un agent alchilant sau lenalidomidă. Studiul a exclus pacienții cu limfom extins la nivelul SNC, tratament prin HSCT alogeneic sau transplant de organe solide, boli infecțioase active în curs de desfășurare, orice pacienți cu imunitate redusă cunoscută la nivelul celulelor T, un clearance al creatininei mai mic de 45 ml/min, alanin aminotransferază > 3 ori limita superioară a valorilor normale și o fracție de ejeecție cardiacă mai mică de 45%. Eficacitatea a fost evaluată la 128 pacienți care au primit epcoritamab subcutanat (s.c.) în cicluri de 4 săptămâni, respectiv 28 de zile. Monoterapia cu epcoritamab a fost administrată în schema de administrare progresivă cu 2 trepte, după cum urmează:

- Ciclu 1: epcoritamab 0,16 mg în Ziua 1, 0,8 mg în Ziua 8, 48 mg în Ziua 15 și 48 mg în Ziua 22

- Ciclurile 2-3: epcoritamab 48 mg în Zilele 1, 8, 15 și 22
- Ciclurile 4-9: epcoritamab 48 mg în Zilele 1 și 15
- Ciclul 10 și ciclurile ulterioare: epcoritamab 48 mg în Ziua 1

Pacienții au continuat să primească epcoritamab până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Numărul median de cicluri inițiate a fost de 8 și 60% au primit 6 cicluri.

Datele demografice și caracteristicile la momentul de referință sunt prezentate în tabelul 10.

Tabelul 10 Date demografice și caracteristici la momentul de referință ale pacienților cu FL din studiul GCT3013-01

Caracteristici	(N = 128)
Vârsta	
Mediană, ani (min, max)	65 (39, 84)
< 65 ani, n (%)	61 (48)
de la 65 la < 75 ani, n (%)	50 (39)
≥ 75 ani, n (%)	17 (13)
Bărbați, (%)	79 (62)
Rasă, n (%)	
Albă	77 (60)
Asiatică	7 (6)
Altele	2 (1,6)
Neraportată	42 (33)
Statut performanță ECOG; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Număr de linii anterioare de terapie, n (%)	
Mediană (min, max)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Stadializare Ann Arbor (%)	
Stadiul III/IV	109 (85)
FLIPI la momentul inițial, n (%)	
2	31 (24)
3-5	78 (61)
Mase tumorale mari, n (%)	33 (26)
Terapie anterioară; n (%)	
Transplant autolog de celule stem	24 (19)
Terapie cu celule ale receptorului antigenului chimeric (CAR)-T	6 (5)
Terapie cu rituximab plus lenalidomidă	27 (21)
Inhibitor PI3K	29 (23)
Progresia bolii în decurs de 24 luni de la prima terapie sistemică	67 (52)
Refractară la:	
≥ 2 terapii anti-limfom consecutive anterioare	70 (55)
Cea mai recentă terapie antineoplazică sistemică	88 (69)
O terapie cu anticorp monoclonal anti-CD20 anterioară	101 (79)

Caracteristici	(N = 128)
Atât o terapie cu anticorp monoclonal anti-CD20, cât și o terapie cu alchilator	90 (70)

Eficacitatea a fost evaluată pe baza ratei globale de răspuns (RGR) determinată pe baza criteriilor Lugano (2014), conform evaluării efectuate de către un comitet de analiză independent (Independent Review Committee – IRC). Durata mediană de monitorizare a duratei răspunsului (DR) a fost de 16,2 luni. Rezultatele de eficacitate sunt sumarizate în tabelul 11.

Tabelul 11 Rezultate de eficacitate ale studiului GCT3013-01 la pacienții cu FL

Obiectiv de evaluare^a Evaluare IRC	Epcoritamab (N = 128)
RGR ^b , n (%)	106 (83)
(Î 95%)	(75,1, 88,9)
RC ^b , n (%)	81 (63)
(Î 95%)	(54,3, 71,6)
RP, n (%)	25 (20)
(Î 95%)	(13,1, 27,5)
DR ^b	
Mediană (Î 95%), luni	21,4 (13,7, NR)
DRC ^b	
Mediană (Î 95 %), luni	NR (21,4, NR)
Estimată la 12 luni, % (Î 95%)	78,6 (67,3, 86,4)
TPR, mediană (interval), luni	1,4 (1, 3)
Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; DR = durata răspunsului; DRC = durata răspunsului complet ; IRC = comitet de analiză independent; RGR = rată globală de răspuns; SFP = supraviețuirea fără progresie; TPR = timp până la răspuns ^adeterminat pe baza criteriilor Lugano (2014), conform evaluării de către un comitet de analiză independent (IRC) ^bA inclus pacienți cu boală progresivă (BP) inițială conform criteriilor Lugano sau răspuns nedeterminat (RN) conform criteriilor LYRIC care au obținut ulterior RP/RC.	

Timpul median până la RC a fost de 1,5 luni (interval: 1,2-11,1 luni).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu epcoritamab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul afecțiunilor maligne cu celule B mature, conform deciziei privind planurile de investigație pediatrică (PIP), în indicația aprobată (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica în populație după administrarea subcutanată de epcoritamab a fost descrisă pe baza unui model cu două compartimente, respectiv absorbția subcutanată de ordinul întâi și eliminarea mediata de țintă a medicamentului. Variabilitatea farmacocinetică moderată până la înaltă pentru

epcoritamab a fost observată și caracterizată de variabilitatea interindividuală (VII), cu un coeficient de variație (CV) de la 25,7% până la 137,5% al parametrilor farmacocinetici pentru epcoritamab.

La pacienții cu LBCL din studiul GCT3013-01, pe baza expunerilor estimate individual folosind modelarea farmacocinetică a populației, după schema recomandată de administrare s.c. progresivă cu 2 trepte de epcoritamab de 48 mg, media geometrică (% CV) C_{max} pentru epcoritamab este de 10,8 mcg/ml (41,7%), iar ASC_{0-7z} este de 68,9 zi*mcg/ml (45,1%) la sfârșitul programului de dozare săptămânală. Valoarea C_{min} în săptămâna 12 este de 8,4 (53,3%) mcg/ml. Media geometrică (% CV) C_{max} pentru epcoritamab este de 7,52 mcg/ml (41,1%), iar ASC_{0-14z} este de 82,6 zi*mcg/ml (49,3%) la sfârșitul schemei de administrare la 2 săptămâni. Valoarea C_{min} pentru schema de administrare la 2 săptămâni este de 4,1 (73,9%) mcg/ml. Media geometrică (% CV) C_{max} pentru epcoritamab este de 4,76 mcg/ml (51,6%) și ASC_{0-28z} este de 74,3 zi*mcg/ml (69,5%) în stare stabilă în timpul schemei de administrare la 4 săptămâni. Valoarea C_{min} pentru schema de administrare la 4 săptămâni este de 1,2 (130%) mcg/ml.

Parametrii de expunere la epcoritamab la pacienții cu FL au fost în concordanță cu parametrii de expunere observați la pacienții cu LBCL. Expunerea la epcoritamab este similară între subiecții cu FL cărora li s-a administrat schema de administrare progresivă cu 3 trepte și schema de administrare progresivă cu 2 trepte, cu excepția concentrațiilor minime tranzitorii mai mici, așa cum era de așteptat, la Ciclu 1, Ziua 15 după a doua doză intermediară (3 mg) din cadrul schemei de administrare progresivă cu 3 trepte, comparativ cu prima doză de menținere de 48 mg din cadrul schemei de administrare progresivă cu 2 trepte.

Absorbție

Concentrațiile maxime au survenit în jurul a 3-4 zile (T_{max}) la pacienții cu LBCL care au primit doză de menținere de 48 mg.

Distribuție

Media geometrică (% CV) a volumului central de distribuție este de 8,27 l (27,5%) și volumul de distribuție aparent în stare stabilă este de 25,6 l (81,8%), pe baza modelării farmacocinetice a populației.

Metabolizare

Calea metabolică nu a fost studiată direct pentru epcoritamab. În mod similar cu alte medicamente proteice, este de așteptat ca epcoritamab să se degradeze în peptide mici și aminoacizi prin intermediul căilor catabolice.

Eliminare

Este de așteptat ca epcoritamab să treacă printr-un proces de clearance saturabil mediat de țintă. Media geometrică (% CV) a valorii de clearance (l/zi) este de 0,441 (27,8%). Timpul de înjumătățire pentru epcoritamab depinde de concentrație. Timpul de înjumătățire mediu geometric derivat din modelul farmacocinetic în populație pentru doza de menținere de epcoritamab (48 mg) a variat între 22 și 25 de zile, în funcție de frecvența de administrare.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat efecte importante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii pentru epcoritamab (ASC în Ciclu 1 de max. cca 36%) pe baza vârstei (20-89 ani), sexului sau rasei/etniei (albă, asiatică sau altele), a clearance-ului creatininei în cazul insuficienței renale ușoare până la moderate ($ClCr \geq 30$ ml/min până la $ClCr < 90$ ml/min) și a insuficienței hepatice ușoare (bilirubină totală $\leq$ LSVN și $AST > LSVN$, sau bilirubină totală de 1 până la 1,5 ori mai mare decât LSVN și orice AST) după luarea în considerare a diferențelor de greutate corporală. Nu au fost studiați pacienți cu insuficiență renală severă sau terminală ($ClCr < 30$ ml/min) sau insuficiență hepatică severă

(bilirubină totală > 3 ori mai mare decât LSVN și orice AST). Există date foarte limitate privind insuficiența hepatică moderată (bilirubină totală de > 1,5 până la 3 ori mai mare decât LSVN și orice AST, N = 1). Prin urmare, farmacocinetica pentru epcoritamab este necunoscută în aceste populații.

La fel ca în cazul altor proteine terapeutice, greutatea corporală (39-172 kg) are un efect semnificativ statistic asupra farmacocineticii pentru epcoritamab. Pe baza analizei expunere-răspuns și a datelor clinice, luând în calcul expunerile pacienților cu greutate corporală redusă (de ex., 46 kg) sau ridicată (de ex., 105 kg) și pe toate grupele de greutate corporală (< 65 kg, 65-< 85, ≥ 85), efectul asupra expunerii nu este relevant clinic.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica epcoritamabului nu a fost stabilită la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Farmacologie și/sau toxicologie animală

Nu au fost efectuate studii privind efectele toxice ale epcoritamabului asupra funcției de reproducere sau dezvoltării la animale.

La maimuțele cynomolgus, s-au observat efecte care corespund în general mecanismului farmacologic de acțiune pentru epcoritamab. Aceste constatări au inclus semne clinice adverse asociate cu doza (inclusiv voma, nivelul de activitate redus și mortalitatea la doze crescute), eliberarea de citokine, alterări hematologice reversibile, reducere reversibilă a numărului de celule B în sângele periferic și reducere reversibilă a celularității limfoide în țesuturile limfoide secundare.

Mutagenitate

Nu au fost efectuate studii de mutagenitate pentru epcoritamab.

Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate pentru epcoritamab.

Reducerea fertilității

Nu au fost efectuate studii de fertilitate pe animale pentru epcoritamab; epcoritamab nu a cauzat, însă, modificări toxicologice ale organelor reproducătoare ale masculilor și femelelor de maimuțe cynomolgus la doze de până la 1 mg/kg/săptămână în cadrul unui studiu de toxicitate generală intravenoasă cu durată de 5 săptămâni. Expunerile din ASC (medie de timp pe 7 zile) la doza ridicată la maimuțele cynomolgus au fost similare cu cele ale pacienților (ASC_{0-7z}) care au primit doza recomandată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu trihidrat
Acid acetic
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente și/sau diluanți, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani.

Epcoritamab diluat sau preparat

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 de ore la 2 °C până la 8 °C, inclusiv o perioadă de până la 12 ore la temperatura camerei (20-25 °C).

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare a produsului aflat în uz cad în responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu vor depăși 24 de ore la 2 °C până la 8 °C, exceptând cazul în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Reduceți la minimum expunerea la lumina soarelui. Lăsați soluția de epcoritamab să se echilibreze la temperatura camerei înainte de administrare. După depășirea perioadei de păstrare permise, aruncați soluția de epcoritamab neutilizată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare/prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă tip I cu dop de cauciuc din bromobutil acoperit cu fluoropolimer în zona de contact și sigiliu de aluminiu cu capac tip flip-off din plastic albastru deschis, conținând 4 mg per 0,8 ml de soluție injectabilă.

Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Epcoritamab trebuie preparat și administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, sub formă de injecție subcutanată.

Fiecare flacon de epcoritamab este destinat pentru o singură utilizare.

Fiecare flacon conține o supraumplere care permite extragerea cantității menționate pe etichetă.

Epcoritamab este administrat în cicluri de 28 de zile, cu respectarea schemei de administrare de la pct. 4.2.

Epcoritamab trebuie inspectat vizual pentru a depista particule și decolorări înainte de administrare. Soluția injectabilă trebuie să fie incoloră până la gălbuie. Nu utilizați dacă soluția este decolorată, tulbure sau dacă sunt prezente particule străine.

Prepararea epcoritamab

Epcoritamab trebuie preparat folosind o tehnică aseptică. Nu este necesară filtrarea soluției diluate.

Instrucțiuni de preparare a dozei de inițiere de 0,16 mg – sunt necesare 2 diluări

Utilizați o seringă, un flacon și un ac de dimensiuni corespunzătoare, la fiecare etapă de transfer.

1)	Pregătiți flaconul de epcoritamab a) Luați din frigider un flacon de epcoritamab de 4 mg/0,8 ml cu capac de culoare albastru deschis . b) Lăsați flaconul să ajungă la temperatura camerei timp de cel mult 1 oră. c) Rotiți ușor flaconul de epcoritamab. NU agitați circular și nu agitați viguros flaconul.
2)	Efectuați prima diluare a) Etichetați un flacon gol de dimensiune corespunzătoare cu textul „ diluare A ”. b) Transferați 0,8 ml de epcoritamab în flaconul de diluare A . c) Transferați 4,2 ml de soluție sterilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) în flaconul de diluare A . Soluția inițial diluată conține epcoritamab 0,8 mg/ml. d) Rotiți ușor flaconul diluare A timp de 30-45 de secunde.
3)	Efectuați a doua diluare a) Etichetați un flacon gol de dimensiune corespunzătoare cu textul „ diluare B ”. b) Transferați 2 ml de soluție din flaconul de diluare A în flaconul de diluare B . Flaconul de diluare A nu mai este necesar și trebuie aruncat. c) Transferați 8 ml de soluție sterilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) în flaconul de diluare B pentru a realiza concentrația finală de 0,16 mg/ml. d) Rotiți ușor flaconul de diluare B timp de 30-45 de secunde.
4)	Aspirați doza Aspirați 1 ml de soluție diluată de epcoritamab din flaconul de diluare B într-o seringă. Flaconul de diluare B nu mai este necesar și trebuie aruncat.
5)	Etichetați seringă Etichetați seringă cu numele medicamentului, concentrația dozei (0,16 mg), data și ora curentă. Pentru păstrarea epcoritamab diluat, vezi pct. 6.3.
6)	Aruncați flaconul și orice cantitate neutilizată de epcoritamab în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni de preparare a dozei intermediare de 0,8 mg – este necesară 1 diluare

Utilizați o seringă, un flacon și un ac de dimensiuni corespunzătoare, la fiecare etapă de transfer.

1)	Pregătiți flaconul de epcoritamab a) Luați din frigider un flacon de epcoritamab de 4 mg/0,8 ml cu capac de culoare albastru deschis . b) Lăsați flaconul să ajungă la temperatura camerei timp de cel mult 1 oră. c) Rotiți ușor flaconul de epcoritamab. NU agitați circular și nu agitați viguros flaconul.
2)	Efectuați diluarea a) Etichetați un flacon gol de dimensiune corespunzătoare cu textul „ diluare A ”. b) Transferați 0,8 ml de epcoritamab în flaconul de diluare A . c) Transferați 4,2 ml de soluție sterilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) în flaconul de diluare A pentru a realiza concentrația finală de 0,8 mg/ml. d) Rotiți ușor flaconul de diluare A timp de 30-45 de secunde.
3)	Aspirați doza Aspirați 1 ml de soluție diluată de epcoritamab din flaconul de diluare A într-o seringă. Flaconul de diluare A nu mai este necesar și trebuie aruncat.

4)	Etichetați seringă Etichetați seringă cu numele medicamentului, concentrația dozei (0,8 mg), data și ora curentă. Pentru păstrarea epcoritamab diluat, vezi pct. 6.3.
5)	Aruncați flaconul și orice cantitate neutilizată de epcoritamab în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni de preparare a celei de-a doua doze intermediare de 3 mg – Nu este necesară diluarea

Doza de epcoritamab 3 mg este necesară exclusiv pentru pacienții cu FL (vezi pct. 4.2).

1)	Pregătiți flaconul de epcoritamab a) Luați din frigider un flacon de epcoritamab de 4 mg/0,8 ml cu capac de culoare albastru deschis . b) Lăsați flaconul să ajungă la temperatura camerei timp de cel mult 1 oră. c) Rotiți ușor flaconul de epcoritamab. NU agitați circular și nu agitați viguros flaconul.
2)	Aspirați doza Aspirați 0,6 ml de epcoritamab într-o seringă.
3)	Etichetați seringă Etichetați seringă cu denumirea medicamentului, concentrația dozei (3 mg), data și ora curentă. Pentru păstrarea epcoritamab preparat, vezi pct. 6.3.
4)	Aruncați flaconul și orice cantitate neutilizată de epcoritamab în conformitate cu reglementările locale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1759/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 septembrie 2023
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 iulie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tepkinly 48 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de 0,8 ml conține 48 mg de epcoritamab la o concentrație de 60 mg/ml.

Fiecare flacon conține o supraumplere care permite extragerea cantității menționate pe etichetă.

Epcoritamab este un anticorp umanizat bispecific G1 (IgG1) tip imunoglobulină, care acționează împotriva antigenelor CD3 și CD20, produs în celule ovariene de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologie ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de Tepkinly conține 21,9 mg de sorbitol și 0,42 mg de polisorbitat 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție incoloră până la gălbuie, pH 5,5 și osmolalitate de aproximativ 211 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tepkinly este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

Tepkinly este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (FL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tepkinly trebuie administrat numai sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății specializat în utilizarea terapiei oncologice. Trebuie să fie disponibilă cel puțin 1 doză de tocilizumab pentru administrare în caz de CRS înainte de administrarea epcoritamab în Ciclul 1. Trebuie să fie disponibil accesul la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea dozei anterioare de tocilizumab.

Doze

Premedicația și schema de administrare recomandate

Tepkinly trebuie administrat conform următoarei scheme de administrare progresivă descrisă în tabelul 1, în cicluri de 28 de zile, pentru pacienții cu limfom difuz cu celulă mare B, și în tabelul 2 pentru pacienții cu limfom folicular.

Tabelul 1 Schema de administrare progresivă cu 2 trepte a Tepkinly pentru pacienții cu limfom difuz cu celulă mare B

Schema de administrare	Ciclu de tratament	Zile	Doză de epcoritamab (mg) ^a
Săptămânal	Ciclul 1	1	0,16 mg (doza progresivă 1)
		8	0,8 mg (doza progresivă 2)
		15	48 mg (prima doză de menținere)
		22	48 mg
Săptămânal	Ciclurile 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
La interval de două săptămâni	Ciclurile 4-9	1, 15	48 mg
La interval de patru săptămâni	Ciclul 10 și ciclurile ulterioare	1	48 mg
^a 0,16 mg este doza de inițiere, 0,8 mg este doza intermediară și 48 mg este doza de menținere.			

Tabelul 2 Schema de administrare progresivă cu 3 trepte a Tepkinly pentru pacienții cu limfom folicular

Schema de administrare	Ciclu de tratament	Zile	Doză de epcoritamab (mg) ^a
Săptămânal	Ciclul 1	1	0,16 mg (doza progresivă 1)
		8	0,8 mg (doza progresivă 2)
		15	3 mg (doza progresivă 3)
		22	48 mg (prima doză de menținere)
Săptămânal	Ciclurile 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
La interval de două săptămâni	Ciclurile 4-9	1, 15	48 mg
La interval de patru săptămâni	Ciclul 10 și ciclurile ulterioare	1	48 mg
^a 0,16 mg este doza de inițiere, 0,8 mg este doza intermediară, 3 mg este a doua doză intermediară și 48 mg este doza de menținere.			

Tepkinly trebuie administrat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Detaliile privind premedicația recomandată pentru sindromul de eliberare de citokine (CRS) sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3 Premedicația pentru epcoritamab

Ciclu	Pacient care necesită premedicație	Premedicație	Administrare
Ciclul 1	Toți pacienții	Dexametazonă ^b (15 mg oral sau intravenos) sau Prednisolon (100 mg oral sau intravenos) sau echivalent	- Cu 30-120 de minute înaintea fiecărei administrări săptămânale de epcoritamab - Și timp de trei zile consecutive după fiecare

Ciclu	Pacient care necesită premedicație	Premedicație	Administrare
			administrare săptămânală de epcoritamab în Ciclu 1
		- Difenhidramină (50 mg oral sau intravenos) sau echivalent - Paracetamol (650-1 000 mg oral)	Cu 30-120 de minute înainte fiecărei administrări săptămânale de epcoritamab
Ciclu 2 și ciclurile ulterioare	Pacienții care au avut CRS de gradul 2 sau 3 ^a la doza anterioară	Dexametazonă ^b (15 mg oral sau intravenos) sau Prednisolon (100 mg oral sau intravenos) sau echivalent	- Cu 30-120 de minute înainte următoarei administrări de epcoritamab după un eveniment CRS de gradul 2 sau 3^a - Și timp de trei zile consecutive după următoarea administrare de epcoritamab până când epcoritamab este administrat fără apariția ulterioară a unui eveniment CRS de orice grad
^a Pacienților li se va întrerupe definitiv tratamentul cu epcoritamab după un eveniment CRS de gradul 4. ^b Dexametazona este corticosteroidul preferat pentru profilaxia CRS pe baza studiului de optimizare GCT3013-01.			

Se recomandă în mod deosebit profilaxia împotriva pneumoniei cauzate de *Pneumocystis jirovecii* (PCP) și a infecțiilor cu virusuri herpetice, în special în timpul utilizării concomitente a steroizilor.

Tepkinly trebuie administrat pacienților hidratați în mod adecvat.

Se recomandă ferm ca toți pacienții să respecte următoarele recomandări privind hidratarea în timpul Ciclului 1, cu excepția cazului în care este contraindicat din punct de vedere medical:

- 2-3 l aport de lichide în timpul celor 24 de ore anterioare fiecărei administrări de epcoritamab
- Întrerupeți medicamentele antihipertensive timp de 24 de ore înainte de fiecare administrare de epcoritamab
- Administrați 500 ml lichide izotonice intravenos (i.v.) în ziua administrării de epcoritamab, înainte de administrarea dozei; ȘI
- 2-3 l aport de lichide în timpul celor 24 de ore de după fiecare administrare de epcoritamab.

Pentru pacienții care prezintă un risc crescut de sindrom clinic de liză tumorală (CTLS), se recomandă hidratarea și tratamentul profilactic cu un agent de reducere a acidului uric.

Pacienții trebuie monitorizați pentru a detecta semnele și simptomele de CRS și/sau sindrom de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (ICANS) și abordați terapeutic conform ghidurilor de practică clinică actuale după administrarea de epcoritamab. Pacienții trebuie consiliați privind semnele și simptomele asociate cu CRS și ICANS și privind necesitatea de a solicita imediat asistență medicală în cazul în care semnele și simptomele apar în orice moment (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu DLBCL trebuie să fie spitalizați timp de 24 de ore după administrarea dozei de 48 mg din Ciclul 1 Ziua 15 pentru a monitoriza semnele și simptomele de CRS și/sau ICANS.

Modificările dozei și abordarea terapeutică a reacțiilor adverse

Sindromul de eliberare de citokine (CRS)

Pacienții tratați cu epcoritamab pot dezvolta CRS.

Evaluați pacientul pentru detectarea altor cauze ale febrei, hipoxiei și hipotensiunii arteriale și administrați tratamentul corespunzător. Dacă suspectați un eveniment de CRS, gestionați-l conform recomandărilor din tabelul 4. Pacienții care prezintă un eveniment de CRS trebuie monitorizați frecvent în timpul următoarei administrări programate de epcoritamab.

Tabelul 4 Recomandări privind evaluarea gradului și abordarea terapeutică a CRS

Grad^a	Terapie recomandată	Modificarea dozei de epcoritamab
Gradul 1 • Febră (temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$)	Oferiți îngrijire de susținere, cum ar fi antipireticele și hidratarea intravenoasă Dexametazona^b poate fi inițiată În cazul vârstei înaintate, al încărcăturii tumorale mari, al celulelor tumorale circulante, al febrei refractare la antipiretice • Trebuie luată în considerare terapia anti-citokine, tocilizumab^d Pentru CRS cu ICANS concomitent, consultați tabelul 5	Întrerupeți tratamentul cu epcoritamab până la remiterea evenimentului de CRS
Gradul 2 • Febră (temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$) și • Hipotensiune arterială care nu necesită vasopresoare și/sau • Hipoxie care necesită oxigen cu debit scăzut^e, administrat prin canulă nazală sau oxigen prin suflare	Oferiți îngrijire de susținere, cum ar fi antipireticele și hidratarea intravenoasă Dexametazona^b trebuie luată în considerare Terapia anti-citokine, tocilizumab^d, este recomandată În cazul în care CRS este refractar la dexametazonă și tocilizumab: • trebuie să se administreze imunosupresoare alternative^g și	Întrerupeți tratamentul cu epcoritamab până la remiterea evenimentului de CRS

Grad ^a	Terapie recomandată	Modificarea dozei de epcoritamab
	metilprednisolon 1 000 mg/zi intravenos până la îmbunătățirea clinică. Pentru CRS cu ICANS concomitent, consultați tabelul 5	
Gradul 3 - Febră (temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$) și - Hipotensiune arterială care necesită un vasopresor, cu sau fără vasopresină și/sau - Hipoxie care necesită oxigen^f cu debit înalt, administrat prin canulă nazală, mască facială, mască fără aerisire sau mască Venturi	Oferiți îngrijire de susținere, cum ar fi antipireticele și hidratarea intravenoasă Dexametazona^c trebuie administrată Terapia anti-citokine, tocilizumab^d, este recomandată În cazul în care CRS este refractar la dexametazonă și tocilizumab: trebuie să se administreze imunosupresoare alternative^g și metilprednisolon 1 000 mg/zi intravenos până la îmbunătățirea clinică. Pentru CRS cu ICANS concomitent, consultați tabelul 5	Întrerupeți tratamentul cu epcoritamab până la remiterea evenimentului de CRS În cazul apariției CRS de gradul 3 care durează mai mult de 72 de ore, epcoritamab trebuie întrerupt Dacă apar mai mult de 2 evenimente separate de CRS de gradul 3, chiar dacă fiecare eveniment s-a remis la gradul 2 în decurs de 72 de ore, epcoritamab trebuie întrerupt
Gradul 4 - Febră (temperatură $\geq 38^{\circ}\text{C}$) și Hipotensiune arterială care necesită ≥ 2 vasopresoare (exceptând vasopresina) și/sau - Hipoxie care necesită ventilație cu presiune pozitivă (de ex., CPAP, BiPAP, intubare și ventilație mecanică)	Oferiți îngrijire de susținere, cum ar fi antipireticele și hidratarea intravenoasă Dexametazona^c trebuie administrată Terapia anti-citokine, tocilizumab^d, este recomandată În cazul în care CRS este refractar la dexametazonă și tocilizumab: trebuie să se administreze imunosupresoare alternative^g și metilprednisolon 1 000 mg/zi intravenos până la îmbunătățirea clinică. Pentru CRS cu ICANS concomitent, consultați tabelul 5	Întrerupeți permanent tratamentul cu epcoritamab

^aGrad CRS stabilit conform criteriilor de consens ASTCT

^bDexametazona trebuie administrată la o doză de 10-20 mg pe zi (sau echivalentă)

^cDexametazona trebuie administrată intravenos, la fiecare 6 ore, la o doză de 10-20 mg

Grad ^a	Terapie recomandată	Modificarea dozei de epcoritamab
^d Tocilizumab 8 mg/kg, intravenos, pe un interval de 1 oră (nu se va depăși cantitatea de 800 mg per doză). Repetați administrarea de tocilizumab după minimum 8 ore, conform necesităților. Se vor administra maximum 2 doze într-o perioadă de 24 de ore ^e Oxigenul cu debit scăzut este definit ca oxigen administrat la un debit < 6 l/minut ^f Oxigenul cu debit înalt este definit ca oxigen administrat la un debit ≥ 6 l/minut ^g Riegler L și colab. (2019)		

Sindrom de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (ICANS)

Pacienții trebuie monitorizați pentru a detecta semnele și simptomele de ICANS. Trebuie excluse alte cauze ale simptomelor neurologice. Dacă suspecți un eveniment ICANS, gestionați conform recomandărilor din tabelul 5.

Tabelul 5 Recomandări privind evaluarea gradului și abordarea terapeutică a ICANS

Grad ^a	Terapie recomandată	Modificarea dozei de epcoritamab
Gradul 1^b Scor ICE ^c 7-9 ^b sau nivel scăzut de conștiență ^b : se trezește spontan	Tratament cu dexametazonă ^d Luați în considerare medicamente non-sedative anticonvulsivante (de ex., levetiracetam) până la remiterea ICANS Fără CRS concomitent: - Nu se recomandă terapia anti-citokine Pentru ICANS cu CRS concomitent: - Tratament cu dexametazonă^d - Alegeți imunosupresoare alternative^e la tocilizumab, dacă este posibil	Înterupeți tratamentul cu epcoritamab până la remiterea evenimentului
Gradul 2^b Scor ICE ^c 3-6 sau nivel scăzut de conștiență ^b : se trezește la sunetul vocii	Tratament cu dexametazonă ^f Luați în considerare medicamente non-sedative anticonvulsivante (de ex., levetiracetam) până la remiterea ICANS Fără CRS concomitent: - Nu se recomandă terapia anti-citokine Pentru ICANS cu CRS concomitent: - Tratament cu dexametazonă^d - Alegeți imunosupresoare alternative^e la tocilizumab, dacă este posibil	Înterupeți tratamentul cu epcoritamab până la remiterea evenimentului
Gradul 3^b Scor ICE ^c 0-2 sau nivel scăzut de conștiență ^b : se trezește numai la stimuli tactili, sau crize convulsive ^b , fie:	Tratament cu dexametazonă ^g Dacă nu răspunde la tratament, inițiați tratamentul cu metilprednisolon 1 000 mg/zi Luați în considerare medicamente non-sedative anticonvulsivante (de ex., levetiracetam) până la remiterea ICANS Fără CRS concomitent:	Înterupeți permanent tratamentul cu epcoritamab

Grad ^a	Terapie recomandată	Modificarea dozei de epcoritamab
• orice criză convulsivă clinică, focală sau generalizată, care dispare rapid, sau • crize non-convulsive care apar pe electroencefalogramă (EEG) și se remit în urma intervenției sau presiune intracraniană ridicată: edem focal/local^b confirmat neuroimagistic^c	• Nu se recomandă terapia anti-citokine Pentru ICANS cu CRS concomitent: • Tratament cu dexametazonă ○ Dacă nu răspunde la tratament, inițiați tratamentul cu metilprednisolon 1 000 mg/zi • Alegeți imunosupresoare alternative^e la tocilizumab, dacă este posibil	
Gradul 4^b Scor ICE^{c, b} 0 sau nivel scăzut de conștiență^b fie: • pacientul nu poate fi trezit sau necesită stimuli tactili puternici sau repetitivi pentru a se trezi, fie • stupoare, comă sau crize convulsive^b, fie: • crize convulsive prelungite care pun în pericol viața (> 5 minute), fie • crize convulsive clinice sau electrice repetitive, fără revenire la nivelul normal între acestea, sau constatări motorii^b: • slăbiciune motorie profundă focală, cum ar fi hemipareza sau parapareza, sau presiune intracraniană ridicată/edem cerebral^b, cu semne/simptome cum ar fi: • edem cerebral difuz confirmat neuroimagistic sau • postură de decerebrare sau decorticare, sau	Tratament cu dexametazonă^g • Dacă nu răspunde la tratament, inițiați tratamentul cu metilprednisolon 1 000 mg/zi Luați în considerare medicamente non-sedative anticonvulsivante (de ex., levetiracetam) până la remiterea ICANS Fără CRS concomitent: • Nu se recomandă terapia anti-citokine Pentru ICANS cu CRS concomitent: • Tratament cu dexametazonă ○ Dacă nu răspunde la tratament, inițiați tratamentul cu metilprednisolon 1 000 mg/zi • Alegeți imunosupresoare alternative^e la tocilizumab, dacă este posibil	Întrerupeți permanent tratamentul cu epcoritamab

Grad ^a	Terapie recomandată	Modificarea dozei de epcoritamab
• paralizia nervului cranian VI sau • papiloedem sau • triada Cushing		
^aGrad ICANS stabilit conform criteriilor de consens ASTCT pentru ICANS ^bGradul ICANS este determinat de cel mai sever eveniment (scor ICE, nivel de conștiență, crize convulsive, constatări motorii, PIC ridicată/edem cerebral) care nu poate fi atribuit niciunei alte cauze ^cDacă pacientul poate fi trezit și puteți efectua evaluarea encefalopatiei asociate cu celulele efectoare imune (ICE), evaluați: orientarea (orientarea după an, lună, oraș, spital = 4 puncte), denumirea (numirea a 3 obiecte – de ex., indicați un ceas, stilou, buton = 3 puncte); urmarea comenzilor (de ex., „arată-mi 2 degete” sau „închide ochii și scoate limba” = 1 punct); scrierea (capacitatea de a scrie o propoziție standard = 1 punct) și atenția (numărătoare inversă din zece în zece începând de la 100 = 1 punct). Dacă pacientul nu poate fi trezit și nu se poate efectua evaluarea ICE (ICANS grad 4) = 0 puncte. ^dDexametazona trebuie administrată intravenos, la fiecare 12 ore, la o doză de 10 mg ^eRiegler L și colab. (2019) ^fDexametazona administrată intravenos, la fiecare 12 ore, la o doză de 10-20 mg ^gDexametazona administrată intravenos, la fiecare 6 ore, la o doză de 10-20 mg		

Tabelul 6 Modificările dozei recomandate pentru alte reacții adverse

Reacție adversă ¹	Severitate ¹	Acțiune
Infecții (vezi pct. 4.4)	Gradele 1-4	• Întrerupeți epcoritamab la pacienții cu infecție activă, până la remiterea infecției • Pentru gradul 4, luați în considerare întreruperea permanentă a epcoritamab
Neutropenie sau neutropenie febrilă (vezi pct. 4.8)	Numărul absolut de neutrofile mai mic de $0,5 \times 10^9/l$	• Întrerupeți epcoritamab până când numărul absolut de neutrofile este $0,5 \times 10^9/l$ sau mai mare
Trombocitopenie (vezi pct. 4.8)	Numărul de trombocite mai mic de $50 \times 10^9/l$	• Întrerupeți epcoritamab până când numărul de trombocite este $50 \times 10^9/l$ sau mai mare
Alte reacții adverse (vezi pct. 4.8)	Grad 3 sau mai mare	• Întrerupeți epcoritamab până când toxicitatea se remite la gradul 1 sau la nivelul de referință
¹ Bazat pe Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE), versiunea 5.0.		

Doză omisă sau amânată

Limfom difuz cu celulă mare B

Este necesar un al doilea ciclu inițial (identic cu Ciclul 1, cu profilaxie standard pentru CRS):

- Dacă au trecut mai mult de 8 zile între doza de inițiere (0,16 mg) și doza intermediară (0,8 mg) sau
- Dacă au trecut mai mult de 14 zile între doza intermediară (0,8 mg) și prima doză de menținere (48 mg) sau
- Dacă au trecut mai mult de 6 săptămâni între două doze de menținere (48 mg)

După cel de-al doilea ciclu inițial, pacientul trebuie să reia tratamentul în Ziua 1 a următorului ciclu de tratament planificat (după ciclul în care doza a fost amânată).

Limfom folicular

Este necesar un al doilea ciclu inițial (identic cu Ciclu 1, cu profilaxie standard pentru CRS):

- Dacă au trecut mai mult de 8 zile între doza de inițiere (0,16 mg) și doza intermediară (0,8 mg), sau
- Dacă au trecut mai mult de 8 zile între doza intermediară (0,8 mg) și a doua doză intermediară (3 mg), sau
- Dacă au trecut mai mult de 14 zile între a doua doză intermediară (3 mg) și prima doză de menținere (48 mg), sau
- Dacă au trecut mai mult de 6 săptămâni între oricare două doze de menținere (48 mg)

După cel de-al doilea ciclu inițial, pacientul trebuie să reia tratamentul în Ziua 1 a următorului ciclu de tratament planificat (după ciclul în care doza a fost amânată).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Ajustările dozei nu sunt considerate necesare la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Epcoritamab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în fază terminală. Nu se pot emite recomandări referitoare la dozare pentru pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în fază terminală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Ajustările dozei nu sunt considerate necesare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Epcoritamab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (definită ca bilirubină totală > 3 ori LSVN și orice AST); de asemenea, datele sunt limitate privind pacienții cu insuficiență hepatică moderată (definită ca bilirubină totală > 1,5-3 ori LSVN și orice AST). Nu se pot emite recomandări referitoare la dozare pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tepkinly la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Tepkinly se administrează subcutanat. Trebuie administrat numai prin injecție subcutanată, preferabil în partea inferioară a abdomenului sau în coapsă. Este recomandată schimbarea locului de injecție din partea stângă în partea dreaptă sau invers, în special în timpul programului de administrare săptămânală (respectiv, ciclurile 1-3).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Sindromul de eliberare de citokine (CRS)

CRS, care poate pune în pericol viața sau poate fi letal, a survenit la pacienții care au primit epcoritamab. Cele mai frecvente semne și simptome de CRS includ pirexie, hipotensiune și hipoxie. Alte semne și simptome ale CRS care au survenit la mai mult de doi pacienți includ frisoane, tahicardie, cefalee și dispnee.

Majoritatea evenimentelor CRS au survenit în Ciclul 1 și au fost asociate cu prima doză de menținere de epcoritamab. Administrați corticosteroizi profilactic pentru a reduce riscul de CRS (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie monitorizați pentru a detecta semnele și simptomele de CRS după administrarea epcoritamab. La primele semne sau simptome de CRS, trebuie inițiat tratamentul suportiv cu tocilizumab și/sau corticosteroizi, după caz (vezi pct. 4.2, tabelul 4). Pacienții trebuie consiliați privind semnele și simptomele asociate cu CRS și trebuie instruiți privind necesitatea de a contacta medicul și de a solicita imediat asistență medicală în cazul în care semnele și simptomele apar în orice moment. Gestionarea CRS poate necesita fie amânarea temporară, fie întreruperea tratamentului cu epcoritamab, în funcție de severitatea CRS (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu DLBCL trebuie să fie spitalizați timp de 24 de ore după administrarea dozei de 48 mg din Ciclul 1 Ziua 15 pentru a monitoriza semnele și simptomele de CRS.

Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (ICANS)

Evenimente ICANS, inclusiv un eveniment letal, au survenit la pacienții care au primit epcoritamab. ICANS se poate manifesta prin afazie, nivel alterat de conștiență, afectarea abilităților cognitive, slăbiciune motorie, crize convulsive și edem cerebral.

Majoritatea cazurilor de ICANS au survenit în cadrul Ciclului 1 de tratament cu epcoritamab, însă unele au survenit cu întârziere.

Pacienții trebuie monitorizați pentru a detecta semnele și simptomele de ICANS după administrarea epcoritamab. La primele semne sau simptome de ICANS, trebuie inițiat tratamentul cu corticosteroizi și medicamente non-sedative anticonvulsivante, după caz (vezi pct. 4.2, tabelul 5). Pacienții trebuie consiliați în privința semnelor și simptomelor de ICANS și a faptului că apariția evenimentelor poate fi întârziată. Pacienții trebuie instruiți privind necesitatea de a contacta medicul și de a solicita imediat asistență medicală în cazul în care semnele și simptomele apar în orice moment. Tratamentul cu epcoritamab trebuie amânat sau întrerupt, conform recomandărilor (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu DLBCL trebuie să fie spitalizați timp de 24 de ore după administrarea dozei de 48 mg din Ciclul 1 Ziua 15 pentru a monitoriza semnele și simptomele de ICANS.

Infecții grave

Tratamentul cu epcoritamab poate duce la un risc crescut de apariție a infecțiilor. În cadrul studiilor clinice, s-au observat infecții grave sau letale la pacienții tratați cu epcoritamab (vezi pct. 4.8).

Trebuie evitată administrarea de epcoritamab la pacienții cu infecții sistemice active, semnificative clinic.

După caz, trebuie administrat tratament profilactic cu medicamente antimicrobiene înainte de tratamentul cu epcoritamab și în timpul acestuia (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie monitorizați pentru a se detecta semnele și simptomele de infecție înainte și după administrarea epcoritamab și trebuie administrat tratamentul corespunzător. În cazul neutropeniei febrile, pacienții trebuie evaluați pentru detectarea infecțiilor, iar acestea trebuie gestionate prin administrarea de antibiotice, lichide și alte măsuri de susținere, conform protocoalelor locale.

Sindromul de liză tumorală (TLS)

S-a raportat TLS la pacienții cărora li s-a administrat epcoritamab (vezi pct. 4.8). Pacienților cu risc crescut de TLS li se recomandă să primească hidratare și tratament profilactic cu un agent de reducere a acidului uric. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne sau simptome de TLS, în special pacienții cu încărcătură tumorală mare sau tumori cu proliferare rapidă și pacienții cu funcție renală redusă. Pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește biochimia și anomaliile trebuie gestionate cu promptitudine.

Exacerbare tumorală

La pacienții tratați cu epcoritamab a fost raportată exacerbarea tumorală (vezi pct. 4.8). Manifestările pot include durere localizată și inflamație. În concordanță cu mecanismul de acțiune al epcoritamab, exacerbarea tumorală se datorează probabil influxului de celule T în zonele tumorale după administrarea epcoritamab.

Nu au fost identificați factori de risc specifici pentru exacerbarea tumorală; cu toate acestea, există un risc sporit de compromitere și morbiditate din cauza efectului de masă secundar exacerbării tumorale la pacienții cu tumori voluminoase situate în imediata apropiere a căilor respiratorii și/sau a unui organ vital. Pacienții tratați cu epcoritamab trebuie monitorizați și evaluați în vederea depistării exacerbării tumorale în zonele anatomice critice.

Boală CD20-negativă

Sunt disponibile date limitate privind pacienții cu DLBCL, CD20-negativ și pacienții cu FL, CD20-negativ, tratați cu epcoritamab și este posibil ca pacienții cu DLBCL, CD20-negativ și pacienții cu FL, CD20-negativ să aibă un beneficiu mai mic în comparație cu pacienții cu DLBCL, CD20-pozitiv și respectiv, pacienții cu FL, CD20-pozitiv. Trebuie luate în considerare potențialele riscuri și beneficii asociate cu tratamentul pacienților cu DLBCL și FL, CD20-negativ, cu epcoritamab.

Cardul pacientului

Medicul trebuie să informeze pacientul cu privire la riscul de CRS și ICANS și la orice semne și simptome de CRS și ICANS. Pacienții trebuie să fie instruiți să solicite asistență medicală imediată în cazul în care prezintă semne și simptome de CRS și/sau ICANS. Pacienții trebuie să primească un card de pacient și să fie instruiți să poarte cardul asupra lor în permanență. Acest card descrie simptomele de CRS și ICANS care, dacă sunt experimentate, trebuie să determine pacientul să solicite asistență medicală imediată.

Imunizarea

În timpul terapiei cu epcoritamab, nu trebuie administrate vaccinuri cu virusuri vii și/sau cu virusuri vii atenuate. Nu au fost efectuate studii pe pacienți care au primit vaccinuri cu virusuri vii.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține 21,9 mg sorbitol per flacon, care este echivalent cu 27,33 mg/ml.

Acest medicament conține 0,42 mg polisorbat 80 per flacon, echivalent cu 0,4 mg/ml. Polisorbat 80 poate cauza reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Creșterea temporară a anumitor citokine proinflamatorii în urma tratamentului cu epcoritamab poate suprima activitățile enzimei CYP450. La inițierea terapiei cu epcoritamab la pacienții tratați cu substraturi CYP450 cu indice terapeutic restrâns, trebuie luată în calcul monitorizarea terapeutică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu epcoritamab și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză. Verificați prezența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă înainte de a începe tratamentul cu epcoritamab.

Sarcina

Pe baza mecanismului de acțiune, epcoritamab poate afecta fătul, inclusiv prin limfocitopenia celulelor B și modificări ale răspunsurilor imune normale, dacă este administrat femeilor gravide. Datele provenite din utilizarea epcoritamab la femeile gravide sunt inexistente. Nu au fost efectuate studii privind efectul epcoritamab asupra funcției de reproducere la animale. Anticorpii IgG1, cum ar fi epcoritamab, pot traversa placentă, ducând la expunere fetală. Informați femeile gravide cu privire la riscul la care este expus fătul.

Epcoritamab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă epcoritamab se excretă în laptele uman și nu se cunosc efectele acestuia asupra secreției laptelui. Deoarece se cunoaște că anticorpii IgG sunt prezenți în lapte, expunerea sugarilor la epcoritamab poate surveni prin alăptare. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu epcoritamab și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind efectul epcoritamab asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Efectul epcoritamab asupra fertilității la femei și la bărbați este necunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Epcoritamab are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Din cauza riscului de ICANS, pacienții trebuie informați privind necesitatea de a proceda cu atenție atunci când conduc vehicule, merg pe bicicletă sau operează utilaje grele sau potențial periculoase și necesitatea de a evita aceste activități în cazul apariției simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța epcoritamab a fost evaluată într-un studiu nerandomizat cu un singur braț, GCT3013-01, pe 382 de pacienți cu limfom cu celulă mare B (N=167), limfom folicular (N=129) și limfom folicular (schemă de administrare progresivă cu 3 trepte, N=86) recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică, care a inclus toți pacienții înrolați la doza de 48 mg și care au primit cel puțin o doză de epcoritamab.

Durata mediană a expunerii la epcoritamab a fost de 4,9 luni (interval: <1-30 luni).

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) au fost CRS, reacții la locul de injectare, fatigabilitate, infecție virală, neutropenie, durere musculo-scheletală, pirexie și diaree.

La 50% dintre pacienți, au apărut reacții adverse grave. Cea mai frecventă reacție adversă gravă ($\geq 10\%$) a fost sindromul de eliberare de citokine (34%). Paisprezece pacienți (3,7%) au suferit o reacție adversă letală (pneumonie la 9 (2,4%) pacienți, infecție virală la 4 (1,0%) pacienți și ICANS la 1 (0,3%) pacient).

La 6,8% dintre pacienți, au apărut reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului. Întreruperea tratamentului cu epcoritamab din cauza pneumoniei a survenit la 14 pacienți (3,7%), din cauza infecției virale la 8 (2,1%) pacienți, din cauza fatigabilității la 2 pacienți (0,5%), iar întreruperea din cauza CRS, ICANS sau diareei a survenit la câte 1 pacient (0,3%).

La 42% dintre pacienți, dozele au fost amânate din cauza reacțiilor adverse. Reacțiile adverse care au dus la amânarea dozelor ($\geq 3\%$) au fost infecțiile virale (17%), CRS (11%), neutropenia (5,2%), pneumonia (4,7%), infecția tractului respirator superior (4,2%) și pirexia (3,7%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la epcoritamab constatate în cadrul studiilor clinice (tabelul 7) sunt listate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe MedDRA, pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) și foarte rare ($< 1/10\ 000$).

În fiecare grup de frecvențe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Tabelul 7 Reacții adverse raportate la pacienții cu LBCL sau FL recidivat sau refractar tratați cu epcoritamab în studiul GCT3013-01

Aparate, sisteme și organe / termen preferat sau reacție adversă	Toate gradele	Gradul 3–4
Infecții și infestări		
Infecție virală ^a	Foarte frecvente	Frecvente
Pneumonie ^b	Foarte frecvente	Frecvente
Infecții ale tractului respirator superior ^c	Foarte frecvente	Frecvente
Infecție fungică ^d	Frecvente	
Sepsis ^e	Frecvente	Frecvente
Celulită	Frecvente	Frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		
Exacerbare tumorală	Frecvente	
Tulburări hematologice și limfatice		
Neutropenie ^f	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Anemie ^g	Foarte frecvente	Frecvente
Trombocitopenie ^h	Foarte frecvente	Frecvente
Limfopenie ⁱ	Foarte frecvente	Frecvente
Neutropenie febrilă	Frecvente	Frecvente

Aparate, sisteme și organe / termen preferat sau reacție adversă	Toate gradele	Gradul 3–4
Tulburări ale sistemului imunitar		
Sindromul de eliberare de citokine ^j	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		
Apetit scăzut	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Hipopotasemie	Frecvente	Frecvente
Hipofosfatemie	Frecvente	Frecvente
Hipomagneziemie	Frecvente	Mai puțin frecvente
Sindromul de liză tumorală ^k	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos		
Cefalee	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune ^j	Frecvente	
Tulburări cardiace		
Aritmii cardiace ^l	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Efuziune pleurală	Frecvente	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale		
Diaree	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Durere abdominală ^m	Foarte frecvente	Frecvente
Greață	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Vărsătură	Frecvente	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Iritații cutanate ⁿ	Foarte frecvente	
Prurit	Frecvente	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Durere musculo-scheletală ^o	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Reacții la locul de injectare ^p	Foarte frecvente	
Fatigabilitate ^q	Foarte frecvente	Frecvente
Pirexie ^r	Foarte frecvente	Frecvente
Edem ^s	Foarte frecvente	Frecvente
Investigații		
Alanin aminotransferaza crescută	Frecvente	Frecvente
Aspartat aminotransferaza crescută	Frecvente	Frecvente
Creatinină serică crescută	Frecvente	
Sodiu seric scăzut ^t	Frecvente	Mai puțin frecvente
Fosfataza alcalină crescută	Frecvente	

Gradul reacțiilor adverse a fost determinat pe baza NCI CTCAE versiunea 5.0

^aInfecția virală include COVID-19, coriorretinita cu citomegalovirus, colita cu citomegalovirus, infecția cu citomegalovirus, reactivarea infecției cu citomegalovirus, gastroenterita virală, herpes simplex, reactivarea herpes simplex, infecție cu virusul herpetic, herpes zoster, herpes oral, sindrom COVID-19 post-acute și infecție cu virusul varicelo-zosterian

^bPneumonia include pneumonia COVID-19 și pneumonia

^cInfecțiile tractului respirator superior includ laringita, faringita, infecția cu virusul respirator sincițial, rinita, infecția cu rinovirus și infecția tractului respirator superior

^dInfecția fungică include infecția candida, candidoza esofagiană, candidoza orală și candidoza orofaringiană

^eSepsisul include bacteriemia, sepsisul și șocul septic

^fNeutropenia include neutropenia și reducerea numărului de neutrofile

^gAnemia include anemia și reducerea feritinei serice

^hTrombocitopenia include reducerea numărului de trombocite și trombocitopenia

ⁱLimfopenia include scăderea numărului de limfocite și limfopenie

^jEvenimente al căror grad este stabilit pe baza criteriilor de consens ale Societății Americane pentru Transplant și Terapie Celulară (American Society for Transplantation and Cellular Therapy – ASTCT)

^kGradul sindromului clinic de liză tumorală a fost stabilit pe baza metodei Cairo-Bishop

^lAritmiile cardiace includ bradicardia, bradicardia sinusală, tahicardia sinusală, tahicardia supraventriculară și tahicardia

^mDurerea abdominală include disconfortul abdominal, durerea abdominală, durerea abdominală inferioară, durerea abdominală superioară și sensibilitatea abdominală

ⁿIritația cutanată include iritația cutanată, eritemul, iritația maculară, iritația maculo-papulară, iritația papulară, iritația pruriginoasă, iritația pustulară și iritația veziculară

^oDurerea musculo-scheletală include durerea de spate, durerea osoasă, durerea în flanc, durerea musculo-scheletală toracică, durerea musculo-scheletală, mialgia, durerea de gât, durerea toracică non-cardiacă, durerea, durerea la nivelul extremităților și durerea vertebrală

^pReacțiile la locul de injectare includ echimoze la locul de injectare, eritem la locul de injectare, hipertrofie la locul de injectare, inflamare la locul de injectare, tumefiere la locul de injectare, nodul la locul de injectare, edem la locul de injectare, durere la locul de injectare, prurit la locul de injectare, iritație la locul de injectare, reacție la locul de injectare, umflare la locul de injectare și urticarie la locul de injectare.

^qFatigabilitatea include astenia, fatigabilitatea și letargia

^rPirexia include creșterea temperaturii corporale și pirexia

^sEdemul include edemul feței, edemul generalizat, edemul, edemul periferic, inflamația periferică, inflamația și inflamația feței

^tSodiul seric scăzut include sodiul seric scăzut și hiponatremia

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul de eliberare de citokine

Schemă de administrare progresivă cu 2 trepte (limfom difuz cu celulă mare B și limfom folicular)

În studiul GCT3013-01, CRS de orice grad a survenit la 58% (171/296) dintre pacienții cu limfom cu celulă mare B și limfom folicular tratați cu epcoritamab în schema de administrare progresivă cu 2 trepte. Incidența evenimentelor de gradul 1 a fost de 35%, a evenimentelor de gradul 2 a fost de 21% și a evenimentelor de gradul 3 a fost de 2,4%. CRS recurent a survenit la 21% dintre pacienți. CRS de orice grad a apărut la 9,8% dintre pacienți după doza de inițiere (Ciclul 1, Ziua 1), la 13% după doza intermediară (Ciclul 1, Ziua 8), la 51% după prima doză de menținere (Ciclul 1, Ziua 15), la 6,5% după a doua doză de menținere (Ciclul 1, Ziua 22) și la 3,7% după a treia doză de menținere (Ciclul 2, Ziua 1) sau ulterior. Timpul median de apariție a CRS în raport cu doza de epcoritamab administrată cel mai recent a fost de 2 zile (interval: 1-12 zile). Timpul median de apariție în raport cu prima doză de menținere a fost de 19,3 ore (interval: <0,1-7 zile). CRS s-a remis la 99% dintre pacienți, iar durata mediană a evenimentelor CRS a fost de 2 zile (interval: 1-54 zile).

Dintre cei 171 de pacienți care au avut CRS, cele mai frecvente semne și simptome au inclus pirexia (99%), hipotensiunea (32%) și hipoxia (16%). Printre celelalte semne și simptome ale CRS care au survenit la ≥3% dintre pacienți s-au numărat frisoanele (11%), tahicardia (inclusiv tahicardia sinusală (11%)), cefalea (8,2%), greața (4,7%) și vărsăturile (4,1%). Nivelul ridicat tranzitoriu al enzimelor hepatice (ALT sau AST > 3xLSVN) a survenit concomitent cu CRS la 4,1% dintre pacienții cu CRS. Vezi pct. 4.2 și 4.4 pentru recomandări de monitorizare și gestionare.

Schemă de administrare progresivă cu 3 trepte (limfom folicular)

În studiul GCT3013-01, CRS de orice grad a survenit la 49% (42/86) dintre pacienții tratați cu epcoritamab în schema recomandată de administrare progresivă cu 3 trepte în limfomul folicular. Incidența evenimentelor de gradul 1 a fost de 40%, a evenimentelor de gradul 2 a fost de 9%. Nu au fost raportate evenimente CRS de grad ≥ 3. CRS recurent a survenit la 23% dintre pacienți.

Majoritatea evenimentelor CRS au survenit în timpul ciclului 1, când 48% dintre pacienți au manifestat un eveniment. În ciclul 1, CRS a survenit la 12% dintre pacienți după doza de inițiere (Ciclul 1, Ziua 1), la 5,9% dintre pacienți după doza intermediară (Ciclul 1, Ziua 8), la 15% dintre pacienți după a doua doză intermediară (Ciclul 1, Ziua 15) și la 37% dintre pacienți după prima doză de menținere (Ciclul 1, Ziua 22). Timpul median de apariție a CRS în raport cu doza de epcoritamab administrată cel mai recent a fost de 59 ore (interval: 1- 8 zile). Timpul median de apariție în raport cu prima doză de menținere a fost de 61 ore (interval: 1-8 zile). CRS s-a remis la 100% dintre pacienți, iar durată mediană a evenimentelor CRS a fost de 2 zile (interval: 1-14 zile).

Reacții adverse grave atribuite CRS au apărut la 28% dintre pacienții cărora li s-a administrat epcoritamab.

Amânarea dozei din cauza CRS a avut loc la 19% dintre pacienții cărora li s-a administrat epcoritamab.

Dintre cei 42 pacienți care au prezentat CRS la doza recomandată, cele mai frecvente ($\geq 10\%$) semne și simptome ale CRS au inclus pirexia (100%) și hipotensiunea arterială (14%). În plus față de utilizarea corticosteroizilor, tocilizumab a fost utilizat pentru a gestiona evenimentul CRS la 12% dintre pacienți.

Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune

În studiul GCT3013-01, ICANS a survenit la 4,7% (18/382) dintre pacienții tratați cu epcoritamab; 3,1% au suferit evenimente de gradul 1 și 1,3% au suferit evenimente de gradul 2. Un pacient (0,3%) a suferit un eveniment ICANS de gradul 5 (letal). Timpul median de apariție a primului eveniment ICANS de la începutul tratamentului cu epcoritamab (Ciclul 1, Ziua 1) a fost de 18 zile (interval: 8–141 zile). ICANS s-a remis la 94% (17/18) dintre pacienți, prin îngrijire de susținere. Timpul median de remitere a ICANS a fost de 2 zile (interval: 1-9 zile). La cei 18 pacienți cu ICANS, apariția ICANS a survenit înainte de CRS în cazul a 11% dintre pacienți, concomitent cu CRS la 44% dintre pacienți, după apariția CRS la 17% dintre pacienți și în absența CRS la 28% dintre pacienți.

Infecții grave

Limfom cu celulă mare B

În studiul GCT3013-01, infecții grave de orice grad au survenit la 25% (41/167) dintre pacienții cu limfom cu celulă mare B tratați cu epcoritamab. Cele mai frecvente infecții grave au inclus COVID-19 (6,6%), pneumonia COVID-19 (4,2%), pneumonia (3,6%), sepsis (2,4%), infecțiile tractului respirator superior (1,8%), bacteriemia (1,2%) și șocul septic (1,2%). Timpul median de apariție a primei infecții grave după începerea tratamentului cu epcoritamab (Ciclul 1, Ziua 1) a fost de 56 de zile (interval: 4-631 zile), cu o durată mediană de 15 zile (interval: 4-125 zile). La 7 pacienți (4,2%), au apărut infecții de gradul 5.

Limfom folicular

În studiul GCT3013-01, infecții grave de orice grad au survenit la 32% (68/215) dintre pacienții cu limfom folicular tratați cu epcoritamab. Cele mai frecvente infecții grave au inclus COVID-19 (8,8%), pneumonia COVID-19 (5,6%), pneumonia (3,7%), infecția tractului urinar (1,9%) și pneumonia cu *pneumocystis jirovecii* (1,4%). Timpul median de apariție a primei infecții grave după începerea tratamentului cu epcoritamab (Ciclul 1, Ziua 1) a fost de 81 zile (interval: 1-636 zile), cu o durată mediană de 18 zile (interval: 4-249 zile). Evenimentele de infecție de gradul 5 au survenit la 8 (3,7%) pacienți, dintre care 6 (2,8%) au fost atribuite COVID-19 sau pneumoniei COVID-19.

Neutropenia

În studiul GCT3013-01, neutropenia de orice grad a survenit la 28% (105/382) dintre pacienți, incluzând evenimente de gradul 3–4 (23%). Timpul median de apariție a primului eveniment de neutropenie/reducere a numărului de neutrofile a fost de 65 de zile (interval: 2-750 zile), cu o durată mediană de 15 zile (interval: 2-415 zile). Dintre cei 105 de pacienți care au suferit evenimente de neutropenie/reducere a numărului de neutrofile, 61% au primit G-CSF pentru tratarea evenimentelor.

Sindromul de liză tumorală

În studiul GCT3013-01, TLS a survenit la 1,0% (4/382) dintre pacienți. Timpul median până la debut a fost de 18 zile (interval: 8-33 zile) și durata mediană a fost de 3 zile (interval: 2-4 zile).

Exacerbarea tumorală

În studiul GCT3013-01, exacerbarea tumorală a apărut la 1,6% (6/382) dintre pacienți, toate evenimentele fiind de gradul 2. Timpul median până la debut a fost de 19,5 zile (interval 9-34 de zile), iar durata mediană a fost de 9 zile (interval 1-50 de zile).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, monitorizați pacientul pentru a detecta orice semne sau simptome de reacții adverse și administrați tratament de susținere adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01FX27

Mecanism de acțiune

Epcoritamab este un anticorp umanizat IgG1 bispecific care se leagă de un anumit epitop extracelular pentru CD20 de pe celulele B și pentru CD3 de pe celulele T. Activitatea epcoritamab depinde de cuplarea simultană a epcoritamab la celulele canceroase cu expresie CD20 și a celulelor T endogene cu expresie CD3, care induce activarea specifică a celulelor T și distrugerea celulelor cu expresie CD20 de către celulele T.

Regiunea Fc din epcoritamab este suprimată pentru a preveni mecanismele efectoare imune independente de țintă, cum ar fi citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC), citotoxicitatea celulară dependentă de complement (CDC) și fagocitoza celulară dependentă de anticorpi (ADCP).

Efecte farmacodinamice

Epcoritamab a indus reducerea rapidă și susținută a numărului de celule B circulante (reducere definită ca număr de celule B $CD19 \leq 10$ celule/ μ l) la subiecții care au celule B detectabile la inițierea tratamentului. 21% dintre subiecți (n=33) cu DLBCL și 50% dintre subiecți (n=56) cu FL aveau celule B circulante detectabile la inițierea tratamentului. Reducerea tranzitorie a celulelor T circulante a fost observată imediat după fiecare doză în Ciclul 1 și a fost urmată de expansiunea celulelor T în ciclurile ulterioare.

În studiul GCT3013-01, în urma administrării subcutanate de epcoritamab în schema recomandată de administrare progresivă cu 2 trepte la pacienții cu LBCL, au survenit creșteri modeste și tranzitorii ale nivelurilor circulante ale anumitor citokine (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 și IL-10), în principal după prima doză de menținere (48 mg), nivelurile maxime fiind atinse între 1 și 4 zile după administrarea dozei. Valorile citokinelor au revenit la nivelul de referință înaintea următoarei doze de menținere, cu toate acestea, creșteri ale citokinelor au putut fi observate și după Ciclul 1.

În studiul GCT3013-01, în urma administrării subcutanate de epcoritamab în schema recomandată de administrare progresivă cu 3 trepte la pacienții cu FL, nivelurile mediane de IL-6 asociate cu riscul de CRS au rămas constant scăzute după fiecare doză în Ciclul 1 și ulterior, în special după prima doză de menținere, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat doza progresivă cu 2 trepte.

Imunogenitatea

Anticorpul anti-medicament (AAM) au fost detectați frecvent. Incidența AAM cu schema de administrare progresivă cu 2 trepte (0,16/0,8/48 mg) la populația combinată cu DLBCL și FL a fost de 3,4% (3,4% pozitiv, 93,9% negativ și 2,7% nedeterminat, N=261 pacienți evaluabili) și 3,3% (3,3% pozitiv, 95% negativ și 1,7% nedeterminat, N=60 pacienți evaluabili), în studiile GCT3013-01 și, respectiv, GCT3013-04.

Incidența AAM apărută în urma tratamentului în cazul schemei de administrare progresivă cu 3 trepte (0,16/0,8/3/48 mg) în cohorta de optimizare cu FL a fost de 7% (7% pozitiv, 91,5% negativ și 1,4% nedeterminat, N= 71 pacienți evaluabili) în studiul GCT3013-01. Un subiect este clasificat ca nedeterminat dacă pacientul este confirmat pozitiv pentru AAM la momentul inițial, dar nu există nicio înregistrare pozitivă confirmată în timpul tratamentului sau dacă titrul AAM confirmat pozitiv, înregistrat în timpul tratamentului, este egal sau mai mic decât valoarea inițială.

Nu au fost observate dovezi ale impactului AAM asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței, cu toate acestea, datele sunt încă limitate. Anticorpul neutralizant nu au fost evaluați.

Eficacitate și siguranță clinică

Limfom difuz cu celule mari B

Studiul GCT3013-01 a fost un studiu în regim deschis, cu cohorte multiple, multicentric, cu un singur braț de tratament, care a evaluat epcoritamab ca monoterapie la pacienții cu limfom cu celule B mari (LBCL), inclusiv limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) recidivat sau refractar după două sau mai multe linii de terapie sistemică. Studiul a inclus o etapă de creștere a dozei și o etapă de expansiune. Etapa de expansiune a studiului a inclus o cohortă cu limfom non-Hodgkin agresiv (aNHL), o cohortă cu NHL indolent (iNHL) și o cohortă cu limfom cu celule de manta (MCL). Cohorta pivotală cu aNHL a constatat în pacienți cu LBCL (N = 157), inclusiv pacienți cu DLBCL (N = 139, 12 pacienți care aveau rearanjamente ale genelor MYC, BCL2 și/sau BCL6, respectiv DH/TH), cu limfom cu celule B de grad înalt (HGBCL) (N = 9), cu limfom folicular de gradul 3B (FL) (N = 5) și pacienți cu limfom mediastinal primar cu celule B (PMBCL) (N = 4). În cohorta DLBCL, 29% (40/139) dintre pacienți au avut DLBCL transformat care provenea dintr-un limfom indolent. Pacienții incluși în studiu trebuiau să aibă un neoplasm cu celule B mature CD20+ documentat, în conformitate cu clasificarea OMS 2016 sau cu clasificarea OMS 2008, pe baza raportului patologic reprezentativ, să fi înregistrat eșecul transplantului autolog de celule stem hematopoietice (HSCT) sau să fi fost ineligibili pentru HSCT autolog, pacienți cu un număr de limfocite $< 5 \times 10^9/l$ și pacienți care primiseră anterior cel puțin 1 terapie cu anticorpi monoclonali anti-CD20.

Studiul a exclus pacienții cu limfom extins la nivelul sistemului nervos central (SNC), tratament anterior prin HSCT alogeneic sau transplant de organe solide, boli infecțioase cronice active, orice pacienți cu imunitate redusă cunoscută la nivelul celulelor T, un clearance al creatininei mai mic de 45 ml/min, alanin aminotransferază > 3 ori limita superioară a valorilor normale, o fracție de ejeecție cardiacă mai mică de 45% și afecțiuni cardiovasculare cunoscute, semnificative clinic. Eficacitatea a fost evaluată la 139 pacienți cu DLBCL care au primit cel puțin o doză de epcoritamab s.c. în cicluri de 4 săptămâni, respectiv 28 de zile. Monoterapia cu epcoritamab a fost administrată în schema recomandată de administrare progresivă cu 2 trepte, după cum urmează:

- Ciclul 1: epcoritamab 0,16 mg în Ziua 1, 0,8 mg în Ziua 8, 48 mg în Ziua 15 și Ziua 22
- Ciclurile 2-3: epcoritamab 48 mg în Zilele 1, 8, 15 și 22
- Ciclurile 4-9: epcoritamab 48 mg în Zilele 1 și 15
- Ciclul 10 și ciclurile ulterioare: epcoritamab 48 mg în Ziua 1

Pacienții au continuat să primească epcoritamab până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Datele demografice și caracteristicile la momentul de referință sunt prezentate în tabelul 8.

Tabelul 8 Date demografice și caracteristici la momentul de referință ale pacienților cu DLBCL din studiul GCT3013-01

Caracteristici	(N = 139)
Vârsta	
Mediană, ani (min, max)	66 (22, 83)
< 65 ani, n (%)	66 (47)
de la 65 la < 75 ani, n (%)	44 (32)
≥ 75 ani, n (%)	29 (21)
Bărbați, n (%)	85 (61)
Rasă, n (%)	
Albă	84 (60)
Asiatică	27 (19)
Altele	5 (4)
Neraportată	23 (17)
Statut performanță ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stadiul bolii^c la diagnosticarea inițială, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Număr de linii anterioare de terapie anti-limfom	
Mediană (min, max)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Istoric boală DLBCL; n (%)	
DLBCL de novo	97 (70)
DLBCL transformat din limfom indolent	40 (29)
Analiză FISH conform laboratorului central^d, N = 88	
Limfom dublu lovit/triplu lovit, n (%)	12 (14)
HSCT autolog anterior	26 (19)
Terapie anterioară; n (%)	
CAR-T anterior	53 (38)
Boală primară refractară ^a	82 (59)
Refractară la ≥ 2 terapii anti-limfom consecutive anterioare ^b	104 (75)
Refractară la cea mai recentă terapie antineoplazică sistemică ^b	114 (82)
Refractară la o terapie anti-CD20 anterioară	117 (84)
Refractară la CAR-T	39 (28)
^a Un pacient este considerat a fi primar refractar dacă este refractar la terapia anti-limfom standard. ^b Un pacient este considerat refractar dacă manifestă progresie a bolii în timpul terapiei sau progresie a bolii în termen de < 6 luni după finalizarea terapiei. Un pacient este considerat a fi în recidivă dacă boala reapare la ≥ 6 luni după finalizarea terapiei. ^c Conform stadiilor Ann Arbor. ^d Analiza FISH post-hoc a laboratorului central a fost efectuată pe secțiunile de țesut tumoral disponibile pentru diagnostic la momentul de referință, de la 88 de pacienți cu DLBCL.	

Obiectivul primar de evaluare a eficacității a fost rata globală de răspuns (RGR) determinată pe baza criteriilor Lugano (2014), conform evaluării efectuate de către un comitet de analiză independent

(Independent Review Committee-IRC). Durata mediană de monitorizare ulterioară a fost de 15,7 luni (interval: 0,3-23,5 luni). Durata mediană a expunerii a fost de 4,1 luni (interval: 0-23 luni).

Tabelul 9 Rezultate de eficacitate ale studiului GCT3013-01 la pacienții cu DLBCL^a

Obiectiv de evaluare Evaluare IRC	Epcoritamab (N = 139)
RGR ^b , n (%)	86 (62)
(Î 95 %)	(53,3; 70)
RC ^b , n (%)	54 (39)
(Î 95%)	(30,7; 47,5)
RP, n (%)	32 (23)
(Î 95%)	(16,3; 30,9)
DR ^b	
Mediană (Î 95%), luni	15,5 (9,7; NR)
DRC ^b	
Mediană (Î 95%), luni	NR (12,0; NR)
TPR, mediană (interval), luni	1,4 (1; 8,4)
Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; DR = durata răspunsului; DRC = durata răspunsului complet; IRC = comitet de analiză independent; RGR = rată globală de răspuns; RP = răspuns parțial; TPR = timp până la răspuns ^aDeterminat pe baza criteriilor Lugano (2014), conform evaluării de către un comitet de analiză independent (IRC) ^bA inclus pacienți cu boală progresivă (BP) inițială conform criteriilor Lugano sau răspuns nedeterminat (RN) conform criteriilor LYRIC care au obținut ulterior RP/RC.	

Timpul median până la RC a fost de 2,6 luni (interval: 1,2-10,2 luni).

Limfom folicular

Studiul GCT3013-01 a fost un studiu în regim deschis, cu cohorte multiple, multicentric, cu un singur braț de tratament, care a evaluat epcoritamab ca monoterapie la pacienții cu limfom folicular (FL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică. Studiul a inclus o etapă de creștere a dozei, o etapă de expansiune și o etapă de optimizare cu doză progresivă cu 3 trepte. Etapa de expansiune a studiului a inclus o cohortă cu limfom non-Hodgkin agresiv (aNHL), o cohortă cu NHL indolent (iNHL) și o cohortă cu limfom cu celule de manta (MCL). Cohorta pivotală cu iNHL a inclus pacienți cu FL. Pacienții incluși în studiu trebuiau să aibă un neoplasm cu celule B mature CD20+ documentat, în conformitate cu clasificarea OMS 2016 sau cu clasificarea OMS 2008, pe baza raportului patologic reprezentativ, cu FL 1-3A confirmat histologic la diagnosticul inițial fără dovezi clinice sau patologice de transformare. Toți pacienții prezentau boală recidivată sau refractară la ultima linie de terapie anterioară și fuseseră tratați anterior cu cel puțin 2 linii de terapie antineoplazică sistemică, inclusiv cel puțin 1 terapie care conține anticorp monoclonal anti-CD20 și un agent alchilant sau lenalidomidă. Studiul a exclus pacienții cu limfom extins la nivelul SNC, tratament prin HSCT alogeneic sau transplant de organe solide, boli infecțioase active în curs de desfășurare, orice pacienți cu imunitate redusă cunoscută la nivelul celulelor T, un clearance al creatininei mai mic de 45 ml/min, alanin aminotransferază > 3 ori limita superioară a valorilor normale și o fracție de ejeție cardiacă mai mică de 45%. Eficacitatea a fost evaluată la 128 pacienți care au primit epcoritamab subcutanat (s.c.) în cicluri de 4 săptămâni, respectiv 28 de zile. Monoterapia cu epcoritamab a fost administrată în schema de administrare progresivă cu 2 trepte, după cum urmează:

- Ciclul 1: epcoritamab 0,16 mg în Ziua 1, 0,8 mg în Ziua 8, 48 mg în Ziua 15 și 48 mg în Ziua 22
- Ciclurile 2-3: epcoritamab 48 mg în Zilele 1, 8, 15 și 22
- Ciclurile 4-9: epcoritamab 48 mg în Zilele 1 și 15
- Ciclul 10 și ciclurile ulterioare: epcoritamab 48 mg în Ziua 1

Pacienții au continuat să primească epcoritamab până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Numărul median de cicluri inițiate a fost de 8 și 60% au primit 6 cicluri.

Datele demografice și caracteristicile la momentul de referință sunt prezentate în tabelul 10.

Tabelul 10 Date demografice și caracteristici la momentul de referință ale pacienților cu FL din studiul GCT3013-01

Caracteristici	(N = 128)
Vârsta	
Mediană, ani (min, max)	65 (39, 84)
< 65 ani, n (%)	61 (48)
de la 65 la < 75 ani, n (%)	50 (39)
≥ 75 ani, n (%)	17 (13)
Bărbați, (%)	79 (62)
Rasă, n (%)	
Albă	77 (60)
Asiatică	7 (6)
Altele	2 (1,6)
Neraportată	42 (33)
Statut performanță ECOG; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Număr de linii anterioare de terapie, n (%)	
Mediană (min, max)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Stadializare Ann Arbor (%)	
Stadiul III/IV	109 (85)
FLIPI la momentul inițial, n (%)	
2	31(24)
3-5	78 (61)
Mase tumorale mari, n (%)	33 (26)
Terapie anterioară; n (%)	
Transplant autolog de celule stem	24 (19)
Terapie cu celule ale receptorului antigenului chimeric (CAR)-T	6 (5)
Terapie cu rituximab plus lenalidomidă	27 (21)
Inhibitor PI3K	29 (23)
Progresia bolii în decurs de 24 luni de la prima terapie sistemică	67 (52)
Refractară la:	
≥ 2 terapii anti-limfom consecutive anterioare	70 (55)
Cea mai recentă terapie antineoplazică sistemică	88 (69)
O terapie cu anticorp monoclonal anti-CD20 anterioară	101 (79)
Atât o terapie cu anticorp monoclonal anti-CD20, cât și o terapie cu alchilator	90 (70)

Eficacitatea a fost evaluată pe baza ratei globale de răspuns (RGR) determinată pe baza criteriilor Lugano (2014), conform evaluării efectuate de către un comitet de analiză independent (Independent Review Committee – IRC). Durata mediană de monitorizare a duratei răspunsului (DR) a fost de 16,2 luni. Rezultatele de eficacitate sunt sumarizate în tabelul 11.

Tabelul 11 Rezultate de eficacitate ale studiului GCT3013-01 la pacienții cu FL

Obiectiv de evaluare ^a Evaluare IRC	Epcoritamab (N = 128)
RGR ^b , n (%)	106 (83)
(Î 95%)	(75,1, 88,9)
RC ^b , n (%)	81 (63)
(Î 95%)	(54,3, 71,6)
RP, n (%)	25 (20)
(Î 95%)	(13,1, 27,5)
DR ^b	
Mediană (Î 95%), luni	21,4 (13,7, NR)
DRC ^b	
Mediană (Î 95 %), luni	NR (21,4, NR)
Estimată la 12 luni, % (Î 95%)	78,6 (67,3, 86,4)
TPR, mediană (interval), luni	1,4 (1, 3)
Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; DR = durata răspunsului; DRC = durata răspunsului complet ; IRC = comitet de analiză independent; RGR = rată globală de răspuns; SFP = supraviețuirea fără progresie; TPR = timp până la răspuns ^adeterminat pe baza criteriilor Lugano (2014), conform evaluării de către un comitet de analiză independent (IRC) ^bA inclus pacienți cu boală progresivă (BP) inițială conform criteriilor Lugano sau răspuns nedeterminat (RN) conform criteriilor LYRIC care au obținut ulterior RP/RC.	

Timpul median până la RC a fost de 1,5 luni (interval: 1,2-11,1 luni).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu epcoritamab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul afecțiunilor maligne cu celule B mature, conform deciziei privind planurile de investigație pediatrică (PIP), în indicația aprobată (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica în populație după administrarea subcutanată de epcoritamab a fost descrisă pe baza unui model cu două compartimente, respectiv absorbția subcutanată de ordinul întâi și eliminarea mediata de țintă a medicamentului. Variabilitatea farmacocinetică moderată până la înaltă pentru epcoritamab a fost observată și caracterizată de variabilitatea interindividuală (VII), cu un coeficient de variație (CV) de la 25,7% până la 137,5% al parametrilor farmacocinetici pentru epcoritamab.

La pacienții cu LBCL din studiul GCT3013-01, pe baza expunerilor estimate individual folosind modelarea farmacocinetică a populației, după schema recomandată de administrare s.c. progresivă cu

2 trepte de epcoritamab de 48 mg, media geometrică (% CV) C_{max} pentru epcoritamab este de 10,8 mcg/ml (41,7%), iar ASC_{0-7z} este de 68,9 zi*mcg/ml (45,1%) la sfârșitul programului de dozare săptămânală. Valoarea C_{min} în săptămâna 12 este de 8,4 (53,3%) mcg/ml. Media geometrică (% CV) C_{max} pentru epcoritamab este de 7,52 mcg/ml (41,1%), iar ASC_{0-14z} este de 82,6 zi*mcg/ml (49,3%) la sfârșitul schemei de administrare la 2 săptămâni. Valoarea C_{min} pentru schema de administrare la 2 săptămâni este de 4,1 (73,9%) mcg/ml. Media geometrică (% CV) C_{max} pentru epcoritamab este de 4,76 mcg/ml (51,6%), iar ASC_{0-28z} este de 74,3 zi*mcg/ml (69,5%) în stare stabilă în timpul schemei de administrare la 4 săptămâni. Valoarea C_{min} pentru schema de administrare la 4 săptămâni este de 1,2 (130%) mcg/ml.

Parametrii de expunere la epcoritamab la pacienții cu FL au fost în concordanță cu parametrii de expunere observați la pacienții cu LBCL. Expunerea la epcoritamab este similară între subiecții cu FL cărora li s-a administrat schema de administrare progresivă cu 3 trepte și schema de administrare progresivă cu 2 trepte, cu excepția concentrațiilor minime tranzitorii mai mici, așa cum era de așteptat, la Ciclu 1, Ziua 15 după a doua doză intermediară (3 mg) din cadrul schemei de administrare progresivă cu 3 trepte, comparativ cu prima doză de menținere de 48 mg din cadrul schemei de administrare progresivă cu 2 trepte.

Absorbție

Concentrațiile maxime au survenit în jurul a 3-4 zile (T_{max}) la pacienții cu LBCL care au primit doza de menținere de 48 mg.

Distribuție

Media geometrică (% CV) a volumului central de distribuție este de 8,27 l (27,5%) și volumul de distribuție aparent în stare stabilă este de 25,6 l (81,8%), pe baza modelării farmacocinetice a populației.

Metabolizare

Calea metabolică nu a fost studiată direct pentru epcoritamab. În mod similar cu alte medicamente proteice, este de așteptat ca epcoritamab să se degradeze în peptide mici și aminoacizi prin intermediul căilor catabolice.

Eliminare

Este de așteptat ca epcoritamab să treacă printr-un proces de clearance saturabil mediat de țintă. Media geometrică (% CV) a valorii de clearance (l/zi) este de 0,441 (27,8%). Timpul de înjumătățire pentru epcoritamab depinde de concentrație. Timpul de înjumătățire mediu geometric derivat din modelul farmacocinetic în populație pentru doza de menținere de epcoritamab (48 mg) a variat între 22 și 25 de zile, în funcție de frecvența de administrare.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat efecte importante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii pentru epcoritamab (ASC în Ciclu 1 de max. cca 36%) pe baza vârstei (20-89 ani), sexului sau rasei/etniei (albă, asiatică sau altele), a clearance-ului creatininei în cazul insuficienței renale ușoare până la moderate ($ClCr \geq 30$ ml/min până la $ClCr < 90$ ml/min) și a insuficienței hepatice ușoare (bilirubină totală $\leq$ LSVN și $AST > LSVN$, sau bilirubină totală de 1 până la 1,5 ori mai mare decât LSVN și orice AST) după luarea în considerare a diferențelor de greutate corporală. Nu au fost studiați pacienți cu insuficiență renală severă sau terminală ($ClCr < 30$ ml/min) sau insuficiență hepatică severă (bilirubină totală > 3 ori mai mare decât LSVN și orice AST). Există date foarte limitate privind insuficiența hepatică moderată (bilirubină totală de $> 1,5$ până la 3 ori mai mare decât LSVN și orice AST , $N=1$). Prin urmare, farmacocinetica pentru epcoritamab este necunoscută în aceste populații.

La fel ca în cazul altor proteine terapeutice, greutatea corporală (39-172 kg) are un efect semnificativ statistic asupra farmacocineticii pentru epcoritamab. Pe baza analizei expunere-răspuns și a datelor clinice, luând în calcul expunerile pacienților cu greutate corporală redusă (de ex., 46 kg) sau ridicată (de ex., 105 kg) și pe toate grupele de greutate corporală (< 65 kg, 65-< 85, ≥ 85), efectul asupra expunerii nu este relevant clinic.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica epcoritamabului nu a fost stabilită la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Farmacologie și/sau toxicologie animală

Nu au fost efectuate studii privind efectele toxice ale epcoritamabului asupra funcției de reproducere sau dezvoltării la animale.

La maimuțele cynomolgus, s-au observat efecte care corespund în general mecanismului farmacologic de acțiune pentru epcoritamab. Aceste constatări au inclus semne clinice adverse asociate cu doza (inclusiv voma, nivelul de activitate redus și mortalitatea la doze crescute), eliberarea de citokine, alterări hematologice reversibile, reducere reversibilă a numărului de celule B în sângele periferic și reducere reversibilă a celularității limfoide în țesuturile limfoide secundare.

Mutagenitate

Nu au fost efectuate studii de mutagenitate pentru epcoritamab.

Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate pentru epcoritamab.

Reducerea fertilității

Nu au fost efectuate studii de fertilitate pe animale pentru epcoritamab; epcoritamab nu a cauzat, însă, modificări toxicologice ale organelor reproducătoare ale masculilor și femelelor de maimuțe cynomolgus la doze de până la 1 mg/kg/săptămână în cadrul unui studiu de toxicitate generală intravenoasă cu durată de 5 săptămâni. Expunerile din ASC (medie de timp pe 7 zile) la doza ridicată la maimuțele cynomolgus au fost similare cu cele ale pacienților (ASC₀₋₇₂) care au primit doza recomandată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu trihidrat
Acid acetic
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente și/sau diluanți, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani.

Epcoritamab preparat

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 de ore la 2 °C până la 8 °C, inclusiv o perioadă de până la 12 ore la temperatura camerei (20-25 °C).

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare a produsului aflat în uz cad în responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu vor depăși 24 de ore la 2 °C până la 8 °C, exceptând cazul în care prepararea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Reduceți la minimum expunerea la lumina soarelui. Lăsați soluția de epcoritamab să se echilibreze la temperatura camerei înainte de administrare. După depășirea perioadei de păstrare permise, aruncați soluția de epcoritamab neutilizată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă tip I cu dop de cauciuc din bromobutil acoperit cu fluoropolimer în zona de contact și sigiliu de aluminiu cu capac tip flip-off din plastic portocaliu, conținând 48 mg per 0,8 ml de soluție injectabilă.

Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Epcoritamab trebuie preparat și administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, sub formă de injecție subcutanată.

Fiecare flacon de epcoritamab este destinat pentru o singură utilizare.

Fiecare flacon conține o supraumplere care permite extragerea cantității menționate pe etichetă.

Epcoritamab este administrat în cicluri de 28 de zile, cu respectarea schemei de administrare de la pct. 4.2.

Epcoritamab trebuie inspectat vizual pentru a depista particule și decolorări înainte de administrare. Soluția injectabilă trebuie să fie o soluție incoloră până la gălbuie. Nu utilizați dacă soluția este decolorată, tulbure sau dacă sunt prezente particule străine.

Instrucțiuni de preparare a dozei de menținere de 48 mg - Nu este necesară diluarea

Flaconul de Tepkinly de 48 mg este furnizat ca soluție pregătită pentru utilizare care nu necesită diluare înainte de administrare.

Epcoritamab trebuie preparat folosind o tehnică aseptică. Nu este necesară filtrarea soluției.

1) Pregătiți flaconul de epcoritamab

a) Luați din frigider un flacon de epcoritamab de 48 mg cu capac de culoare portocalie . b) Lăsați flaconul să ajungă la temperatura camerei timp de cel mult 1 oră. c) Rotiți ușor flaconul de epcoritamab. NU agitați circular și nu agitați viguros flaconul.	
2)	Aspirați doza Aspirați 0,8 ml de epcoritamab într-o seringă.
3)	Etichetați seringă Etichetați seringă cu numele medicamentului, concentrația dozei (48 mg), data și ora curentă. Pentru păstrarea epcoritamab preparat, vezi pct. 6.3.
4)	Aruncați flaconul și orice cantitate neutilizată de epcoritamab în conformitate cu reglementările locale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1759/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 septembrie 2023
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 iulie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Rentschler Biopharma Inc.
27 Maple Street
Milford, MA 01757
S.U.A.

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului pentru reducerea riscurilor importante identificate privind CRS și ICANS constau într-un card al pacientului, care vizează pacienții tratați cu epcoritamab.

Înainte de lansarea epcoritamab în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu autoritatea națională competentă cu privire la conținutul și formatul cardului pacientului, inclusiv suporturile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se va asigura că, în fiecare stat membru în care epcoritamab este pus pe piață, profesioniștii din domeniul sănătății care pot prescrie epcoritamab și pacienții tratați cu epcoritamab au acces la/primesc cardul pacientului, care va oferi pacienților informații și explicații privind riscurile de CRS și ICANS.

Cardul pacientului va conține următoarele mesaje-cheie:

- Informații privind semnele și simptomele de CRS și ICANS
 - Indicația ca pacienții să contacteze cu promptitudine profesionistul din domeniul sănătății/personalul de îngrijire de urgență dacă observă oricare dintre semnele sau simptomele de CRS sau ICANS
 - Un avertisment pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul în orice moment, inclusiv în situații de urgență, care indică faptul că pacientul utilizează epcoritamab.
 - Detaliile de contact ale persoanei care a prescris epcoritamab
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
SEPA: DAPP trebuie să furnizeze CSR actualizat pentru partea de creștere a dozei din studiul GCT3013-01.	22 Dec 2023

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma siguranța și eficacitatea epcoritamab în tratamentul DLBCL R/R după două sau mai multe linii de terapie sistemică, trebuie să se submită CSR primar (inclusiv analiza finală a SG) și CSR final pentru studiul GCT3013-05. - CSR analiza primară (inclusiv analiza finală a SG) – data limită: Q2/2026 - CSR final – data limită: Q1 2029	Q2/2026 Q1/2029
Pentru a confirma siguranța și eficacitatea epcoritamab în tratamentul DLBCL recidivat sau refractar după două sau mai multe linii de terapie sistemică, DAPP trebuie să prezinte raportul final al studiului clinic pentru cohorta pivotală cu aNHL a studiului GCT3013-01.	Q3/2026

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma siguranța și eficacitatea epcoritamab în tratamentul FL R/R după două sau mai multe linii de terapie sistemică, cohorta pivotală de expansiune cu iNHL din studiul GCT3013-01 și cohorta de optimizare cu FL din studiul GCT3013-01 trebuie să fie depuse: - CSR final pentru cohorta pivotală de expansiune cu iNHL – termenul limită: Q2/2028 - CSR final pentru cohorta de optimizare cu FL – termenul limită: Q3/2029.	Q2/2028 Q3/2029
Pentru a confirma beneficiul epcoritamab în FL R/R, DAPP derulează un studiu de fază 3 (studiul M20-638), pentru a evalua siguranța și eficacitatea epcoritamab în asocieră cu R2, comparativ cu R2 în monoterapie la subiecții cu FL R/R după cel puțin o schemă anterioară de chimio-imunoterapie care conține anti-CD20. CSR final va fi depus. CSR final – termenul limită: Q4 2030.	Q4/2030

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tepkinly 4 mg/0,8 ml soluție injectabilă
epcoritamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține 4 mg de epcoritamab în 0,8 ml, la o concentrație de 5 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu trihidrat, acid acetic, sorbitol (E420), polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile. [Vezi prospectul pentru informații suplimentare.](#)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă
4 mg/0,8 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

De unică folosință.

A se dilua înainte de utilizare subcutanată pentru dozele de 0,16 mg și 0,8 mg. Nu este necesară diluarea pentru doza de 3 mg.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

[Deschideți aici](#)

Pentru mai multe informații cu privire la Tepkinly, accesați www.tepkinly.eu sau scanați acest cod.
Codul QR urmează a fi inclus

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1759/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injecție
epcoritamab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

AbbVie (ca siglă)

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tepkinly 48 mg soluție injectabilă
epcoritamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține 48 mg de epcoritamab în 0,8 ml, la o concentrație de 60 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu trihidrat, acid acetic, sorbitol (E420), polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile. [Vezi prospectul pentru informații suplimentare.](#)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

[Soluție injectabilă](#)

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

De unică folosință.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

[Deschideți aici](#)

Pentru mai multe informații cu privire la Tepkinly, accesați www.tepkinly.eu sau scanați acest cod.
[Codul QR urmează a fi inclus](#)

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1759/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Tepkinly 48 mg injecție
epcoritamab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

AbbVie (ca siglă)

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tepkinly 4 mg/0,8 ml soluție injectabilă epcoritamab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
 - Medicul dumneavoastră vă va înmâna un card al pacientului. Citiți-l cu atenție și urmați instrucțiunile de pe el. Păstrați acest card al pacientului la dumneavoastră în permanență.
 - Arătați întotdeauna medicului sau asistentei acest card al pacientului, atunci când vă vedeți sau dacă mergeți la spital.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Tepkinly și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tepkinly
3. Cum să utilizați Tepkinly
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tepkinly
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tepkinly și pentru ce se utilizează

Ce este Tepkinly

Tepkinly este un medicament pentru cancer care conține substanța activă epcoritamab. Tepkinly este utilizat în mod independent (monoterapie) pentru a trata pacienții adulți care suferă de un tip de cancer al sângelui numit limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) sau limfom folicular (FL) în cazul în care boala revine sau nu a răspuns la tratamentul anterior, după cel puțin două terapii anterioare.

Cum funcționează Tepkinly

Epcoritamab este conceput special pentru a vă ajuta propriul dumneavoastră sistem imunitar să atace celulele canceroase (limfomul). Epcoritamab acționează prin atașarea la celulele imunitare și la celulele canceroase ale organismului dumneavoastră, aducându-le împreună, astfel încât sistemul imunitar să poată distruge celulele canceroase.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tepkinly

Nu utilizați Tepkinly

Dacă sunteți alergic la epcoritamab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a primi Tepkinly.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Tepkinly, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă

- aveți sau ați avut probleme cu sistemul nervos, cum ar fi crizele convulsive
- aveți o infecție
- sunteți pe cale să primiți un vaccin sau știți că ați putea avea nevoie de unul în viitorul apropiat.

Dacă vi se aplică oricare dintre condițiile de mai sus (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a primi Tepkinly.

Spuneți imediat medicului dacă apar simptome ale oricăreia dintre reacțiile adverse enumerate mai jos în timpul tratamentului cu Tepkinly sau după terminarea acestuia. Puteți avea nevoie de tratament medical suplimentar.

- **Sindromul de eliberare de citokine** – o afecțiune care pune în pericol viața, care cauzează febră, vărsături, dificultăți de respirație/scurtarea respirației, frisoane, bătăi rapide ale inimii, durere de cap și amețală sau o ușoară senzație de durere de cap și este asociată cu medicamentele care stimulează celulele T.
– Înainte de fiecare injecție subcutanată, puteți primi medicamente care contribuie la reducerea posibilelor reacții de sindrom de eliberare de citokine.
- **ICANS (sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune)** - Simptomele pot include probleme cu utilizarea limbajului (inclusiv vorbire, înțelegere, scriere și citire), amețeli, confuzie/dezorientare, slăbiciune musculară, crize convulsive, inflamarea unei părți a creierului și pierdere a memoriei.
- **Infecții** – puteți observa semne de infecție, precum febră de 38 °C sau peste, frisoane, tuse sau durere la urinare, care pot varia în funcție de localizarea infecției în corp.
- **Sindromul de liză tumorală** – unele persoane pot atinge concentrații neobișnuite ale unor săruri în sânge – cauzate de descompunerea rapidă a celulelor canceroase în timpul tratamentului. Acesta se numește sindrom de liză tumorală (TLS).
 - Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor face analize de sânge pentru a verifica această afecțiune. Înainte de fiecare injecție sub piele, trebuie să fiți bine hidratat și vi se pot administra alte medicamente care pot ajuta la reducerea valorilor mari de acid uric și pot ajuta la reducerea posibilelor efecte ale sindromului de liză tumorală.
- **Exacerbare tumorală** – pe măsură ce cancerul dumneavoastră este distrus, acesta poate reacționa și poate părea că se agravează – acest lucru se numește ”reacția de exacerbare a tumorii”.

Copii și adolescenți

Tepkinly nu este recomandat la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații referitoare la utilizarea în această grupă de vârstă.

Tepkinly împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau utilizați, ați luat sau utilizat recent sau s-ar putea să luați sau să utilizați orice alte medicamente. Aici sunt incluse medicamentele obținute fără rețetă și plantele medicinale.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu utilizați Tepkinly în timpul sarcinii, deoarece acesta poate afecta copilul nenăscut. Medicul dumneavoastră vă poate cere să faceți un test de sarcină înainte de a începe tratamentul.

Contracepția

Dacă sunteți femeie care poate avea copii, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficace pentru a preveni sarcina în timpul tratamentului cu Tepkinly și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de Tepkinly. Dacă rămâneți gravidă în această perioadă, trebuie să informați imediat medicul.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală despre mijloacele adecvate de contracepție.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Tepkinly și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză. Nu se știe dacă Tepkinly se transferă sau nu în laptele uman și dacă, prin urmare, este posibil ca acesta să afecteze copilul.

Fertilitatea

Efectul Tepkinly asupra fertilității la femei și la bărbați este necunoscut.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Din cauza posibilelor simptome de ICANS, trebuie să procedați cu atenție atunci când conduceți vehicule, mergeți pe bicicletă sau operați utilaje grele sau potențial periculoase. Dacă aveți în prezent astfel de simptome, evitați aceste activități și adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului. Vezi pct. 4 pentru mai multe informații despre reacțiile adverse.

Tepkinly conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

Tepkinly conține sorbitol

Acest medicament conține 21,9 mg sorbitol per fiecare flacon, care este echivalent cu 27,33 mg/ml.

Tepkinly conține polisorbitat

Acest medicament conține 0,42 mg polisorbitat 80 per fiecare flacon, echivalent cu 0,4 mg/ml. Polisorbitat 80 poate cauza reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Tepkinly

Un medic cu experiență în tratarea cancerului se va ocupa de tratamentul dvs. Urmăriți programul de tratament pe care vi l-a explicat medicul.

Tepkinly vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală, sub forma unei injecții realizate sub piele.

Tepkinly vă va fi administrat în cicluri de 28 de zile, conform schemei de administrare indicată de medic.

Veți primi Tepkinly conform următoarei scheme

Ciclu	Schema de administrare
Ciclurile 1-3	Săptămânal
Ciclurile 4-9	La fiecare două săptămâni
Ciclu 10 și ciclurile ulterioare	La fiecare patru săptămâni

Puteți primi alte medicamente înainte de a primi Tepkinly. Acest lucru are rolul de a preveni reacțiile adverse precum sindromul eliberării de citokine și febra în Ciclu 1 (și, eventual, în ciclurile viitoare). Printre aceste alte medicamente se pot număra

- Corticosteroizii – cum ar fi dexametazonă, prednisolon sau un medicament echivalent
- Un antihistaminic – cum ar fi difenhidramina
- Paracetamol

Dacă aveți limfom difuz cu celulă mare B (DLCLB)

Prima doză de menținere (48 mg) de Tepkinly vă va fi administrată în Ciclu 1, Ziua 15. Medicul dumneavoastră va monitoriza modul în care funcționează tratamentul dumneavoastră și vă va cere să rămâneți în spital timp de 24 de ore după prima doză de menținere (48 mg), deoarece acesta este momentul în care reacțiile precum CRS, ICANS și febra sunt cel mai probabil să apară.

Dacă aveți limfom folicular (FL)

Prima doză de menținere (48 mg) de Tepkinly vă va fi administrată în Ciclu 1, Ziua 22.

Veți primi Tepkinly cât timp medicul dumneavoastră consideră că beneficiați de pe urma tratamentului.

Medicul dumneavoastră poate amâna sau opri complet tratamentul cu Tepkinly dacă aveți anumite reacții adverse.

Dacă uitați să utilizați Tepkinly

Dacă uitați sau omiteți vizita medicală, programați imediat o altă vizită. Pentru ca tratamentul să aibă efect complet, este foarte important să nu ratați nicio doză.

Dacă încetați să utilizați Tepkinly

Nu opriți tratamentul cu Tepkinly decât dacă ați discutat cu medicul despre acest lucru. Aceasta este deoarece oprirea tratamentului vă poate înrăutăți starea.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dacă observați oricare dintre simptomele oricăreia dintre reacțiile adverse grave enumerate mai jos. Este posibil să aveți numai unul sau numai câteva dintre aceste simptome.

Sindromul de eliberare de citokine (CRS) (foarte frecvent: poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Simptomele pot include

- febră
- vărsături
- amețelă sau o ușoară senzație de durere de cap

- frisoane
- bătăi rapide ale inimii
- dificultăți de respirație/scurtarea respirației
- durere de cap

Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (ICANS) (frecvent: poate afecta până la 1 din 10 persoane)

- efecte asupra sistemului nervos, ale căror simptome pot surveni la zile sau săptămâni după ce ați primit injecția și pot fi, inițial, subtile. Unele dintre aceste simptome pot fi semne ale unei reacții imune grave, numită „sindrom de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune” (ICANS). Simptomele pot include
 - dificultăți de vorbire sau scriere
 - amețală
 - confuzie/dezorientare
 - slăbiciune musculară
 - crize convulsive
 - pierderea memoriei

Sindromul de liză tumorală (TLS) (frecvent: poate afecta până la 1 din 10 persoane)

Simptomele pot include

- febră
- frisoane
- vărsături
- confuzie
- scurtarea respirației
- crize convulsive
- bătăi neregulate ale inimii
- urină închisă la culoare sau tulbure
- oboseală neobișnuită
- dureri musculare sau articulare

Alte reacții adverse

Spuneți imediat medicului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse sau dacă acestea se agravează:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- infecție virală
- pneumonie (infecție a plămânilor)
- infecții ale tractului respirator superior (infecții ale căilor respiratorii)
- scădere a senzației de foame
- dureri la nivelul oaselor, articulațiilor, ligamentelor și mușchilor
- durere în zona burții
- durere de cap
- greață
- diaree
- iritații pe piele
- oboseală
- reacții la locul de injectare
- febră
- inflamație

Vizibile în analizele de sânge

- valori scăzute ale unui tip de celule sanguine albe care combat infecțiile (neutropenie)

- număr mic de celule sanguine roșii, care poate cauza oboseală, paloare și scurtarea respirației (anemie)
- număr mic de trombocite sanguine, care poate duce la sângerare și vânătăi (trombocitopenie)
- scădere a unui tip de globule albe din sânge numite limfocite, care poate afecta capacitatea organismului de a lupta împotriva infecției (limfopenie)

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- febră din cauza infecției atunci când aveți un nivel scăzut de globule sanguine albe (neutropenie febrilă)
- ganglioni limfatici sensibili, umflați, durere în piept, tuse sau dificultăți de respirație, durere la locul tumorii (exacerbare tumorală)
- infecții fungice (cauzate de un tip de germen numit ciupercă)
- infecții ale pielii
- reacție care pune viața în pericol pe care organismul o are la o infecție (sepsis)
- o descompunere rapidă a celulelor tumorale care are ca rezultat modificări chimice în sânge și afectarea organelor, inclusiv a rinichilor, inimii și ficatului (sindromul de liză tumorală)
- bătăi neregulate ale inimii
- lichid suplimentar în jurul plămânilor care poate îngreuna respirația (efuziune pleurală)
- vărsături
- mâncărimi ale pielii (prurit)

Vizibile în analizele de sânge

- valori scăzute de fosfați în sânge, potasiu, magneziu sau sodiu
- o creștere a valorii de creatinină în sânge, un produs de descompunere din țesutul muscular
- o creștere a valorilor analizelor hepatice, care poate arăta probleme cu ficatul

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tepkinly

Tepkinly va fi păstrat de către medic, asistenta medicală sau farmacist, în spital sau clinică. Pentru a păstra corect Tepkinly

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra și transporta la frigider (2 °C – 8 °C).
- A nu se congela.
- A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- Tepkinly 4 mg/0,8 ml este o soluție care poate fi diluată înainte de utilizare.
 - **A se dilua înainte de utilizare subcutanată pentru dozele de 0,16 mg și 0,8 mg.**
 - **Nu este necesară diluarea pentru doza de 3 mg.**
- Dacă nu este utilizată imediat, soluția preparată poate fi depozitată timp de până la 24 de ore din momentul preparării, la 2 °C până la 8 °C.
- În aceste 24 de ore, soluția preparată poate fi depozitată timp de până la 12 ore la temperatura camerei (20 °C-25 °C), de la începutul preparării dozei până la administrare.
- Lăsați soluția să se încălzească la temperatura camerei înainte de a o utiliza.

Medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul va arunca orice medicament neutilizat, conform cerințelor locale. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tepkinly

- Substanța activă este epcoritamab. Fiecare flacon de 0,8 ml conține epcoritamab 4 mg, la o concentrație de 5 mg/ml.
- Ceilalți excipienți sunt acetatul de sodiu trihidrat, acidul acetic, sorbitolul (E420), polisorbitolul 80, apa pentru preparate injectabile (vezi pct. 2, „Tepkinly conține sodiu” și „Tepkinly conține sorbitol”).

Cum arată Tepkinly și conținutul ambalajului

Tepkinly este o soluție injectabilă. Este o soluție incoloră până la gălbuie, furnizată într-un flacon din sticlă.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Nederland

AbbVie B.V.

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

Franța

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Portugalia

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Ultimul prospect aprobat și cardul pacientului privind acest medicament sunt disponibile prin scanarea codului QR inclus în acest prospect și pe cutie cu un smartphone/dispozitiv. Aceleași informații sunt disponibile și la următoarea adresă: www.tepkinly.eu

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru a asculta acest prospect sau pentru a solicita o copie a acestui prospect în <alfabetul Braille>, <în variantă tipărită cu litere mari> sau <în variantă audio>, contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Epcoritamab este preparat și administrat sub formă de injecție subcutanată.
Fiecare flacon de epcoritamab este destinat pentru o singură utilizare.

Fiecare flacon conține o supraumplere care permite extragerea cantității menționate pe etichetă.

Epcoritamab trebuie diluat și administrat de un profesionist din domeniul sănătății, folosind o tehnică aseptică.

Nu este necesară filtrarea soluției diluate.

Epcoritamab trebuie inspectat vizual pentru a depista particule și decolorări înainte de administrare. Soluția injectabilă trebuie să fie incoloră până la gălbuie. Nu utilizați dacă soluția este decolorată, tulbure sau dacă sunt prezente particule străine.

Instrucțiuni de preparare a dozei de inițiere de 0,16 mg - sunt necesare 2 diluări

Utilizați o seringă, un flacon și un ac de dimensiuni corespunzătoare, la fiecare etapă de transfer.

1) Pregătiți flaconul de Tepkinly

- Luați din frigider un flacon de Tepkinly de 4 mg/0,8 ml cu capac de culoare **albastru deschis**.
- Lăsați flaconul să ajungă la temperatura camerei timp de cel mult 1 oră.
- Rotiți ușor flaconul de Tepkinly.

NU agitați circular și nu agitați viguros flaconul.

2) Efectuați prima diluare

- Etichetați un flacon gol de dimensiune corespunzătoare cu textul „**diluare A**”.
- Transferați **0,8 ml de Tepkinly** în flaconul de **diluare A**.
- Transferați **4,2 ml de soluție sterilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%)** în flaconul de **diluare A**. Soluția inițial diluată conține epcoritamab 0,8 mg/ml.
- Rotiți ușor flaconul de **diluare A** timp de 30-45 de secunde.

3) Efectuați a doua diluare

- Etichetați un flacon gol de dimensiune corespunzătoare cu textul „**diluare B**”.
- Transferați **2 ml de soluție** din flaconul de **diluare A** în flaconul de **diluare B**. Flaconul de **diluare A** nu mai este necesar și trebuie aruncat.
- Transferați **8 ml de soluție sterilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%)** în flaconul de **diluare B** pentru a realiza concentrația finală de 0,16 mg/ml.
- Rotiți ușor flaconul de **diluare B** timp de 30-45 de secunde.

4) Aspirați doza

Aspirați **1 ml de soluție diluată de epcoritamab** din flaconul de **diluare B** într-o seringă.
Flaconul de **diluare B** nu mai este necesar și trebuie aruncat.

5) Etichetați seringă

Etichetați seringă cu numele medicamentului, concentrația dozei (0,16 mg), data și ora curentă.

6) Aruncați flaconul și orice cantitate neutilizată de Tepkinly în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni de preparare a dozei intermediare de 0,8 mg - este necesară 1 diluare

Utilizați o seringă, un flacon și un ac de dimensiuni corespunzătoare, la fiecare etapă de transfer.

1) Pregătiți flaconul de Tepkinly

- a) Luați din frigider un flacon de Tepkinly de 4 mg/0,8 ml cu capac de culoare **albastru deschis**.
- b) Lăsați flaconul să ajungă la temperatura camerei timp de cel mult 1 oră.
- c) Rotiți ușor flaconul de Tepkinly.

NU agitați circular și nu agitați viguros flaconul.

2) Efectuați diluarea

- a) Etichetați un flacon gol de dimensiune corespunzătoare cu textul „**diluare A**”.
- b) Transferați **0,8 ml de Tepkinly** în flaconul de **diluare A**.
- c) Transferați **4,2 ml de soluție sterilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%)** în flaconul de **diluare A** pentru a realiza concentrația finală de 0,8 mg/ml.
- d) Rotiți ușor flaconul de **diluare A** timp de 30-45 de secunde.

3) Aspirați doza

Aspirați **1 ml de soluție diluată de epcoritamab** din flaconul de **diluare A** într-o seringă.

Flaconul de **diluare A** nu mai este necesar și trebuie aruncat.

4) Etichetați seringă

Etichetați seringă cu numele medicamentului, concentrația dozei (0,8 mg), data și ora curentă.

5) Aruncați flaconul și orice cantitate neutilizată de Tepkinly în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni de preparare a celei de-a doua doze intermediare de 3 mg (Nu este necesară diluarea)

Doza de epcoritamab 3 mg este necesară exclusiv pentru pacienții cu FL.

1) Pregătiți flaconul de Tepkinly

- a) Luați din frigider un flacon de Tepkinly de 4 mg/0,8 ml cu capac de culoare **albastru deschis**.
- b) Lăsați flaconul să ajungă la temperatura camerei timp de cel mult 1 oră.
- c) Rotiți ușor flaconul de Tepkinly.

NU agitați circular și nu agitați viguros flaconul.

2) Aspirați doza

Aspirați **0,6 ml** de epcoritamab într-o seringă.

3) Etichetați seringă

Etichetați seringă cu concentrația dozei (3 mg), data și ora curentă.

4) Aruncați flaconul și orice cantitate neutilizată de Tepkinly în conformitate cu reglementările locale.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Prospect: Informații pentru pacient

Tepkinly 48 mg soluție injectabilă epcoritamab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
 - Medicul dumneavoastră vă va înmâna un card al pacientului. Citiți-l cu atenție și urmați instrucțiunile de pe el. Păstrați acest card al pacientului la dumneavoastră în permanență.
 - Arătați întotdeauna medicului sau asistentei acest card al pacientului, atunci când vă vedeți sau dacă mergeți la spital.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Tepkinly și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tepkinly
3. Cum să utilizați Tepkinly
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tepkinly
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tepkinly și pentru ce se utilizează

Ce este Tepkinly

Tepkinly este un medicament pentru cancer care conține substanța activă epcoritamab. Tepkinly este utilizat în mod independent (monoterapie) pentru a trata pacienții adulți care suferă de un tip de cancer al sângelui numit limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) sau limfom folicular (FL) în cazul în care boala revine sau nu a răspuns la tratamentul anterior, după cel puțin două terapii anterioare.

Cum funcționează Tepkinly

Epcoritamab este conceput special pentru a ajuta propriul dumneavoastră sistem imunitar să atace celulele canceroase (limfomul). Epcoritamab acționează prin atașarea la celulele imunitare și la celulele canceroase ale organismului dumneavoastră, aducându-le împreună, astfel încât sistemul imunitar să poată distruge celulele canceroase.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tepkinly

Nu utilizați Tepkinly

Dacă sunteți alergic la epcoritamab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a primi Tepkinly.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Tepkinly, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă

- aveți sau ați avut probleme cu sistemul nervos, cum ar fi crizele convulsive
- aveți o infecție
- sunteți pe cale să primiți un vaccin sau știți că ați putea avea nevoie de unul în viitorul apropiat.

Dacă vi se aplică oricare dintre condițiile de mai sus (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a primi Tepkinly.

Spuneți imediat medicului dacă apar simptome ale oricăreia dintre reacțiile adverse enumerate mai jos în timpul tratamentului cu Tepkinly sau după terminarea acestuia. Puteți avea nevoie de tratament medical suplimentar.

- **Sindromul de eliberare de citokine** – o afecțiune care pune în pericol viața, care cauzează febră, vărsături, dificultăți de respirație/scurtarea respirației, frisoane, bătăi rapide ale inimii, durere de cap și amețală sau o ușoară senzație de durere de cap și este asociată cu medicamentele care stimulează celulele T.
 - Înainte de fiecare injecție subcutanată, puteți primi medicamente care contribuie la reducerea posibilelor reacții de sindrom de eliberare de citokine.
- **ICANS (sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune)** - Simptomele pot include probleme cu utilizarea limbajului (inclusiv vorbire, înțelegere, scriere și citire), amețeli, confuzie/dezorientare, slăbiciune musculară, crize convulsive, inflamarea unei părți a creierului și pierdere a memoriei.
- **Infecții** – puteți observa semne de infecție, precum febră de 38 °C sau peste, frisoane, tuse sau durere la urinare, care pot varia în funcție de localizarea infecției în corp.
- **Sindromul de liză tumorală** – unele persoane pot atinge concentrații neobișnuite ale unor săruri în sânge – cauzate de descompunerea rapidă a celulelor canceroase în timpul tratamentului. Acesta se numește sindrom de liză tumorală (TLS).
 - Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor face analize de sânge pentru a verifica această afecțiune. Înainte de fiecare injecție sub piele, trebuie să fiți bine hidratat și vi se pot administra alte medicamente care pot ajuta la reducerea valorilor mari de acid uric și pot ajuta la reducerea posibilelor efecte ale sindromului de liză tumorală.
- **Exacerbare tumorală** – pe măsură ce cancerul dumneavoastră este distrus, acesta poate reacționa și poate părea că se agravează – acest lucru se numește ”reacția de exacerbare a tumorii”

Copii și adolescenți

Tepkinly nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații referitoare la utilizarea în această grupă de vârstă.

Tepkinly împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau utilizați, ați luat sau utilizat recent sau s-ar putea să luați sau să utilizați orice alte medicamente. Aici sunt incluse medicamentele obținute fără rețetă și plantele medicinale.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu utilizați Tepkinly în timpul sarcinii, deoarece acesta poate afecta copilul nenăscut. Medicul dumneavoastră vă poate cere să faceți un test de sarcină înainte de a începe tratamentul.

Contracepția

Dacă sunteți femeie care poate avea copii, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente pentru a preveni sarcina în timpul tratamentului cu Tepkinly și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de Tepkinly. Dacă rămâneți gravidă în această perioadă, trebuie să informați imediat medicul.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală despre mijloacele adecvate de contracepție.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Tepkinly și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză. Nu se știe dacă Tepkinly se transferă sau nu în laptele uman și dacă, prin urmare, este posibil ca acesta să afecteze copilul.

Fertilitatea

Efectul Tepkinly asupra fertilității la femei și la bărbați este necunoscut.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Din cauza posibilelor simptome de ICANS, trebuie să procedați cu atenție atunci când conduceți vehicule, mergeți pe bicicletă sau operați utilaje grele sau potențial periculoase. Dacă aveți în prezent astfel de simptome, evitați aceste activități și adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului. Vezi pct. 4 pentru mai multe informații despre reacțiile adverse.

Tepkinly conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

Tepkinly conține sorbitol

Acest medicament conține 21,9 mg sorbitol per fiecare flacon, care este echivalent cu 27,33 mg/ml.

Tepkinly conține polisorbate

Acest medicament conține 0,42 mg polisorbate 80 per fiecare flacon, echivalent cu 0,4 mg/ml. Polisorbate 80 poate cauza reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Tepkinly

Un medic cu experiență în tratarea cancerului se va ocupa de tratamentul dvs. Urmăriți programul de tratament pe care vi l-a explicat medicul.

Tepkinly vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală, sub forma unei injecții realizate sub piele.

Tepkinly vă va fi administrat în cicluri de 28 de zile, conform schemei de tratament indicată de medic.

Veți primi Tepkinly conform următoarei scheme

Ciclu	Schema de administrare
Ciclurile 1-3	Săptămânal
Ciclurile 4-9	La fiecare două săptămâni
Ciclul 10 și ciclurile ulterioare	La fiecare patru săptămâni

Puteți primi alte medicamente înainte de a primi Tepkinly. Acest lucru are rolul de a preveni reacțiile adverse precum sindromul eliberării de citokine și febra în Ciclu 1 (și, eventual, în ciclurile viitoare). Printre aceste alte medicamente se pot număra

- Corticosteroizii – cum ar fi dexametazonă, prednisolon sau un medicament echivalent
- Un antihistaminic – cum ar fi difenhidramina
- Paracetamol

Dacă aveți limfom difuz cu celulă mare B (DLCLB)

Prima doză de menținere (48 mg) de Tepkinly vă va fi administrată în Ciclu 1, Ziua 15. Medicul dumneavoastră va monitoriza modul în care funcționează tratamentul dumneavoastră și vă va cere să rămâneți în spital timp de 24 de ore după prima doză de menținere (48 mg), deoarece acesta este momentul în care reacțiile precum CRS, ICANS și febra sunt cel mai probabil să apară.

Dacă aveți limfom folicular (FL)

Prima doză de menținere (48 mg) de Tepkinly vă va fi administrată în Ciclu 1, Ziua 22.

Veți primi Tepkinly cât timp medicul dumneavoastră consideră că beneficiați de pe urma tratamentului.

Medicul dumneavoastră poate amâna sau opri complet tratamentul cu Tepkinly dacă aveți anumite reacții adverse.

Dacă uitați să utilizați Tepkinly

Dacă uitați sau omiteți vizita medicală, programați imediat o altă vizită. Pentru ca tratamentul să aibă efect complet, este foarte important să nu ratați nicio doză.

Dacă încetați să utilizați Tepkinly

Nu opriți tratamentul cu Tepkinly decât dacă ați discutat cu medicul despre acest lucru. Aceasta este deoarece oprirea tratamentului vă poate înrăutăți starea.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dacă observați oricare dintre simptomele oricăreia dintre reacțiile adverse grave enumerate mai jos. Este posibil să aveți numai unul sau numai câteva dintre aceste simptome.

Sindromul de eliberare de citokine (CRS) (foarte frecvent: poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Simptomele pot include

- febră
- vărsături
- amețelă sau o ușoară senzație de durere de cap

- frisoane
- bătăi rapide ale inimii
- dificultăți de respirație/scurtarea respirației
- durere de cap

Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (ICANS) (frecvent: poate afecta până la 1 din 10 persoane)

- efecte asupra sistemului nervos, ale căror simptome pot surveni la zile sau săptămâni după ce ați primit injecția și pot fi, inițial, subtile. Unele dintre aceste simptome pot fi semne ale unei reacții imune grave, numită „sindrom de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune” (ICANS). Simptomele pot include
 - dificultăți de vorbire sau scriere
 - amețală
 - confuzie/dezorientare
 - slăbiciune musculară
 - crize convulsive
 - pierderea memoriei

Sindromul de liză tumorală (TLS) (frecvent: poate afecta până la 1 din 10 persoane)

Simptomele pot include

- febră
- frisoane
- vărsături
- confuzie
- scurtarea respirației
- crize convulsive
- bătăi neregulate ale inimii
- urină închisă la culoare sau tulbure
- oboseală neobișnuită
- dureri musculare sau articulare

Alte reacții adverse

Spuneți imediat medicului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse sau dacă acestea se agravează:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- infecție virală
- pneumonie (infecție a plămânilor)
- infecții ale tractului respirator superior (infecții ale căilor respiratorii)
- scădere a senzației de foame
- dureri la nivelul oaselor, articulațiilor, ligamentelor și mușchilor
- durere în zona burții
- durere de cap
- greață
- diaree
- iritații pe piele
- oboseală
- reacții la locul de injectare
- febră
- inflamație

Vizibile în analizele de sânge

- valori scăzute ale unui tip de celule sanguine albe care combat infecțiile (neutropenie)

- număr mic de celule sanguine roșii, care poate cauza oboseală, paloare și scurtarea respirației (anemie)
- număr mic de trombocite sanguine, care poate duce la sângerare și vânătăi (trombocitopenie)
- scădere a unui tip de globule albe din sânge numite limfocite, care poate afecta capacitatea organismului de a lupta împotriva infecției (limfopenie)

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- febră din cauza infecției atunci când aveți un nivel scăzut de globule sanguine albe (neutropenie febrilă)
- ganglioni limfatici sensibili, umflați, durere în piept, tuse sau dificultăți de respirație, durere la locul tumorii (exacerbare tumorală)
- infecții fungice (cauzate de un tip de germen numit ciupercă)
- infecții ale pielii
- reacție care pune viața în pericol pe care organismul o are la o infecție (sepsis)
- o descompunere rapidă a celulelor tumorale care are ca rezultat modificări chimice în sânge și afectarea organelor, inclusiv a rinichilor, inimii și ficatului (sindromul de liză tumorală)
- bătăi neregulate ale inimii
- lichid suplimentar în jurul plămânilor care poate îngreuna respirația (efuziune pleurală)
- vărsături
- mâncărimi ale pielii (prurit)

Vizibile în analizele de sânge

- valori scăzute de fosfați în sânge, potasiu, magneziu sau sodiu
- o creștere a valorii de creatinină în sânge, un produs de descompunere din țesutul muscular
- o creștere a valorilor analizelor hepatice, care poate arăta probleme cu ficatul

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tepkinly

Tepkinly va fi păstrat de către medic, asistenta medicală sau farmacist, în spital sau clinică. Pentru a păstra corect Tepkinly

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra și transporta la frigider (2 °C - 8 °C).
- A nu se congela.
- A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- Dacă nu este utilizată imediat, soluția preparată poate fi depozitată timp de până la 24 de ore din momentul preparării, la 2 °C până la 8 °C.
- În aceste 24 de ore, soluția preparată poate fi depozitată timp de până la 12 ore la temperatura camerei (20 °C-25 °C), de la începutul preparării dozei până la administrare.
- Lăsați soluția să se încălzească la temperatura camerei înainte de utilizare.

Medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul va arunca orice medicament neutilizat, conform cerințelor locale. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tepkinly

- Substanța activă este epcoritamab. Fiecare flacon de 0,8 ml conține epcoritamab 48 mg, la o concentrație de 60 mg/ml.
- Ceilalți excipienți sunt acetatul de sodiu trihidrat, acidul acetic, sorbitolul (E420), polisorbitat 80, apa pentru preparate injectabile (vezi pct. 2, „Tepkinly conține sodiu” și „Tepkinly conține sorbitol”).

Cum arată Tepkinly și conținutul ambalajului

Tepkinly este o soluție injectabilă. Este o soluție incoloră până la gălbuie, furnizată într-un flacon din sticlă.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Norge

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦARMAKEYTIKH A.E.
Τηλ: +30 214 4165 555

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

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

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Ultimul prospect aprobat și cardul pacientului privind acest medicament sunt disponibile prin scanarea codului QR inclus în acest prospect și pe cutie cu un smartphone/dispozitiv. Aceleași informații sunt disponibile și la următoarea adresă: www.tepkinly.eu

Codul QR urmează a fi inclus

Pentru a asculta acest prospect sau pentru a solicita o copie a acestui prospect în <alfabetul Braille>, <în variantă tipărită cu litere mari> sau <în variantă audio>, contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Epcoritamab este preparat și administrat sub formă de injecție subcutanată.
Fiecare flacon de epcoritamab este destinat pentru o singură utilizare.

Fiecare flacon conține o supraumplere care permite extragerea cantității menționate pe etichetă.

Epcoritamab trebuie preparat și administrat de un profesionist din domeniul sănătății, folosind o tehnică aseptică - **Nu este necesară diluarea.**

Flaconul de Tepkinly de 48 mg este furnizat ca soluție pregătită pentru utilizare care nu necesită diluare înainte de administrare. Nu este necesară filtrarea soluției.

Epcoritamab trebuie inspectat vizual pentru a depista particule și decolorări înainte de administrare. Soluția injectabilă trebuie să fie o soluție incoloră până la gălbuie. Nu utilizați dacă soluția este decolorată, tulbure sau dacă sunt prezente particule străine.

1)	Pregătiți flaconul de Tepkinly - Luați din frigider un flacon de Tepkinly de 48 mg cu capac de culoare portocalie. - Lăsați flaconul să ajungă la temperatura camerei timp de cel mult 1 oră. - Rotiți ușor flaconul de Tepkinly. NU agitați circular și nu agitați viguros flaconul.
2)	Aspirați doza Aspirați 0,8 ml de Tepkinly într-o seringă.
3)	Etichetați seringă Etichetați seringă cu numele medicamentului, concentrația dozei (48 mg), data și ora curentă.
4)	Aruncați flaconul și orice cantitate neutilizată de Tepkinly în conformitate cu reglementările locale.

Păstrarea Tepkinly preparat

- Utilizați soluția de Tepkinly imediat sau depozitați-o la frigider și protejați-o de lumină timp de până la 24 de ore din momentul preparării, la 2 °C până la 8 °C.
- În aceste 24 de ore, soluția de Tepkinly poate fi depozitată timp de până la 12 ore la temperatura camerei, de la începutul preparării dozei până la administrare.
- Reduceți la minimum expunerea la lumina soarelui.
- Lăsați soluția de Tepkinly să se echilibreze la temperatura camerei înainte de administrare.
- După depășirea perioadei de păstrare permise, aruncați soluția de Tepkinly neutilizată.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.