

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tepkinly 4 mg/0,8 ml koncentrat till injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 0,8 ml injektionsflaska innehåller 4 mg epkoritamab med en koncentration på 5 mg/ml.

Varje injektionsflaska innehåller en överfyllning som gör det möjligt att dra upp den angivna mängden.

Epkoritamab är en humaniserad immunglobulin G1 (IgG1) bispecifik antikropp mot CD3- och CD20-antigener som framställs i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknik.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska med Tepkinly innehåller 21,9 mg sorbitol. För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till injektionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Färglös till något gul lösning, pH 5,5 och osmolalitet på cirka 211 mOsm/kg.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Tepkinly som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), vilka tidigare har fått minst två linjer av systemisk behandling.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Tepkinly får endast administreras under överinseende av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av diagnos och behandling av cancerpatienter. Det måste finnas tillgängligt minst en dos av tocilizumab innan epkoritamab administreras i cykel 1 för användning i händelse av cytokinfrisättningssyndrom (CRS). Ytterligare en dos tocilizumab måste finnas tillgänglig inom 8 timmar från det att den föregående dosen tocilizumab har använts.

### Dosering

#### *Rekommenderad premedicinering och dosschema*

Tepkinly ska administreras i 28-dagarscykler enligt det doseringsschema som visas i tabell 1 nedan.

**Tabell 1 Doseringsschema**

Doseringsschema	Behandlingscykel	Dagar	Dos av epkoritamab (mg) <sup>a</sup>
Varje vecka	Cykel 1	1	0,16 mg (upptrappingsdos 1)
		8	0,8 mg (upptrappingsdos 2)
		15	48 mg (första fulla dosen)
		22	48 mg
Varje vecka	Cykel 2–3	1, 8, 15, 22	48 mg
Varannan vecka	Cykel 4–9	1, 15	48 mg
Var fjärde vecka	Cykel 10 och därefter	1	48 mg

<sup>a</sup>0,16 mg är en förberedande dos, 0,8 mg är en intermediär dos och 48 mg är en full dos.

Tepkinly ska administreras till dess att sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet inträffar.

Information om rekommenderad premedicinering mot cytokinfrisättningsyndrom (CRS) visas i tabell 2.

**Tabell 2 Premedicinering för epkoritamab**

Cykel	Patient som kräver premedicinering	Premedicinering	Administrering
Cykel 1	Alla patienter	Prednisolon (100 mg oralt eller intravenöst) eller dexametason (15 mg oralt eller intravenöst) eller motsvarande	<ul style="list-style-type: none"> <li>30–120 minuter före varje veckovis administrering av epkoritamab</li> <li>Och i tre på varandra följande dagar efter varje veckovis administrering av epkoritamab i cykel 1</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Difenhydramin (50 mg oralt eller intravenöst) eller motsvarande</li> <li>Paracetamol (650 till 1 000 mg oralt)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30–120 minuter före varje veckovis administrering av epkoritamab</li> </ul>
Cykel 2 och därefter	Patienter som uppvisade CRS av grad 2 eller 3 <sup>a</sup> vid tidigare dos	Prednisolon (100 mg oralt eller intravenöst) eller dexametason (15 mg oralt eller intravenöst) eller motsvarande	<ul style="list-style-type: none"> <li>30–120 minuter före nästa administrering av epkoritamab efter en CRS-händelse av grad 2 eller 3<sup>a</sup></li> <li>Och i tre på varandra följande dagar efter nästa administrering av epkoritamab tills epkoritamab kan ges utan efterföljande CRS av grad 2 eller högre</li> </ul>

<sup>a</sup>Behandlingen med epkoritamab ska stoppas permanent efter en CRS-händelse av grad 4.

Profylax mot *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni (PCP) och herpesvirusinfektioner rekommenderas starkt, särskilt vid samtidig användning av steroider.

Tepkinly ska administreras till adekvat uppvätskade patienter. För patienter med ökad risk för kliniskt tumörllyssyndrom (CTLS) rekommenderas uppvätskning och profylaktisk behandling med ett urinsyrasänkande medel.

Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på CRS och/eller immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS) efter administrering av epkoritamab. Patienten ska vara inlagd på sjukhus i 24 timmar efter administrering av cykel 1, dag 15-dosen på 48 mg för att övervaka tecken och symtom på CRS och/eller ICANS. Patienterna ska informeras om tecknen och symtomen på CRS och ICANS och att omedelbart söka läkarvård om sådana tecken eller symtom uppstår, oavsett när det händer (se avsnitt 4.4).

#### Dosändringar och behandling av biverkningar

##### *Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)*

Patienter som behandlas med epkoritamab kan utveckla CRS.

Utvärdera och behandla andra orsaker till feber, hypoxi och hypotoni. Om CRS misstänks ska behandling ges enligt rekommendationerna i tabell 3. Patienter som uppvisar CRS ska övervakas oftare under nästa planerade administrering av epkoritamab.

**Tabell 3 CRS-grader och behandlingsvägledning**

<b>Grad<sup>a</sup></b>	<b>Rekommenderad behandling</b>	<b>Dosändring av epkoritamab</b>
<b>Grad 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Feber (temperatur <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul>	Ge stödjande vård såsom antipyretika och intravenös vätsketillförsel  Dexametason <sup>b</sup> kan sättas in  Vid hög ålder, hög tumörbörda, cirkulerande tumörceller, feber som inte svarar på antipyretika: <ul style="list-style-type: none"> <li>Överväg anti-cytokinbehandling med tocilizumab<sup>d</sup></li> </ul> För CRS med samtidigt ICANS, se <b>tabell 4</b>	Pausa epkoritamab tills CRS-händelsen har gått över
<b>Grad 2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Feber (temperatur <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> och <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypotoni som inte kräver vasopressorer</li> </ul> och/eller <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypoxi som kräver lågflödessyre<sup>e</sup> genom näsgrimpa eller ”blow-by”</li> </ul>	Ge stödjande vård såsom antipyretika och intravenös vätsketillförsel  Dexametason <sup>b</sup> ska övervägas  Anti-cytokinbehandling, tocilizumab <sup>d</sup> , rekommenderas  Om CRS är motståndskraftigt mot dexametason och tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> <li>Alternativa immunsuppressiva läkemedel<sup>g</sup> och metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenöst ska administreras fram till klinisk förbättring</li> </ul>	Pausa epkoritamab tills CRS-händelsen har gått över

Grad <sup>a</sup>	Rekommenderad behandling	Dosändring av epkoritamab
	För CRS med samtidigt ICANS, se <b>tabell 4</b>	
<p><b>Grad 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Feber (temperatur <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p>och</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotoni som kräver en vasopressor med eller utan vasopressin</li> </ul> <p>och/eller</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoxi som kräver högflödessyre<sup>f</sup> genom näsgrimpa, syrgasmask, reservoarmask eller Venturi-mask</li> </ul>	<p>Ge stödjande vård såsom antipyretika och intravenös vätsketillförsel</p> <p>Dexametason<sup>c</sup> ska administreras</p> <p>Anti-cytokinbehandling, tocilizumab<sup>d</sup>, rekommenderas</p> <p>Om CRS är motståndskraftigt mot dexametason och tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alternativa immunsuppressiva läkemedel<sup>g</sup> och metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenöst ska administreras fram till klinisk förbättring</li> </ul> <p>För CRS med samtidigt ICANS, se <b>tabell 4</b></p>	<p>Pausa epkoritamab tills CRS-händelsen har gått över</p> <p>I händelse av en grad 3 CRS som varar längre än 72 timmar, ska behandling med epkoritamab avslutas.</p> <p>Om fler än 2 separata händelser av grad 3 CRS inträffar även om varje enskild händelse har behandlats till grad 2 inom 72 timmar, ska behandling med epkoritamab avslutas.</p>
<p><b>Grad 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Feber (temperatur <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p>och</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotoni som kräver <math>\geq 2</math> vasopressorer (exklusive vasopressin)</li> </ul> <p>och/eller</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoxi som kräver övertrycksventilation (t.ex. CPAP, BiPAP, intubering och mekanisk ventilation)</li> </ul>	<p>Ge stödjande vård såsom antipyretika och intravenös vätsketillförsel</p> <p>Dexametason<sup>c</sup> ska administreras</p> <p>Anti-cytokinbehandling, tocilizumab<sup>d</sup>, rekommenderas</p> <p>Om CRS är motståndskraftigt mot dexametason och tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alternativa immunsuppressiva läkemedel<sup>g</sup> och metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenöst ska administreras fram till klinisk förbättring</li> </ul> <p>För CRS med samtidigt ICANS, se <b>tabell 4</b></p>	<p>Avsluta epkoritamab permanent</p>

<sup>a</sup>CRS-grad enligt konsensuskriterier från ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy)

<sup>b</sup>Dexametason 10–20 mg per dag (eller motsvarande) ska administreras

<sup>c</sup>Dexametason 10–20 mg intravenöst var 6:e timme ska administreras

<sup>d</sup>Tocilizumab 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (ska inte överskrida 800 mg per dos). Upprepa tocilizumab efter minst 8 timmar vid behov. Högst 2 doser under en 24-timmarsperiod

<sup>e</sup>Lågflödessyre definieras som syrgas som levereras med  $< 6$  liter/minut

<sup>f</sup>Högflödessyre definieras som syrgas som levereras med  $\geq 6$  liter/minut

<sup>g</sup>Riegler L et al. (2019)

## Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)

Patienterna ska övervakas beträffande tecken och symtom på ICANS. Andra orsaker till neurologiska symtom ska uteslutas. Om ICANS misstänks ska behandling ges enligt rekommendationerna i tabell 4.

**Tabell 4 ICANS-grader och behandlingsvägledning**

Grad <sup>a</sup>	Rekommenderad behandling	Dosändring av epkoritamab
<p><b>Grad 1<sup>b</sup></b> ICE-poäng<sup>c</sup> 7–9<sup>b</sup> eller sänkt medvetande<sup>b</sup>: vaknar spontant</p>	<p>Behandling med dexametason<sup>d</sup></p> <p>Överväg icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) tills ICANS har gått över</p> <p>Inget samtidigt CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-cytokinbehandling rekommenderas inte</li> </ul> <p>För ICANS med samtidigt CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandling med dexametason<sup>d</sup></li> <li>• Välj andra immunsuppressiva alternativ<sup>e</sup> än tocilizumab, om möjligt</li> </ul>	<p>Pausa epkoritamab tills händelsen har gått över</p>
<p><b>Grad 2<sup>b</sup></b> ICE-poäng<sup>c</sup> 3–6 eller sänkt medvetande<sup>b</sup>: vaknar av röst</p>	<p>Behandling med dexametason<sup>f</sup></p> <p>Överväg icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) tills ICANS har gått över</p> <p>Inget samtidigt CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-cytokinbehandling rekommenderas inte</li> </ul> <p>För ICANS med samtidigt CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandling med dexametason<sup>d</sup></li> <li>• Välj andra immunsuppressiva alternativ<sup>e</sup> än tocilizumab, om möjligt</li> </ul>	<p>Pausa epkoritamab tills händelsen har gått över</p>
<p><b>Grad 3<sup>b</sup></b> ICE-poäng<sup>c</sup> 0–2 eller sänkt medvetande<sup>b</sup>: vaknar endast vid taktil stimulering, eller</p> <p>anfall<sup>b</sup>, antingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ett kliniskt anfall, fokalt eller generaliserat som snabbt går över,</li> </ul> <p>eller</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• icke-krampanfall på elektroencefalogram (EEG) som går över med intervention, eller förhöjt intrakraniellt tryck: fokalt/lokalt ödem<sup>b</sup> på neuroavbildning<sup>c</sup></li> </ul>	<p>Behandling med dexametason<sup>g</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vid utebliven respons, initiera metylprednisolon 1 000 mg/dag</li> </ul> <p>Överväg icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) tills ICANS har gått över</p> <p>Inget samtidigt CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-cytokinbehandling rekommenderas inte</li> </ul> <p>För ICANS med samtidigt CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandling med dexametason <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vid utebliven respons, initiera metylprednisolon 1 000 mg/dag</li> </ul> </li> <li>• Välj andra immunsuppressiva alternativ<sup>e</sup> än tocilizumab, om möjligt</li> </ul>	<p>Avsluta epkoritamab permanent</p>

Grad <sup>a</sup>	Rekommenderad behandling	Dosändring av epkoritamab
<p><b>Grad 4<sup>b</sup></b> ICE-poäng<sup>c, b</sup> 0</p> <p>eller sänkt medvetande<sup>b</sup>, antingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patienten går inte att väcka eller kräver kraftig eller upprepad taktill stimulering för att väckas, eller</li> <li>• stupor eller koma, eller</li> </ul> <p>anfall<sup>b</sup>, antingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• livshotande långvarigt anfall (&gt; 5 minuter), eller</li> <li>• upprepade kliniska eller elektriska anfall utan återgång till baslinjen däremellan, eller</li> </ul> <p>motoriska fynd<sup>b</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• djup fokal motorisk svaghet som hemipares eller parapares, eller förhöjt intrakraniellt tryck/cerebralt ödem<sup>b</sup>, med tecken/symtom såsom:</li> <li>• diffust cerebralt ödem på neuroavbildning, eller</li> <li>• decerebral eller dekortikal kroppsställning,</li> </ul> <p>eller</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• förlamning av kranialnerv VI, eller</li> <li>• papillödem, eller</li> <li>• Cushings triad</li> </ul>	<p>Behandling med dexametason<sup>g</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vid utebliven respons, initiera metylprednisolon 1 000 mg/dag</li> </ul> <p>Överväg icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) tills ICANS har gått över</p> <p>Inget samtidigt CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-cytokinbehandling rekommenderas inte</li> </ul> <p>För ICANS med samtidigt CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandling med dexametason <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vid utebliven respons, initiera metylprednisolon 1 000 mg/dag</li> </ul> </li> <li>• Välj andra immunsuppressiva alternativ<sup>e</sup> än tocilizumab, om möjligt</li> </ul>	<p>Avsluta epkoritamab permanent</p>

<sup>a</sup>ICANS-grad enligt konsensusgradering för ICANS från ASTCT

<sup>b</sup>ICANS-graden fastställs av den allvarligaste händelsen (ICE-poäng, medvetandenivå, anfall, motoriska fynd, förhöjt intrakraniellt tryck/cerebralt ödem) som inte kan tillskrivas någon annan orsak

<sup>c</sup>Om patienten kan väckas och kan utföra immuneffektorcells-associerad encefalopati (ICE)-bedömning ska följande bedömas: orientering (vilket år, månad, stad, sjukhus = 4 poäng), namnge (namnge 3 föremål, t.ex. peka på en klocka, penna, knapp = 3 poäng), följa uppmaning (t.ex. ”håll upp 2 fingrar” eller ”blunda och räck ut tungan” = 1 poäng), skriva (förmågan att skriva en standardmening = 1 poäng) och uppmärksamhet (räkna baklänges från 100 med tio i taget = 1 poäng). Om patienten inte kan väckas och utföra ICE-bedömning (ICANS grad 4) = 0 poäng.

<sup>d</sup>Dexametason 10 mg ska administreras intravenöst var 12:e timme

<sup>e</sup>Riegler L et al. (2019)

<sup>f</sup>Dexametason 10–20 mg intravenöst var 12:e timme

<sup>g</sup>Dexametason 10–20 mg intravenöst var 6:e timme

**Tabell 5 Rekommenderade dosändringar för andra biverkningar**

<b>Biverkning<sup>1</sup></b>	<b>Allvarlighetsgrad<sup>1</sup></b>	<b>Åtgärd</b>
Infektioner (se avsnitt 4.4)	Grad 1-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pausa behandling med epkoritamab hos patienter med pågående infektion, till infektionen har gått över.</li> <li>• För Grad 4, överväg att avsluta epkoritamab permanent.</li> </ul>
Neutropeni eller febril neutropeni (se avsnitt 4.8)	Absolut antal neutrofila granulocyter mindre än $0,5 \times 10^9$ /liter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pausa behandling med epkoritamab till absolut neutrofilantal är <math>0,5 \times 10^9</math>/liter eller högre</li> </ul>
Trombocytopeni (se avsnitt 4.8)	Trombocyttal mindre än $50 \times 10^9$ /liter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pausa behandling med epkoritamab till trombocyttal är <math>50 \times 10^9</math>/liter eller högre</li> </ul>
Andra biverkningar (se avsnitt 4.8)	Grad 3 eller högre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pausa behandling med epkoritamab till toxicitet har återgått till grad 1 eller återgått till baslinje.</li> </ul>
<sup>1</sup> Baserat på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 5.0.		

#### Missad eller försenad dos

En ny upptrappningscykel (identisk med cykel 1 med standardprofylax mot CRS) krävs:

- Om det är mer än 8 dagar mellan den förberedande dosen (0,16 mg) och den intermediära dosen (0,8 mg), eller
- Om det är mer än 14 dagar mellan den intermediära dosen (0,8 mg) och den första fulla dosen (48 mg), eller
- Om det är mer än 6 veckor mellan fulla doser (48 mg)

Efter den nya upptrappningscykeln ska patienten återuppta behandlingen med dag 1 i nästa planerade behandlingscykel (som kommer efter cykeln under vilken dosen försenades).

#### Särskilda populationer

##### *Nedsatt njurfunktion*

Dosjusteringar anses inte vara nödvändiga hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Epkoritamab har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom.

Inga dosrekommendationer kan göras för patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller terminal njursvikt (se avsnitt 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Dosjusteringar anses inte vara nödvändiga hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Epkoritamab har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (definierat som totalt bilirubin > 3 gånger ULN oavsett ASAT) och data är begränsade för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (definierat som totalt bilirubin > 1,5 till 3 gånger ULN oavsett ASAT). Inga dosrekommendationer kan göras för patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

##### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs hos patienter i åldern  $\geq 65$  år (se avsnitt 5.1 och 5.2).



## *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Tepkinly hos barn som är yngre än 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringssätt

Tepkinly är avsett för subkutan användning. Det ska endast administreras som en subkutan injektion, helst i nedre delen av buken eller låret. Det rekommenderas att byta injektionsställe från höger till vänster sida eller vice versa, särskilt vid veckovis administrering (dvs. cykel 1–3).

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

CRS, som kan vara livshotande eller leda till dödsfall, förekom hos patienter som fick eporitamab. De vanligaste tecknen och symtomen på CRS innefattar pyrexia, hypotoni och hypoxi. Andra tecken och symtom på CRS som förekom hos fler än två patienter innefattar frossa, takykardi, huvudvärk och andnöd.

De flesta CRS-händelserna förekom i cykel 1 och förknippades med den första fulla dosen eporitamab. Administrera profylaktiska kortikosteroider för att minska risken för CRS (se avsnitt 4.2).

Patienterna ska övervakas beträffande tecken och symtom på CRS efter administrering av eporitamab. Patienten ska befinna sig på en vårdinrättning i 24 timmar efter administrering av cykel 1, dag 15-dosen på 48 mg för att övervaka tecken och symtom på CRS. Vid de första tecknen eller symtomen på CRS ska behandling med stödjande vård med tocilizumab och/eller kortikosteroider inledas, i tillämpliga fall (se avsnitt 4.2, tabell 3). Patienterna ska informeras om tecknen och symtomen på CRS och patienterna ska instrueras att kontakta läkare och omedelbart söka läkarvård om sådana tecken eller symtom uppstår, oavsett när det händer. Behandlingen av CRS kan kräva att behandlingen med eporitamab antingen tillfälligt försenas eller avbryts, beroende på allvarlighetsgraden av CRS (se avsnitt 4.2).

#### Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)

ICANS, inklusive ett dödsfall, har förekommit hos patienter som har fått eporitamab. ICANS kan manifesteras som afasi, förändrad medvetandenivå, nedsatt kognitiv förmåga, motorisk svaghet, anfall, och cerebralt ödem.

Majoriteten av ICANS-fallen uppträdde inom cykel 1 i behandlingen med eporitamab, vissa hade dock en fördröjd debut.

Patienter ska övervakas beträffande tecken och symtom på ICANS efter administrering av eporitamab. Patienten ska befinna sig på en vårdinrättning i 24 timmar efter administrering av cykel

1, dag 15-dosen på 48 mg för att övervaka tecken och symtom på ICANS. Vid de första tecknen eller symtomen på ICANS ska behandling med kortikosteroider och icke-sederande läkemedel mot anfall inledas, i tillämpliga fall (se avsnitt 4.2). Patienterna ska informeras om tecknen och symtomen på ICANS och att debuten av symtomen kan vara fördröjd. Patienterna ska instrueras att kontakta läkare och omedelbart söka läkarvård om sådana tecken eller symtom uppstår, oavsett när det händer. Behandlingen med epkoritamab ska senareläggas eller avbrytas enligt rekommendationer (se avsnitt 4.2).

### Allvarliga infektioner

Behandling med epkoritamab kan leda till en ökad risk för infektioner. Allvarliga eller dödliga infektioner har observerats hos patienter som behandlats med epkoritamab i kliniska studier (se avsnitt 4.8).

Administrering av epkoritamab ska undvikas hos patienter med kliniskt signifikanta aktiva systemiska infektioner.

Vid behov ska profylaktiska antimikrobiella medel administreras före och under behandling med epkoritamab (se avsnitt 4.2). Patienter ska övervakas beträffande tecken och symtom på infektioner, före och efter administrering av epkoritamab, och behandlas på lämpligt sätt. Vid febril neutropeni ska patienter utvärderas beträffande infektion och behandlas med antibiotika, vätska och annan stödjande vård, enligt lokala riktlinjer.

### Tumörllyssyndrom (TLS)

TLS har rapporterats hos patienter som fått epkoritamab (se avsnitt 4.8). För patienter med ökad risk för TLS rekommenderas hydrering och profylaktisk behandling med ett urinsyrasänkande medel. Patienterna ska övervakas avseende tecken eller symtom på TLS, i synnerhet patienter med hög tumörbörda eller tumörer med snabb proliferation samt patienter med nedsatt njurfunktion. Patienternas blodstatus ska övervakas och avvikelser ska hanteras omgående.

### Tumörexacerbationer (tumour flare)

Tumörexacerbationer har rapporterats hos patienter som behandlats med epkoritamab (se avsnitt 4.8). Manifestationer kan innefatta lokal smärta och svullnad. I överensstämmelse med epkoritamabs verkningsmekanism, beror tumörexacerbationer sannolikt på inflödet av T-celler i tumörområdet efter administrering av epkoritamab.

Inga specifika riskfaktorer för tumörexacerbationer har identifierats, men risken för försämrad hälsa och ökad morbiditet är förhöjd på grund av de sekundära effekterna av tumörexacerbationer hos patienter som har bulkiga tumörer i närheten av luftvägar och/eller vitala organ. Patienter som behandlas med epkoritamab ska övervakas och utvärderas avseende tumörexacerbationer nära kritiska anatomiska områden.

### CD20-negativ sjukdom

Det finns begränsad data tillgänglig om patienter med CD20-negativ DLBCL som behandlas med Tepkinly, och det är möjligt att patienter med CD20-negativ DLBCL kan ha mindre nytta jämfört med patienter med CD20-positiv DLBCL. De potentiella riskerna och fördelarna med behandling av patienter med CD20-negativ DLBCL med Tepkinly bör övervägas.

## Patientkort

Läkaren måste informera patienten om risken för CRS och ICANS och eventuella tecken eller symtom på CRS och ICANS. Patienter måste instrueras att omedelbart söka läkarvård om de upplever tecken eller symtom på CRS och/eller ICANS. Patienterna ska förses med ett patientkort och instrueras att alltid bära kortet. Detta kort beskriver symtom på CRS och ICANS och, om de upplevs, uppmanar patienten att omedelbart söka läkarvård.

## Immunisering

Levande och/eller levande försvagade vacciner ska inte ges under behandling med epkoritamab. Inga studier har utförts med patienter som fått levande vacciner.

## Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Detta läkemedel innehåller 21,9 mg sorbitol per injektionsflaska motsvarande 27,33 mg/ml.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Övergående förhöjning av vissa proinflammatoriska cytokiner orsakad av epkoritamab kan hämma CYP450-enzymaktivitet. När behandling med epkoritamab inleds hos patienter som behandlas med CYP450-substrat med ett smalt terapeutiskt index ska terapeutisk övervakning övervägas.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor/preventivmedel hos kvinnor

Fertila kvinnor ska rådas att använda effektiv preventivmetod under behandling med epkoritamab och i minst 4 månader efter den sista dosen. Verifiera graviditetsstatus hos fertila kvinnor innan behandling med epkoritamab inleds.

### Graviditet

På grund av dess verkningsmekanism kan epkoritamab orsaka fosterskador, inklusive B-cellslymfocytopeni och förändrat normalt immunsvär, vid administrering till gravida kvinnor. Det finns inga data från användningen av epkoritamab hos gravida kvinnor. Fortplantningsstudier på djur har inte utförts med epkoritamab. IgG1-antikroppar som epkoritamab kan passera placentan vilket leder till att fostret exponeras. Informera gravida kvinnor om den potentiella risken för fostret. Epkoritamab rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

### Amning

Det är okänt om epkoritamab utsöndras i bröstmjölks eller dess effekt på mjölkproduktion. Eftersom det är känt att IgG-antikroppar finns i mjölk kan neonatal exponering för epkoritamab förekomma via bröstmjölks. Amning ska avbrytas under behandling med epkoritamab och i minst 4 månader efter den sista dosen.

### Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts med epkoritamab (se avsnitt 5.3). Effekten av epkoritamab på manlig och kvinnlig fertilitet är okänd.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Epkoritamab har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. På grund av risken för ICANS ska patienter tillrådas att vara försiktiga när de kör, cyklar eller använder tunga eller potentiellt farliga maskiner (eller undvika det helt om de upplever symtom).

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för epkoritamab utvärderades i en icke-randomiserad, enarmad studie med 167 patienter med relapserat eller refraktärt storcelligt B-cellslymfom (LBCL) efter två eller fler linjer av systemisk behandling och inkluderade alla patienter som tilldelades 48 mg-dosen och fick minst en dos epkoritamab.

Medianvärdet för exponeringstiden för epkoritamab var 3,7 månader (intervall 0 till 25 månader).

De vanligaste biverkningarna ( $\geq 20\%$ ) var CRS, trötthet, neutropeni, reaktioner vid injektionsstället, muskuloskeletal smärta, buksmärta, pyrexia, illamående och lös avföring.

Allvarliga biverkningar förekom hos 52 % av patienterna. Den vanligaste allvarliga biverkningen ( $\geq 10\%$ ) var cytokinfrisättningssyndrom (31 %). 7 patienter (4,2 %) drabbades av en dödlig biverkning (pneumoni hos 3 (1,8 %) patienter, virala infektioner hos 3 (1,8 %) patienter, och ICANS hos 1 (0,6 %) patient).

Biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts förekom hos 6,6 % av patienterna. Avbruten behandling med epkoritamab på grund av pneumoni förekom hos 6 (3,6 %) patienter, virala infektioner hos 3 (1,8 %) patienter och CRS, ICANS eller trötthet förekom hos 1 (0,6 %) patient vardera.

Uppskjutna doser på grund av biverkningar förekom hos 32 % av patienterna. Biverkningar som ledde till uppskjutna doser ( $\geq 3\%$ ) var virala infektioner (9,6 %), CRS (7,2 %), neutropeni (4,8 %), pyrexia (3,0 %) och trombocytopeni (3,0 %).

##### Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar för epkoritamab från kliniska studier (tabell 6) anges efter MedDRA-organsystem och baseras på följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 6 Biverkningar som rapporterats hos patienter med relapserat eller refraktärt LBCL som behandlades med epkoritamab i studie GCT3013-01**

Klassificering av organsystem/föredragen term eller biverkning	Alla grader	Grad 3–4
<b>Infektioner och infestationer</b>		
Virala infektioner <sup>a</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
Pneumoni <sup>b</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
Övre luftvägsinfektion <sup>c</sup>	Vanliga	Vanliga
Svampinfektioner <sup>d</sup>	Vanliga	
Sepsis <sup>e</sup>	Vanliga	Vanliga
Cellulit	Vanliga	Vanliga
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)</b>		

Klassificering av organsystem/föredragen term eller biverkning	Alla grader	Grad 3–4
Tumörexacerbationer (tumour flare)	Vanliga	
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		
Neutropeni <sup>f</sup>	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Anemi <sup>g</sup>	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Trombocytopeni <sup>h</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
Lymfopeni <sup>i</sup>	Vanliga	Vanliga
Febril neutropeni	Vanliga	Vanliga
<b>Immunsystemet</b>		
Cytokinfrisättningssyndrom <sup>j</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
<b>Metabolism och nutrition</b>		
Minskad aptit	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Hypofosfatemi	Vanliga	Vanliga
Hypokalemi	Vanliga	Mindre vanliga
Hypomagnesemi	Vanliga	
Tumörllyssyndrom <sup>k</sup>	Vanliga	Vanliga
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		
Huvudvärk	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom <sup>l</sup>	Vanliga	
<b>Hjärtat</b>		
Hjärtrytmrubbningar <sup>l</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		
Pleural effusion	Vanliga	Vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>		
Buksmärtor <sup>m</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
Illamående	Mycket vanliga	Vanliga
Lös avföring	Mycket vanliga	
Kräkningar	Mycket vanliga	Mindre vanliga
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		
Hudutslag <sup>n</sup>	Vanliga	
Pruritus	Vanliga	
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		
Muskuloskeletal smärta <sup>o</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		
Trötthet <sup>p</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
Reaktioner vid injektionsstället <sup>q</sup>	Mycket vanliga	
Pyrex <sup>i</sup>	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Ödem <sup>s</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
<b>Undersökningar och provtagningar</b>		
Förhöjt alaninaminotransferas	Vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas	Vanliga	Vanliga
Ökning av blodkreatinin	Vanliga	
Minskat natrium i blodet <sup>t</sup>	Vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt alkaliskt fosfatas	Vanliga	

Biverkningarna graderades med NCI CTCAE version 5.0

<sup>a</sup>Virala infektioner inkluderar asymtomatisk COVID-19, COVID-19, cytomegalovirusinfektion, reaktivering av cytomegalovirusinfektion, gastroenteritvirus, herpes simplex, herpes zoster och oral herpes

<sup>b</sup>Pneumoni inkluderar covid-19-pneumoni och pneumoni

<sup>c</sup>Övre luftvägsinfektion inkluderar strupkatarr, svalginflammation, respiratorisk

syncytialvirusinfektion, rinit, rhinovirusinfektion och övre luftvägsinfektion  
<sup>d</sup>Svampinfektion inkluderar candidainfektion, esofageal candidos och oral candidos  
<sup>e</sup>Sepsis inkluderar bakteriemi, sepsis och septisk chock  
<sup>f</sup>Neutropeni inkluderar neutropeni och minskat antal neutrofila granulocyter  
<sup>g</sup>Anemi inkluderar anemi och minskat serumferritin  
<sup>h</sup>Trombocytopeni inkluderar minskat trombocytantal och trombocytopeni  
<sup>i</sup>Lymfopeni inkluderar minskat lymfocytantal och lymfopeni  
<sup>j</sup>CRS- och ICANS-biverkningarna graderades baserat på kriterier från American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)  
<sup>k</sup>Tumörlyssyndrom graderades baserat på Cairo-Bishop  
<sup>l</sup>Hjärtarytmier inkluderar bradykardi, sinusbradykardi, sinustakykardi, supraventrikulär takykardi och takykardi  
<sup>m</sup>Buksmärta inkluderar obehag från buken, buksmärta, nedre buksmärta, övre buksmärta och ömhet i buken  
<sup>n</sup>Hudutslag inkluderar hudutslag, erytematöst hudutslag, makulopapulärt hudutslag och utslag med varblåsor  
<sup>o</sup>Muskuloskeletal smärta inkluderar ryggsmärta, skelettsmärta, flanksmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta, icke-kardiell bröstsmärta, smärta, smärta i extremiteter och ryggsmärta  
<sup>p</sup>Trötthet inkluderar asteni, trötthet och letargi  
<sup>q</sup>Reaktioner vid injektionsstället inkluderar blåmärken vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, hypertrofi vid injektionsstället, inflammation vid injektionsstället, expansivitet på injektionsstället, smärta vid injektionsstället, pruritus vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället och urtikaria vid injektionsstället.  
<sup>r</sup>Pyrexia inkluderar förhöjd kroppstemperatur och pyrexia  
<sup>s</sup>Ödem inkluderar ansiktsödem, generaliserat ödem, ödem, perifert ödem och perifer svullnad  
<sup>t</sup>Minskat natrium i blodet inkluderar minskat natrium i blodet och hyponatremi

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Cytokinfrisättningsyndrom*

CRS av någon grad förekom hos 51 % (85/167) av patienterna som behandlades med epkoritamab. Incidensen av grad 1 var 31 %, grad 2 var 17 % och grad 3 förekom hos 3,0 % av patienterna. Återkommande CRS förekom hos 17 % av patienterna. CRS av någon grad förekom hos 6,6 % av patienterna efter primingdosen (cykel 1, dag 1), 13 % efter den intermediära dosen (cykel 1, dag 8), 44 % efter den första fulla dosen (cykel 1, dag 15), 4,6 % efter den andra fulla dosen (cykel 1, dag 22) och 2,8 % efter den tredje fulla dosen (cykel 2, dag 1) eller därefter. Mediantiden till debuten av CRS från den senaste administrerade epkoritamabdosen var 2 dagar (intervall: 1 till 11 dagar). Mediantiden till debuten efter den första fulla dosen var 20,2 timmar (intervall: 0,2 till 7 dagar). CRS gick över hos 100 % av patienterna och medianvärdet för varaktigheten av CRS-händelserna var 2 dagar (intervall 0,1 till 27 dagar).

Hos de 85 patienter som upplevde CRS inkluderade de vanligaste tecknen och symtomen på CRS pyrexia (99 %), hypotoni (31 %) och hypoxi (19 %). Andra tecken och symtom på CRS som förekom hos fler än två patienter inkluderade frossa (11 %), takykardi (inklusive sinustakykardi (9 %)), andnöd (3,5 %) och huvudvärk (3,5 %). Övergående förhöjda leverenzymmer (ALAT eller ASAT > 3xULN) förekom samtidigt med CRS hos 2,4 % av patienterna med CRS. Se avsnitt 4.2 och 4.4 för vägledning om övervakning och behandling.

### *Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom*

ICANS förekom hos 6,0 % av patienterna som behandlades med epkoritamab, 4,2 % uppvisade grad 1 och 1,2 % uppvisade grad 2. En patient (0,6 %) uppvisade en ICANS-händelse av grad 5 (dödlig). Mediantiden till första ICANS-debuten från starten av behandlingen med epkoritamab (cykel 1, dag 1) var 16,5 dagar (intervall: 8 till 141 dagar). ICANS gick över hos 90 % (9/10) av patienterna med stödjande vård. Mediantiden till när ICANS gått över var 5 dagar (intervall: 1 till 9 dagar). Hos de 10 patienterna med ICANS ägde debuten av ICANS rum före CRS hos 20 % av patienterna, samtidigt med CRS hos 40 %, efter debuten av CRS hos 10 % och i frånvaro av CRS hos 30 %.

### *Allvarliga infektioner*

Allvarliga infektioner av någon grad förekom hos 25 % av patienter som behandlades med epkoritamab. De mest frekventa allvarliga infektionerna inkluderade covid-19 (6,6 %), covid-19-pneumoni (4,2 %), pneumoni (3,6 %), sepsis (2,4 %), övre luftvägsinfektion (1,8 %), bakteriemi (1,2 %) och septisk chock (1,2 %). Mediantiden till debut av första allvarliga infektion från behandlingsstart med epkoritamab (cykel 1, dag 1) var 56 dagar (intervall: 4 till 631 dagar), med medianvaraktighet på 15 dagar (intervall: 4 till 125 dagar). Infektion av grad 5 förekom hos 7 (4,2 %) av patienterna.

### *Neutropeni*

Neutropeni av någon grad förekom hos 31 % av patienterna, inklusive 23 % grad 3–4-händelser. Mediantiden till debuten av den första händelsen med neutropeni/minskat antal neutrofila granulocyter var 65 dagar (intervall: 1 till 750 dagar) och händelsen varade i median 15 dagar (intervall: 2 till 155 dagar). Av de 51 patienterna som uppvisade neutropeni/minskat antal neutrofila granulocyter fick 51 % G-CSF för att behandla händelserna.

### *Tumörlyssyndrom*

TLS förekom hos 1,8 % av patienterna. Hos en patient debuterade TLS dag 14 och upphörde dag 17. Hos två ytterligare patienter debuterade TLS dag 8 respektive dag 33 och båda händelserna var pågående vid tidpunkten för dödsfall; dödsfallen berodde på sjukdomsprogression.

### *Tumörexacerbationer (Tumour Flare)*

Tumörexacerbationer förekom hos 3,0 % av patienterna, alla av dem var av typen grad 2. Mediantiden till debut var 17 dagar (intervall: 9 till 34 dagar) och händelsen varade i median 15,5 dagar (intervall: 1 till 50 dagar).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

I händelse av överdos ska patienten övervakas beträffande tecken eller symtom på biverkningar och ges lämplig understödjande behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: ännu ej tilldelad

### Verkningsmekanism

Epkoritamab är en humaniserad IgG1-bispecifik antikropp som binder till en specifik extracellulär epitop hos CD20 på B-celler och till CD3 på T-celler. Epkoritamab verkar genom att samtidigt binda till CD20-uttryckande cancerceller och CD3-uttryckande endogena T-celler, vilket inducerar specifik T-cellsaktivering och T-cellsmedierat dödande av CD20-uttryckande celler.

Fc (kristalliserbart fragment)-regionen för epkoritamab är tystad för att förhindra måloberoende immuneffektormekanismer, till exempel antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet (ADCC), komplementberoende cellulär cytotoxicitet (CDC) och antikroppsberoende cellulär fagocytos (ADCP).

#### Farmakodynamisk effekt

Epkoritamab inducerar snabb och varaktig utarmning av cirkulerande B-celler (definierat som CD19 B-cellsantal < 10 celler/ $\mu$ l hos patienter med detekterbara B-celler vid behandlingsstart). 21 % av patienterna (n=33) hade detekterbara cirkulerande B-celler vid behandlingsstart. En övergående minskning av cirkulerande T-celler observerades omedelbart efter varje dos i cykel 1 och följdes av T-cellsexpansion i efterföljande cykler.

Efter subkutan administrering av epkoritamab förekom övergående och något förhöjda nivåer av cirkulerande utvalda cytokiner (IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-2 och IL-10) huvudsakligen efter den första fulla dosen (48 mg), med toppnivåer mellan 1 till 4 dagar efter dosen. Cytokinnivåerna återgick till baslinjen före nästa fulla dos. Dock kunde även förhöjda nivåer av cytokiner observeras efter cykel 1.

#### Immunogenicitet

Anti-läkemedelsantikroppar (ADA) detekterades ofta. Förekomsten av behandlingsrelaterad ADA vid godkända doseringsregimer på 48 mg i den undersökta populationen med DLBCL var 2,9 % (2,9 % positiva, 2,9 % obestämda och 94,3 % negativa, N = 140 utvärderbara patienter) och 2,6 % (2,6 % positiva, 2,6 % obestämda och 94,9 % negativa, N = 39 utvärderbara patienter) i respektive studie GCT3013-01 och GCT3013-04. Inga bevis för att ADAs påverkade farmakokinetik, effekt eller säkerhet observerades, dock är data fortfarande begränsad. Neutraliserande antikroppar utvärderades inte.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Studie GCT3013-01 var en öppen, enarmad multicenterstudie med flera kohorter som utvärderade epkoritamab som monoterapi hos patienter med relapserat eller refraktärt storcelligt B-cellslymfom (LBCL) efter två eller fler linjer av systemisk behandling, inklusive diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). Studien innefattade en dosupptrappningsdel och en expansionsdel. Studiens expansionsdel innefattade en kohort med aggressiva non-Hodgkins lymfom (aNHL), en kohort med indolenta non-Hodgkins lymfom (iNHL) och en kohort med mantelcellslymfom (MCL). Den pivotala aNHL-kohorten bestod av patienter med LBCL (N = 157), inklusive patienter med DLBCL (N = 139, 12 av dessa patienter hade rearrangemang av MYC, BCL2 och/eller BCL6, dvs. dubbelpositivt/trippelpositivt), med höggradigt B-cellslymfom (HGBCL) (N = 9), med follikulärt lymfom (FL) grad 3B (N = 5) och patienter med primärt mediastinalt B-cellslymfom (PMBCL) (N = 4). I DLBCL-kohorten hade 29 % (40/139) av patienterna transformerat DLBCL till följd av indolent lymfom. Enligt WHO-klassificering 2016 eller 2008 var kriterierna, för patienterna som inkluderades, att de hade dokumenterad CD20+ mogen B-cellsneoplasi baserat på en representativ patologirapport, att tidigare autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) inte hade fungerat eller att de inte var lämpliga för autolog HSCT, att de hade lymfocytantal <  $5 \times 10^9/l$  och att de hade fått minst en tidigare behandling med monoklonala anti-CD20-antikroppar.

Studien uteslöt patienter med lymfom i centrala nervsystemet (CNS), tidigare behandling med allogen HSCT eller transplantation av solida organ, pågående kroniska infektionssjukdomar, patienter med känd nedsatt T-cellsimmunitet, kreatininclearance på mindre än 45 ml/min, alaninaminotransferas > 3 gånger övre normalgränsen, kardiell ejektionsfraktion mindre än 45 % och känd kliniskt signifikant hjärt- och kärlsjukdom. Effektiviteten utvärderades i 139 patienter med DLBCL som fått minst en dos epkoritamab s.c. i 4-veckorscykler, dvs. 28 dagar. Epkoritamab som monoterapi administrerades på följande sätt:



- Cykel 1: epkoritamab 0,16 mg på dag 1, 0,8 mg på dag 8, 48 mg på dag 15 och dag 22
- Cykel 2–3: epkoritamab 48 mg på dag 1, 8, 15 och 22
- Cykel 4–9: epkoritamab 48 mg på dag 1 och 15
- Cykel 10 och därefter: epkoritamab 48 mg på dag 1

Patienterna fortsatte få epkoritamab till dess att sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet inträffade.

Demografiska data och baslinjedata visas i tabell 7.

**Tabell 7 Demografiska data och baslinjedata hos patienter med DLBCL i studie GCT3013-01**

Egenskaper	(N = 139)
Ålder	
Median, år (min, max)	66 (22, 83)
< 65 år, n (%)	66 (47)
65 till < 75 år, n (%)	44 (32)
≥ 75 år, n (%)	29 (21)
Män, n (%)	85 (61)
Etnicitet n (%)	
Vit	84 (60)
Asiatisk	27 (19)
Annan	5 (4)
Ej rapporterat	23 (17)
ECOG-skattningsskala, n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Sjukdomsstadium <sup>c</sup> vid initial diagnos, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Antal tidigare linjer av lymfombehandling	
Median (min, max)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Sjukdomshistoria DLBCL, n (%)	
De novo DLBCL	97 (70)
DLBCL transformerat från indolent lymfom, n (%)	40 (29)
FISH-analys av centralt labb <sup>d</sup> , N = 88	
Dubbelpositivt/trippelpositivt lymfom, n (%)	12 (14)
Tidigare autolog HSCT	26 (19)
Tidigare behandling, n (%)	
Tidigare CAR-T	53 (38)
Primär refraktär sjukdom <sup>a</sup>	82 (59)
Refraktär mot ≥ 2 på varandra följande linjer av tidigare lymfombehandling <sup>b</sup>	104 (75)
Refraktär mot sista linjen av systemisk antineoplastisk behandling <sup>b</sup>	114 (82)
Refraktär mot tidigare anti-CD20-behandling	117 (84)
Refraktär mot CAR-T	39 (28)

<b>Egenskaper</b>	<b>(N = 139)</b>
<sup>a</sup> En patient anses vara primärt refraktär om patienten är refraktär mot första linjens behandling av lymfom.	
<sup>b</sup> En patient anses vara refraktär om patienten antingen uppvisar sjukdomsprogress under behandling eller sjukdomsprogress inom < 6 månader efter avslutad behandling. En patient anses vara relapserad om sjukdomen återkom ≥ 6 månader efter avslutad behandling.	
<sup>c</sup> Stadieindelning enligt Ann Arbor.	
<sup>d</sup> Post hoc FISH-analys utfördes i centralt labb på tillgängliga diagnostiska tumörvävnadspreparat från baslinjen från 88 DLBCL-patienter.	

Det primära effektmåttet var total responsfrekvens (ORR) enligt Lugano-kriterierna (2014), utifrån bedömning av den oberoende granskningskommittén (Independent Review Committee, IRC). Medianvärdet för uppföljningstiden var 10,7 månader (intervall 0,3 till 17,9 månader). Exponeringen varade i median 4,1 månader (intervall 0 till 18 månader).

**Tabell 8 Effektergebnat i studie GCT3013-01 hos patienter med DLBCL<sup>a</sup>**

<b>Effektmått IRC-bedömning</b>	<b>Epkoritamab (N = 139)</b>
ORR <sup>b</sup> , n (%)	86 (62)
(95 % KI)	(53,3; 70)
CR <sup>b</sup> , n (%)	54 (39)
(95 % KI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95 % KI)	(16,3; 30,9)
DOR <sup>b</sup>	
Median (95 % KI), månader	15,5 (9,7; NR)
DOCR <sup>b</sup>	
Median (95 % KI), månader	NR (12,0; NR)
TTR, median (intervall), månader	1,4 (1; 8,4)
KI = konfidensintervall, CR = komplett respons, DOR = responsduration, DOCR = duration av komplett respons, IRC = oberoende granskningskommitté, ORR = total responsfrekvens, PR = partiell respons, TTR = tid till respons	
<sup>a</sup> Bedömning av oberoende granskningskommitté (IRC) enligt Lugano-kriterierna (2014)	
<sup>b</sup> Inkluderade patienter med initial progressiv sjukdom (PD) enligt Lugano eller obestämd respons (IR) enligt LYRIC som senare uppnådde PR/CR.	

Mediantiden till CR var 2,6 månader (intervall 1,2 till 10,2 månader).

### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för epkoritamab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av mogna B-cells maligniteter, som definieras i gällande Paediatric Investigation Plan (PIP), för godkänd indikation (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

### Villkorat godkännande för försäljning

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Populationsfarmakokinetiken efter subkutan administrering av epkoritamab utvärderades med en två-kompartementmodell med första ordningens subkutan absorption och målmedierad läkemedelseliminering. Den måttliga till höga farmakokinetiska variabiliteten för epkoritamab observerades och kännetecknades av interindividuell variabilitet (IIV) med variationskoefficienter från 25,7 % till 137,5 % för farmakokinetikparametrar för epkoritamab.

Baserat på individuellt uppskattade exponeringar med populationsfarmakokinetisk modellering, efter den rekommenderade subkutana dosen av epkoritamab 48 mg, är det geometriska medelvärdet (% CV) för  $C_{max}$  för epkoritamab 10,8 mikrogram/ml (41,7 %) och AUC<sub>0-7d</sub> är 68,9 dag\*mikrogram/ml (45,1 %) i slutet av det veckovisa doseringsschemat.  $C_{trough}$  vid vecka 12 är 8,4 (53,3 %) mikrogram/ml.

Det geometriska medelvärdet (% CV) för  $C_{max}$  för epkoritamab är 7,52 mikrogram/ml (41,1 %) och AUC<sub>0-14d</sub> är 82,6 dag\*mikrogram/ml (49,3 %) i slutet av q2w-schemat (varannan vecka).  $C_{trough}$  för q2w-schemat är 4,1 (73,9 %) mikrogram/ml.

Det geometriska medelvärdet (% CV) för  $C_{max}$  för epkoritamab är 4,76 mikrogram/ml (51,6 %) och AUC<sub>0-28d</sub> är 74,3 dag\*mikrogram/ml (69,5 %) vid steady-state under q4w-schemat (var fjärde vecka).  $C_{trough}$  för q4w-schemat är 1,2 (130 %) mikrogram/ml.

### Absorption

Maximala koncentrationer förekom omkring 3–4 dagar ( $T_{max}$ ) hos patienter med LBCL som fick den fulla dosen på 48 mg.

### Distribution

Det geometriska medelvärdet (% CV) för den centrala distributionsvolymen är 8,27 liter (27,5 %) och den skenbara distributionsvolymen vid steady-state är 25,6 liter (81,8 %) baserat på populationsfarmakokinetisk modellering.

### Metabolism

Metabolismen för epkoritamab har inte studerats direkt. Liksom andra terapeutiska proteiner förväntas epkoritamab brytas ned till små peptider och aminosyror via katabolism.

### Eliminering

Epkoritamab förväntas genomgå mättnadsbar målmedierad clearance. Det geometriska medelvärdet (% CV) för clearance (liter/dag) är 0,441 (27,8 %). Halveringstiden för epkoritamab är koncentrationsberoende. Det geometriska medelvärdet för halveringstiden, som härletts från den populationsfarmakokinetiska modellen, för full dos av epkoritamab (48 mg) varierade från 22 till 25 dagar baserat på doseringsfrekvensen.

### Speciella populationer

Inga kliniskt viktiga effekter på farmakokinetiken för epkoritamab (cykel 1 AUC inom cirka 36 %) observerades baserat på ålder (20 till 89 år), kön eller etnicitet (vit, asiatisk eller annan), kreatininclearance vid mild till måttligt nedsatt njurfunktion ( $CL_{cr} \geq 30$  ml/min till  $CL_{cr} < 90$  ml/min) och mildt nedsatt leverfunktion (total bilirubin  $\leq$  ULN och ASAT  $>$  ULN eller total bilirubin 1 till 1,5 gånger ULN oavsett ASAT) efter att ha tagit hänsyn till skillnader i kroppsvikt. Inga patienter med svår eller terminal njursjukdom ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) eller svår nedsatt leverfunktion (total bilirubin  $>$  3 gånger ULN oavsett ASAT) har studerats. Det finns mycket begränsade data för måttligt

nedsatt leverfunktion (total bilirubin > 1,5 till 3 gånger ULN oavsett ASAT, N = 1). Därför är farmakokinetiken för epkoritamab okänd i dessa populationer.

Liksom för andra terapeutiska proteiner har kroppsvikten (39 till 144 kg) en statistiskt signifikant effekt på farmakokinetiken för epkoritamab. Baserat på exponering-responsanalys och kliniska data, med beaktande av exponeringar hos patienter med antingen låg kroppsvikt (t.ex. 46 kg) eller hög kroppsvikt (t.ex. 105 kg) och för alla kroppsviktskategorier (< 65 kg, 65–< 85, ≥ 85), är effekten på exponeringar inte kliniskt relevant.

#### Pediatrik population

Farmakokinetiken för epkoritamab hos pediatrika patienter har inte fastställts.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Farmakologi och/eller toxikologi hos djur

Inga studier om reproduktions- eller utvecklingstoxicitet hos djur har utförts med epkoritamab. Effekter som generellt överensstämmer med den farmakologiska verkningsmekanismen för epkoritamab har observerats hos cynomolgusapor. Dessa fynd inkluderar dosrelaterade ogynnsamma kliniska tecken (inklusive kräkningar, minskad aktivitet och mortalitet vid höga doser) och cytokinfrisättning, reversibla hematologiska förändringar, reversibel B-cellsutarmning i perifert blod och reversibel minskad lymfoid cellularitet i sekundära lymfoida vävnader.

#### Mutagenicitet

Mutagenicitetsstudier har inte utförts med epkoritamab.

#### Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med epkoritamab.

#### Nedsatt fertilitet

Fertilitetsstudier med djur har inte utförts med epkoritamab. Epkoritamab orsakade dock inte toxikologiska förändringar i hanars och honoras fortplantningsorgan hos cynomolgusapor i doser upp till 1 mg/kg/vecka i en intravenös allmän toxicitetsstudie som varade i 5 veckor. AUC-exponeringar (tidsgenomsnitt för 7 dagar) vid den höga dosen hos cynomolgusapor var ungefär samma som i patienter (AUC<sub>0-7d</sub>) som fick den rekommenderade dosen.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumacetattrihydrat  
Ättiksyra  
Sorbitol (E420)  
Polysorbat 80  
Vatten för injektioner

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel och/eller spädningsmedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

#### Oöppnad injektionsflaska

2 år.

#### Utspädd epkoritamab

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har påvisats i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C inklusive upp till 12 timmar i rumstemperatur (20–25 °C).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och -förhållanden vid användning användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Minimera exponering för dagsljus. Låt lösningen med epkoritamab nå rumstemperatur före administrering. Kassera oanvänd lösning med epkoritamab när den tillåtna förvaringstiden har passerat.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2 °C till 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas typ I med en propp av bromobutylgummi belagd med fluoropolymer vid kontaktstället och aluminiumförsegling med ett ljusblått flip-off-lock av plast, som innehåller 4 mg per 0,8 ml koncentrat till injektionsvätska, lösning.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Epkoritamab måste beredas och administreras av hälso- och sjukvårdspersonal som en subkutan injektion.

Varje injektionsflaska med epkoritamab är endast avsedd för engångsbruk.

Varje injektionsflaska innehåller en överfyllning som gör det möjligt att dra upp den angivna mängden.

Administreringen av epkoritamab sker under 28-dagarscykler, enligt doseringsschemat i avsnitt 4.2

Epkoritamab ska inspekteras visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering. Koncentratet ska vara en färglös till något gul lösning. Lösningen får inte användas om den är missfärgad eller grumlig eller om den innehåller främmande partiklar.

#### *Beredning av epkoritamab*

Epkoritamab måste beredas med aseptisk teknik. Den utspädda lösningen behöver inte filtreras.

#### *Beredningsanvisningar för doser på 0,16 mg och 0,8 mg epkoritamab*

#### **Beredningsanvisningar för 0,16 mg primingdos – 2 spädningar krävs**

Använd en spruta, injektionsflaska och nål av lämplig storlek för varje överföringssteg.

1) Förbered injektionsflaskan med epkoritamab
---

<p>a) Ta ut en injektionsflaska med epkoritamab 4 mg/0,8 ml med <b>ljusblått</b> lock ur kylskåpet.</p> <p>b) Låt injektionsflaskan anta rumstemperatur i högst 1 timme.</p> <p>c) Snurra injektionsflaskan med epkoritamab försiktigt.</p> <p>Du ska <b>INTE</b> använda vortex eller skaka injektionsflaskan kraftigt.</p>
<p>2) Utför första spädningen</p> <p>a) Märk en tom injektionsflaska av lämplig storlek som ”<b>spädning A</b>”.</p> <p>b) Överför <b>0,8 ml epkoritamab</b> till injektionsflaskan märkt som <b>spädning A</b>.</p> <p>c) Överför <b>4,2 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning</b> till injektionsflaskan med <b>spädning A</b>. Efter första spädningen innehåller lösningen 0,8 mg/ml epkoritamab.</p> <p>d) Snurra försiktigt injektionsflaskan med <b>spädning A</b> i 30–45 sekunder.</p>
<p>3) Utför andra spädningen</p> <p>a) Märk en tom injektionsflaska av lämplig storlek som ”<b>spädning B</b>”.</p> <p>b) Överför <b>2 ml lösning</b> från injektionsflaskan med <b>spädning A</b> till injektionsflaskan märkt som <b>spädning B</b>. Injektionsflaskan med <b>spädning A</b> behövs inte längre och ska kasseras.</p> <p>c) Överför <b>8 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning</b> till injektionsflaskan med <b>spädning B</b> för att få en slutkoncentration på 0,16 mg/ml.</p> <p>d) Snurra försiktigt injektionsflaskan med <b>spädning B</b> i 30–45 sekunder.</p>
<p>4) Dra ut dos</p> <p>Dra ut <b>1 ml spädd epkoritamab</b> från injektionsflaskan med <b>spädning B</b> till en spruta. Injektionsflaskan med <b>spädning B</b> behövs inte längre och ska kasseras.</p>
<p>5) Märk sprutan</p> <p>Märk sprutan med produktnamn, dosstyrka (0,16 mg), datum och klockslag. Förvaringsanvisningar för utspätt epkoritamab finns i avsnitt 6.3.</p>
<p>6) Kassera injektionsflaskan och eventuellt oanvänt epkoritamab enligt gällande anvisningar.</p>

#### Beredningsanvisningar för 0,8 mg intermediär dos – 1 spädning krävs

Använd en spruta, injektionsflaska och nål av lämplig storlek för varje överföringssteg.

<p>1) Förbered injektionsflaskan med epkoritamab</p> <p>a) Ta ut en injektionsflaska med epkoritamab 4 mg/0,8 ml med <b>ljusblått</b> lock ur kylskåpet.</p> <p>b) Låt injektionsflaskan anta rumstemperatur i högst 1 timme.</p> <p>c) Snurra injektionsflaskan med epkoritamab försiktigt.</p> <p>Du ska <b>INTE</b> använda vortex eller skaka injektionsflaskan kraftigt.</p>
<p>2) Utför spädning</p> <p>a) Märk en tom injektionsflaska av lämplig storlek som ”<b>spädning A</b>”.</p> <p>b) Överför <b>0,8 ml epkoritamab</b> till injektionsflaskan märkt som <b>spädning A</b>.</p> <p>c) Överför <b>4,2 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning</b> till <b>spädning A</b> för att få en slutkoncentration på 0,8 mg/ml.</p> <p>d) Snurra försiktigt injektionsflaskan med <b>spädning A</b> i 30–45 sekunder.</p>
<p>3) Dra ut dos</p> <p>Dra ut <b>1 ml spädd epkoritamab</b> från injektionsflaskan med <b>spädning A</b> till en spruta. Injektionsflaskan med <b>spädning A</b> behövs inte längre och ska kasseras.</p>
<p>4) Märk sprutan</p> <p>Märk sprutan med produktnamn, dosstyrka (0,8 mg), datum och klockslag. Förvaringsanvisningar för utspätt epkoritamab finns i avsnitt 6.3.</p>

5) Kassera injektionsflaskan och eventuellt oanvänt epkoritamab enligt gällande anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/23/1759/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 22 september 2023

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tepkinly 48 mg injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 0,8 ml injektionsflaska innehåller 48 mg epkoritamab med en koncentration på 60 mg/ml.

Varje injektionsflaska innehåller en överfyllning som gör det möjligt att dra upp den angivna mängden.

Epkoritamab är en humaniserad immunglobulin G1 (IgG1)-bispecifik antikropp mot CD3- och CD20-antigener som framställs i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknik.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska med Tepkinly innehåller 21,9 mg sorbitol. För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Färglös till något gul lösning, pH 5,5 och osmolalitet på cirka 211 mOsm/kg.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Tepkinly som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), vilka tidigare har fått minst två linjer av systemisk behandling.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Tepkinly får endast administreras under överinseende av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av diagnos och behandling av cancerpatienter. Det måste finnas tillgängligt minst en dos av tocilizumab innan epkoritamab administreras i cykel 1 för användning i händelse av cytokinfrisättningssyndrom (CRS). Ytterligare en dos tocilizumab måste finnas tillgänglig inom 8 timmar från det att den föregående dosen tocilizumab har använts.

### Dosering

*Rekommenderad premedicinering och dosschema*

Tepkinly ska administreras i 28-dagarscykler enligt det doseringsschema som visas i tabell 1 nedan.



**Tabell 1 Doseringsschema**

Doseringsschema	Behandlingscykel	Dagar	Dos av epkoritamab (mg) <sup>a</sup>
Varje vecka	Cykel 1	1	0,16 mg (upptrappningsdos 1)
		8	0,8 mg (upptrappningsdos 2)
		15	48 mg (första fulla dosen)
		22	48 mg
Varje vecka	Cykel 2–3	1, 8, 15, 22	48 mg
Varannan vecka	Cykel 4–9	1, 15	48 mg
Var fjärde vecka	Cykel 10 och därefter	1	48 mg

<sup>a</sup>0,16 mg är en förberedande dos, 0,8 mg är en intermediär dos och 48 mg är en full dos.

Tepkinly ska administreras till dess att sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet inträffar.

Information om rekommenderad premedicinering mot cytokinfrisättningsyndrom (CRS) visas i tabell 2.

**Tabell 2 Premedicinering för epkoritamab**

Cykel	Patient som kräver premedicinering	Premedicinering	Administrering
Cykel 1	Alla patienter	Prednisolon (100 mg oralt eller intravenöst) eller dexametason (15 mg oralt eller intravenöst) eller motsvarande	<ul style="list-style-type: none"> <li>30–120 minuter före varje veckovis administrering av epkoritamab</li> <li>Och i tre på varandra följande dagar efter varje veckovis administrering av epkoritamab i cykel 1</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Difenhydramin (50 mg oralt eller intravenöst) eller motsvarande</li> <li>Paracetamol (650 till 1 000 mg oralt)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30–120 minuter före varje veckovis administrering av epkoritamab</li> </ul>
Cykel 2 och därefter	Patienter som uppvisade CRS av grad 2 eller 3 <sup>a</sup> vid tidigare dos	Prednisolon (100 mg oralt eller intravenöst) eller dexametason (15 mg oralt eller intravenöst) eller motsvarande	<ul style="list-style-type: none"> <li>30–120 minuter före nästa administrering av epkoritamab efter en CRS-händelse av grad 2 eller 3<sup>a</sup></li> <li>Och i tre på varandra följande dagar efter nästa administrering av epkoritamab tills epkoritamab ges utan efterföljande CRS av grad 2 eller högre</li> </ul>

<sup>a</sup>Behandlingen med epkoritamab ska stoppas permanent efter en CRS-händelse av grad 4.

Profylax mot *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni (PCP) och herpesvirusinfektioner rekommenderas starkt, särskilt vid samtidig användning av steroider.

Tepkinly ska administreras till adekvat uppvätskade patienter. För patienter med ökad risk för kliniskt tumörllyssyndrom (CTLS) rekommenderas uppvätskning och profylaktisk behandling med ett urinsyrasänkande medel.

Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på CRS och/eller immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS) efter administrering av epkoritamab. Patienten ska vara inlagd på sjukhus i 24 timmar efter administrering av cykel 1, dag 15-dosen på 48 mg för att övervaka tecken och symtom på CRS och/eller ICANS. Patienterna ska informeras om tecknen och symtomen på CRS och ICANS och att omedelbart söka läkarvård om sådana tecken eller symtom uppstår, oavsett när det händer (se avsnitt 4.4).

#### Dosändringar och behandling av biverkningar

##### *Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)*

Patienter som behandlas med epkoritamab kan utveckla CRS.

Utvärdera och behandla andra orsaker till feber, hypoxi och hypotoni. Om CRS misstänks ska behandling ges enligt rekommendationerna i tabell 3. Patienter som uppvisar CRS ska övervakas oftare under nästa planerade administrering av epkoritamab.

**Tabell 3 CRS-grader och behandlingsvägledning**

<b>Grad<sup>a</sup></b>	<b>Rekommenderad behandling</b>	<b>Dosändring av epkoritamab</b>
<p><b>Grad 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Feber (temperatur <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul>	<p>Ge stödjande vård såsom antipyretika och intravenös vätsketillförsel</p> <p>Dexametason<sup>b</sup> kan sättas in</p> <p>Vid hög ålder, hög tumörbörda, cirkulerande tumörceller, feber som inte svarar på antipyretika</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Överväg anti-cytokinbehandling med tocilizumab<sup>d</sup></li> </ul> <p>För CRS med samtidigt ICANS, se <b>tabell 4</b></p>	<p>Pausa epkoritamab tills CRS-händelsen har gått över</p>
<p><b>Grad 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Feber (temperatur <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p>och</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypotoni som inte kräver vasopressorer</li> </ul> <p>och/eller</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypoxi som kräver lågflödessyre<sup>e</sup> genom näsgrimpa eller ”blow-by”</li> </ul>	<p>Ge stödjande vård såsom antipyretika och intravenös vätsketillförsel</p> <p>Dexametason<sup>b</sup> ska övervägas</p> <p>Anti-cytokinbehandling, tocilizumab<sup>d</sup> rekommenderas</p>	<p>Pausa epkoritamab tills CRS-händelsen har gått över</p>

Grad <sup>a</sup>	Rekommenderad behandling	Dosändring av eporitamab
	<p>Om CRS är motståndskraftigt mot dexametason och tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alternativa immunsuppressiva läkemedel<sup>g</sup> och metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenöst ska administreras fram till klinisk förbättring</li> </ul> <p>För CRS med samtidigt ICANS, se <b>tabell 4</b></p>	
<p><b>Grad 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Feber (temperatur <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p>och</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotoni som kräver en vasopressor med eller utan vasopressin</li> </ul> <p>och/eller</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoxi som kräver högflödessyre<sup>f</sup> genom näsgrinna, syrgasmask, reservoarmask eller Venturi-mask</li> </ul>	<p>Ge stödjande vård såsom antipyretika och intravenös vätsketillförsel</p> <p>Dexametason<sup>c</sup> ska administreras</p> <p>Anti-cytokinbehandling, tocilizumab<sup>d</sup>, rekommenderas</p> <p>Om CRS är motståndskraftigt mot dexametason och tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alternativa immunsuppressiva läkemedel<sup>g</sup> och metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenöst ska administreras fram till klinisk förbättring</li> </ul> <p>För CRS med samtidigt ICANS, se <b>tabell 4</b></p>	<p>Pausa eporitamab tills CRS-händelsen har gått över</p> <p>I händelse av en grad 3 CRS som varar längre än 72 timmar, ska behandling med eporitamab avslutas.</p> <p>Om fler än 2 separata händelser av grad 3 CRS inträffar även om varje enskild händelse har behandlats till grad 2 inom 72 timmar, ska behandling med eporitamab avslutas.</p>
<p><b>Grad 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Feber (temperatur <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p>och</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotoni som kräver <math>\geq 2</math> vasopressorer (exklusive vasopressin)</li> </ul> <p>och/eller</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoxi som kräver övertrycksventilation (t.ex. CPAP, BiPAP, intubering och mekanisk ventilation)</li> </ul>	<p>Ge stödjande vård såsom antipyretika och intravenös vätsketillförsel</p> <p>Dexametason<sup>c</sup> ska administreras</p> <p>Anti-cytokinbehandling, tocilizumab<sup>d</sup> rekommenderas</p> <p>Om CRS är motståndskraftigt mot dexametason och tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alternativa immunsuppressiva läkemedel<sup>g</sup> och metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenöst ska administreras fram till klinisk förbättring</li> </ul>	<p>Avsluta eporitamab permanent</p>

Grad <sup>a</sup>	Rekommenderad behandling	Dosändring av epkoritamab
	För CRS med samtidigt ICANS, se <b>tabell 4</b>	
<sup>a</sup> CRS-grad enligt konsensuskriterier från ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) <sup>b</sup> Dexametason 10–20 mg per dag (eller motsvarande) ska administreras <sup>c</sup> Dexametason 10–20 mg intravenöst var 6:e timme ska administreras <sup>d</sup> Tocilizumab 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (ska inte överskrida 800 mg per dos). Upprepa tocilizumab efter minst 8 timmar vid behov. Högst 2 doser under en 24-timmarsperiod <sup>e</sup> Lågflödessyre definieras som syrgas som levereras med < 6 liter/minut <sup>f</sup> Högflödessyre definieras som syrgas som levereras med ≥ 6 liter/minut <sup>g</sup> Riegler L et al. (2019)		

### Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)

Patienter ska övervakas beträffande tecken och symtom på ICANS. Andra orsaker till neurologiska symtom ska uteslutas. Om ICANS misstänks ska behandling ges enligt rekommendationerna i tabell 4.

**Tabell 4 ICANS-grader och behandlingsvägledning**

Grad <sup>a</sup>	Rekommenderad behandling	Dosändring av epkoritamab
<b>Grad 1<sup>b</sup></b> ICE-poäng <sup>c</sup> 7–9 <sup>b</sup> eller sänkt medvetande <sup>b</sup> : vaknar spontant	Behandling med dexametason <sup>d</sup>  Överväg icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) tills ICANS har gått över  Inget samtidigt CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-cytokinbehandling rekommenderas inte</li> </ul> För ICANS med samtidigt CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandling med dexametason<sup>d</sup></li> <li>• Välj andra immunsuppressiva alternativ<sup>e</sup> än tocilizumab, om möjligt</li> </ul>	Pausa epkoritamab tills händelsen har gått över
<b>Grad 2<sup>b</sup></b> ICE-poäng <sup>c</sup> 3–6 eller, sänkt medvetande <sup>b</sup> : vaknar av röst	Behandling med dexametason <sup>f</sup>  Överväg icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) tills ICANS har gått över  Inget samtidigt CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-cytokinbehandling rekommenderas inte</li> </ul> För ICANS med samtidigt CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandling med dexametason<sup>d</sup></li> <li>• Välj andra immunsuppressiva alternativ<sup>e</sup> än tocilizumab, om möjligt</li> </ul>	Pausa epkoritamab tills händelsen har gått över

Grad <sup>a</sup>	Rekommenderad behandling	Dosändring av epkoritamab
<p><b>Grad 3<sup>b</sup></b> ICE-poäng<sup>c</sup> 0–2 eller sänkt medvetande<sup>b</sup>: vaknar endast vid taktill stimulering, eller</p> <p>anfall<sup>b</sup>, antingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ett kliniskt anfall, fokalt eller generaliserat som snabbt går över</li> </ul> <p>eller</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• icke-krampanfall på elektroencefalogram (EEG) som går över med intervention, eller förhöjt intrakraniellt tryck: fokalt/lokalt ödem<sup>b</sup> på neuroavbildning<sup>c</sup></li> </ul>	<p>Behandling med dexametason<sup>g</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vid utebliven respons, initiera metylprednisolon 1 000 mg/dag</li> </ul> <p>Överväg icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) tills ICANS har gått över</p> <p>Inget samtidigt CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-cytokinbehandling rekommenderas inte</li> </ul> <p>För ICANS med samtidigt CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandling med dexametason <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vid utebliven respons, initiera metylprednisolon 1 000 mg/dag</li> </ul> </li> <li>• Välj andra immunsuppressiva alternativ<sup>e</sup> än tocilizumab, om möjligt</li> </ul>	<p>Avsluta epkoritamab permanent</p>
<p><b>Grad 4<sup>b</sup></b> ICE-poäng<sup>c, b</sup> 0</p> <p>eller sänkt medvetande<sup>b</sup> antingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patienten går inte att väcka eller kräver kraftig eller upprepade taktill stimulering för att väckas, eller</li> <li>• stupor eller koma,</li> </ul> <p>eller anfall<sup>b</sup>, antingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• livshotande långvarigt anfall (&gt; 5 minuter), eller</li> <li>• upprepade kliniska eller elektriska anfall utan återgång till baslinjen däremellan, eller</li> </ul> <p>motoriska fynd<sup>b</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• djup fokalt motorisk svaghet såsom hemipares eller parapares, eller förhöjt intrakraniellt</li> </ul>	<p>Behandling med dexametason<sup>g</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vid utebliven respons, initiera metylprednisolon 1 000 mg/dag</li> </ul> <p>Överväg icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) tills ICANS har gått över</p> <p>Inget samtidigt CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-cytokinbehandling rekommenderas inte</li> </ul> <p>För ICANS med samtidigt CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandling med dexametason <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vid utebliven respons, initiera metylprednisolon 1 000 mg/dag</li> </ul> </li> <li>• Välj andra immunsuppressiva alternativ<sup>e</sup> än tocilizumab, om möjligt</li> </ul>	<p>Avbryt epkoritamab permanent</p>

Grad <sup>a</sup>	Rekommenderad behandling	Dosändring av epkoritamab
tryck/cerebralt ödem <sup>b</sup> , med tecken/symtom såsom: <ul style="list-style-type: none"> <li>• diffust cerebralt ödem på neuroavbildning, eller</li> <li>• decerebral eller dekortikal kroppsställning, eller</li> <li>• förlamning av kranialnerv VI, eller</li> <li>• papillödem, eller</li> <li>• Cushings triad</li> </ul>		
<p><sup>a</sup>ICANS-grad enligt konsensusgradering för ICANS från ASTCT</p> <p><sup>b</sup>ICANS-graden fastställs av den allvarligaste händelsen (ICE-poäng, medvetandenivå, anfall, motoriska fynd, förhöjt intrakraniellt tryck/cerebralt ödem) som inte kan tillskrivas någon annan orsak</p> <p><sup>c</sup>Om patienten kan väckas och kan utföra immuneffektorcells-associerad encefalopati (ICE)-bedömning ska följande bedömas: orientering (vilket år, månad, stad, sjukhus = 4 poäng), namnge (namnge 3 föremål, t.ex. peka på en klocka, penna, knapp = 3 poäng), följa uppmaning (t.ex. ”håll upp 2 fingrar” eller ”blunda och räck ut tungan” = 1 poäng), skriva (förmågan att skriva en standardmening = 1 poäng) och uppmärksamhet (räkna baklänges från 100 med tio i taget = 1 poäng). Om patienten inte kan väckas och utföra ICE-bedömning (ICANS grad 4) = 0 poäng.</p> <p><sup>d</sup>Dexametason 10 mg ska administreras intravenöst var 12:e timme</p> <p><sup>e</sup>Riegler L et al. (2019)</p> <p><sup>f</sup>Dexametason 10–20 mg intravenöst var 12:e timme</p> <p><sup>g</sup>Dexametason 10–20 mg intravenöst var 6:e timme</p>		

**Tabell 5 Rekommenderade dosändringar för andra biverkningar**

Biverkning <sup>1</sup>	Allvarlighetsgrad <sup>1</sup>	Åtgärd
Infektioner (se avsnitt 4.4)	Grad 1-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pausa behandling med epkoritamab hos patienter med pågående infektion, till infektionen har gått över.</li> <li>• För Grad 4, överväg att avsluta epkoritamab permanent.</li> </ul>
Neutropeni eller febril neutropeni (se avsnitt 4.8)	Absolut antal neutrofila granulocyter mindre än $0,5 \times 10^9$ /liter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pausa behandling med epkoritamab till absolut neutrofilantal är <math>0,5 \times 10^9</math>/liter eller högre</li> </ul>
Trombocytopeni (se avsnitt 4.8)	Trombocytital mindre än $50 \times 10^9$ /liter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pausa behandling med epkoritamab till trombocytital är <math>50 \times 10^9</math>/liter eller högre</li> </ul>
Andra biverkningar (se avsnitt 4.8)	Grad 3 eller högre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pausa behandling med epkoritamab till toxicitet har återgått till grad 1 eller återgått till baslinje.</li> </ul>
<sup>1</sup> Baserat på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 5.0.		

### Missad eller försenad dos

En ny upptrappningscykel (identisk med cykel 1 med standardprofylax mot CRS) krävs:

- Om det är mer än 8 dagar mellan den förberedande dosen (0,16 mg) och den intermediära dosen (0,8 mg), eller
- Om det är mer än 14 dagar mellan den intermediära dosen (0,8 mg) och den första fulla dosen (48 mg), eller
- Om det är mer än 6 veckor mellan fulla doser (48 mg)

Efter den nya upptrappningscykeln ska patienten återuppta behandlingen med dag 1 i nästa planerade behandlingscykel (som kommer efter cykeln under vilken dosen försenades).

### Särskilda populationer

#### *Nedsatt njurfunktion*

Dosjusteringar anses inte vara nödvändiga hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Epkoritamab har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom. Inga dosrekommendationer kan göras för patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller terminal njursvikt (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Dosjusteringar anses inte vara nödvändiga hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Epkoritamab har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (definierat som totalt bilirubin > 3 gånger ULN oavsett ASAT) och data är begränsade för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (definierat som totalt bilirubin > 1,5 till 3 gånger ULN oavsett ASAT). Inga dosrekommendationer kan göras för patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Äldre*

Ingen dosjustering krävs hos patienter i åldern  $\geq 65$  år (se avsnitt 5.1 och 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Tepkinly hos barn som är yngre än 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringssätt

Tepkinly är avsett för subkutan användning. Det ska endast administreras som en subkutan injektion, helst i nedre delen av buken eller låret. Det rekommenderas att byta injektionsställe från höger till vänster sida eller vice versa, särskilt vid veckovis administrering (dvs. cykel 1–3).

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

### Cytokinfrisättningsyndrom (CRS)

CRS, som kan vara livshotande eller leda till dödsfall, förekom hos patienter som fick epkoritamab. De vanligaste tecknen och symtomen på CRS innefattar pyrexia, hypotension och hypoxi. Andra tecken och symtom på CRS som förekom hos fler än två patienter innefattar frossa, takykardi, huvudvärk och andnöd.

De flesta CRS-händelserna förekom i cykel 1 och förknippades med den första fulla dosen epkoritamab. Administrera profylaktiska kortikosteroider för att minska risken för CRS (se avsnitt 4.2).

Patienterna ska övervakas beträffande tecken och symtom på CRS efter administrering av epkoritamab. Patienten ska befinna sig på en vårdinrättning i 24 timmar efter administrering av cykel 1, dag 15-dosen på 48 mg för att övervaka tecken och symtom på CRS. Vid de första tecknen eller symtomen på CRS ska behandling med stödjande vård med tocilizumab och/eller kortikosteroider inledas, i tillämpliga fall (se avsnitt 4.2, tabell 3). Patienterna ska informeras om tecknen och symtomen på CRS och patienterna ska instrueras att kontakta läkare och omedelbart söka läkarvård om sådana tecken eller symtom uppstår, oavsett när det händer. Behandlingen av CRS kan kräva att behandlingen med epkoritamab antingen tillfälligt försenas eller avbryts, beroende på allvarlighetsgraden av CRS (se avsnitt 4.2).

### Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)

ICANS, inklusive ett dödsfall, har förekommit hos patienter som har fått epkoritamab. ICANS kan manifesteras som afasi, förändrad medvetandenivå, nedsatt kognitiv förmåga, motorisk svaghet, anfall, och cerebralt ödem.

Majoriteten av ICANS-fallen uppträdde inom cykel 1 i behandlingen med epkoritamab, vissa hade dock en fördröjd debut.

Patienter ska övervakas beträffande tecken och symtom på ICANS efter administrering av epkoritamab. Patienten ska befinna sig på en vårdinrättning i 24 timmar efter administrering av cykel 1, dag 15-dosen på 48 mg för att övervaka tecken och symtom på ICANS. Vid de första tecknen eller symtomen på ICANS ska behandling med kortikosteroider och icke-sederande läkemedel mot anfall inledas, i tillämpliga fall (se avsnitt 4.2). Patienterna ska informeras om tecknen och symtomen på ICANS och att debuten av symtomen kan vara fördröjd. Patienterna ska instrueras att kontakta läkare och omedelbart söka läkarvård om sådana tecken eller symtom uppstår, oavsett när det händer. Behandlingen med epkoritamab ska senareläggas eller avbrytas enligt rekommendationer (se avsnitt 4.2).

### Allvarliga infektioner

Behandling med epkoritamab kan leda till en ökad risk för infektioner. Allvarliga eller dödliga infektioner har observerats hos patienter som behandlats med epkoritamab i kliniska studier (se avsnitt 4.8).

Administrering av epkoritamab ska undvikas hos patienter med kliniskt signifikanta aktiva systemiska infektioner.

Vid behov ska profylaktiska antimikrobiella medel administreras före och under behandling med epkoritamab (se avsnitt 4.2). Patienter ska övervakas beträffande tecken och symtom på infektioner, före och efter administrering av epkoritamab, och behandlas på lämpligt sätt. Vid febril neutropeni ska patienter utvärderas beträffande infektion och behandlas med antibiotika, vätska och annan stödjande vård, enligt lokala riktlinjer.

### Tumörllyssyndrom (TLS)



TLS har rapporterats hos patienter som fått epkoritamab (se avsnitt 4.8). För patienter med ökad risk för TLS rekommenderas hydrering och profylaktisk behandling med ett urinsyrasänkande medel. Patienterna ska övervakas avseende tecken eller symtom på TLS, i synnerhet patienter med hög tumörbörda eller tumörer med snabb proliferation samt patienter med nedsatt njurfunktion. Patienternas blodstatus ska övervakas och avvikelser ska hanteras omgående.

#### Tumörexacerbationer (tumour flare)

Tumörexacerbationer har rapporterats hos patienter som behandlats med epkoritamab (se avsnitt 4.8). Manifestationer kan innefatta lokal smärta och svullnad. I överensstämmelse med epkoritamabs verkningsmekanism, beror tumörexacerbationer sannolikt på inflödet av T-celler i tumörområdet efter administrering av epkoritamab.

Inga specifika riskfaktorer för tumörexacerbationer har identifierats, men risken för försämrad hälsa och ökad morbiditet är förhöjd på grund av de sekundära effekterna av tumörexacerbationer hos patienter som har bulkiga tumörer i närheten av luftvägar och/eller vitala organ. Patienter som behandlas med epkoritamab ska övervakas och utvärderas avseende tumörexacerbationer nära kritiska anatomiska områden.

#### CD20-negativ sjukdom

Det finns begränsad data tillgänglig om patienter med CD20-negativ DLBCL som behandlas med Tepkinly, och det är möjligt att patienter med CD20-negativ DLBCL kan ha mindre nytta jämfört med patienter med CD20-positiv DLBCL. De potentiella riskerna och fördelarna med behandling av patienter med CD20-negativ DLBCL med Tepkinly bör övervägas.

#### Patientkort

Läkaren måste informera patienten om risken för CRS och ICANS och eventuella tecken eller symtom på CRS och ICANS. Patienter måste instrueras att omedelbart söka läkarvård om de upplever tecken eller symtom på CRS och/eller ICANS. Patienterna ska förses med ett patientkort och instrueras att alltid bära kortet. Detta kort beskriver symtom på CRS och ICANS och, om de upplevs, uppmanar patienten att omedelbart söka läkarvård.

#### Immunisering

Levande och/eller levande försvagade vacciner ska inte ges under behandling med epkoritamab. Inga studier har utförts med patienter som fått levande vacciner.

#### Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller 21,9 mg sorbitol per injektionsflaska motsvarande 27,33 mg/ml.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

Övergående förhöjning av vissa proinflammatoriska cytokiner av epkoritamab kan hämma CYP450-enzymaktivitet. När behandling med epkoritamab inleds hos patienter som behandlas med CYP450-substrat med ett smalt terapeutiskt index ska terapeutisk övervakning övervägas.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor/preventivmedel hos kvinnor

Fertila kvinnor ska rådas att använda effektiv preventivmetod under behandling med epkoritamab och i minst 4 månader efter den sista dosen. Verifiera graviditetsstatus hos fertila kvinnor innan behandling med epkoritamab inleds.

### Graviditet

På grund av dess verkningsmekanism kan epkoritamab orsaka fosterskador, inklusive B-cellslymfocytopeni och förändrat normalt immunsvär, vid administrering till gravida kvinnor. Det finns inga data från användningen av epkoritamab hos gravida kvinnor. Fortplantningsstudier på djur har inte utförts med epkoritamab. IgG1-antikroppar som epkoritamab kan passera placentan vilket leder till att fostret exponeras. Informera gravida kvinnor om den potentiella risken för fostret. Epkoritamab rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

### Amning

Det är okänt om epkoritamab utsöndras i bröstmjölks eller dess effekt på mjölkproduktion. Eftersom det är känt att IgG-antikroppar finns i mjölk kan neonatal exponering för epkoritamab förekomma via bröstmjölks. Amning ska avbrytas under behandling med epkoritamab och i minst 4 månader efter den sista dosen.

### Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts med epkoritamab (se avsnitt 5.3). Effekten av epkoritamab på manlig och kvinnlig fertilitet är okänd.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Epkoritamab har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. På grund av risken för ICANS ska patienter tillrådas att vara försiktiga när de kör, cyklar eller använder tunga eller potentiellt farliga maskiner (eller undvika det helt om de upplever symtom).

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för epkoritamab utvärderades i en icke-randomiserad, enarmad studie med 167 patienter med relapserat eller refraktärt storcelligt B-cellslymfom (LBCL) efter två eller fler linjer av systemisk behandling och inkluderade alla patienter som tilldelades 48 mg-dosen och fick minst en dos epkoritamab.

Medianvärdet för exponeringstiden för epkoritamab var 3,7 månader (intervall 0 till 25 månader).

De vanligaste biverkningarna ( $\geq 20\%$ ) var CRS, trötthet, neutropeni, reaktioner vid injektionsstället, muskuloskeletal smärta, buksmärta, pyrexia, illamående och lös avföring.

Allvarliga biverkningar förekom hos 52 % av patienterna. Den vanligaste allvarliga biverkningen ( $\geq 10\%$ ) var cytokinfrisättningssyndrom (31 %). 7 patienter (4,2 %) drabbades av en dödlig biverkning (pneumoni hos 3 (1,8 %) patienter, virala infektioner hos 3 (1,8 %) patienter, och ICANS hos 1 (0,6 %) patient).

Biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts förekom hos 6,6 % av patienterna. Avbruten behandling med epkoritamab på grund av pneumoni förekom hos 6 (3,6 %) patienter, virala

infektioner hos 3 (1,8 %) patienter och CRS, ICANS eller trötthet förekom hos 1 (0,6 %) patient vardera.

Uppskjutna doser på grund av biverkningar förekom hos 32 % av patienterna. Biverkningar som ledde till uppskjutna doser ( $\geq 3$  %) var virala infektioner (9,6 %), CRS (7,2 %), neutropeni (4,8 %), pyrexia (3,0 %) och trombocytopeni (3,0 %).

#### Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar för epkoritamab från kliniska studier (tabell 6) anges efter MedDRA-organsystem och baseras på följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 6 Biverkningar som rapporterats hos patienter med relapserat eller refraktärt LBCL som behandlades med epkoritamab i studie GCT3013-01**

Klassificering av organsystem/föredragen term eller biverkning	Alla grader	Grad 3–4
<b>Infektioner och infestationer</b>		
Virala infektioner <sup>a</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
Pneumoni <sup>b</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
Övre luftvägsinfektion <sup>c</sup>	Vanliga	Vanliga
Svampinfektioner <sup>d</sup>	Vanliga	
Sepsis <sup>e</sup>	Vanliga	Vanliga
Cellulit	Vanliga	Vanliga
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)</b>		
Tumörexacerbationer (tumour flare)	Vanliga	
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		
Neutropeni <sup>f</sup>	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Anemi <sup>g</sup>	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Trombocytopeni <sup>h</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
Lymfopeni <sup>i</sup>	Vanliga	Vanliga
Febril neutropeni	Vanliga	Vanliga
<b>Immunsystemet</b>		
Cytokinfrisättningssyndrom <sup>f</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
<b>Metabolism och nutrition</b>		
Minskad aptit	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Hypofosfatemi	Vanliga	Vanliga
Hypokalemi	Vanliga	Mindre vanliga
Hypomagnesemi	Vanliga	
Tumörllyssyndrom <sup>k</sup>	Vanliga	Vanliga
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		
Huvudvärk	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom <sup>j</sup>	Vanliga	
<b>Hjärtat</b>		
Hjärtrytmrubbningar <sup>l</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		
Pleural effusion	Vanliga	Vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>		
Buksmärta <sup>m</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
Illamående	Mycket vanliga	Vanliga

Lös avföring	Mycket vanliga	
Kräkningar	Mycket vanliga	Mindre vanliga
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		
Hudutslag <sup>n</sup>	Vanliga	
Pruritus	Vanliga	
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		
Muskuloskeletal smärta <sup>o</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		
Trötthet <sup>p</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
Reaktioner vid injektionsstället <sup>q</sup>	Mycket vanliga	
Pyrexii <sup>r</sup>	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Ödem <sup>s</sup>	Mycket vanliga	Vanliga
<b>Undersökningar och provtagningar</b>		
Förhöjt alaninaminotransferas	Vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas	Vanliga	Vanliga
Ökning av blodkreatinin	Vanliga	
Minskat natrium i blodet <sup>t</sup>	Vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt alkaliskt fosfat	Vanliga	

Biverkningarna graderades med NCI CTCAE version 5.0

<sup>a</sup>Virala infektioner inkluderar asymtomatisk COVID-19, COVID-19, cytomegalovirusinfektion, reaktivering av cytomegalovirusinfektion, gastroenteritvirus, herpes simplex, herpes zoster och oral herpes

<sup>b</sup>Pneumoni inkluderar covid-19-pneumoni och pneumoni

<sup>c</sup>Övre luftvägsinfektion inkluderar strupkatarr, svalginflammation, respiratorisk syncytialvirusinfektion, rinit, rhinovirusinfektion och övre luftvägsinfektion

<sup>d</sup>Svampinfektion inkluderar candidainfektion, esofageal candidos och oral candidos

<sup>e</sup>Sepsis inkluderar bakteriemi, sepsis och septisk chock

<sup>f</sup>Neutropeni inkluderar neutropeni och minskat antal neutrofila granulocyter

<sup>g</sup>Anemi inkluderar anemi och minskat serumferritin

<sup>h</sup>Trombocytopeni inkluderar minskat trombocytantal och trombocytopeni

<sup>i</sup>Lymfopeni inkluderar minskat lymfocytantal och lymfopeni

<sup>j</sup>CRS- och ICANS-biverkningarna graderades baserat på kriterier från American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)

<sup>k</sup>Tumörlyssyndrom graderades baserat på Cairo-Bishop<sup>l</sup>Hjärtarytmier inkluderar bradykardi, sinusbradykardi, sinustakykardi, supraventrikulär takykardi och takykardi

<sup>m</sup>Buksmärta inkluderar obehag från buken, buksmärta, nedre buksmärta, övre buksmärta och ömhet i buken

<sup>n</sup>Hudutslag inkluderar hudutslag, erytematöst hudutslag, makulopapulärt hudutslag och utslag med varblåsor

<sup>o</sup>Muskuloskeletal smärta inkluderar ryggsmärta, skelettsmärta, flanksmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta, icke-kardiell bröstsmärta, smärta, smärta i extremiteter och ryggsmärta

<sup>p</sup>Trötthet inkluderar asteni, trötthet och letargi

<sup>q</sup>Reaktioner vid injektionsstället inkluderar blåmärken vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, hypertrofi vid injektionsstället, inflammation vid injektionsstället, expansivitet på injektionsstället, smärta vid injektionsstället, pruritus vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället och urtikaria vid injektionsstället.

<sup>r</sup>Pyrexii inkluderar förhöjd kroppstemperatur och pyrexii

<sup>s</sup>Ödem inkluderar ansiktsödem, generaliserat ödem, ödem, perifert ödem och perifer svullnad

<sup>t</sup>Minskat natrium i blodet inkluderar minskat natrium i blodet och hyponatremi

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Cytokinfrisättningsyndrom*

CRS av någon grad förekom hos 51 % (85/167) av patienterna som behandlades med epkoritamab. Incidensen av grad 1 var 31 %, grad 2 var 17 % och grad 3 förekom hos 3,0 % av patienterna. Återkommande CRS förekom hos 17 % av patienterna. CRS av någon grad förekom hos 6,6 % av patienterna efter primingdosen (cykel 1, dag 1), 13 % efter den intermediära dosen (cykel 1, dag 8), 44 % efter den första fulla dosen (cykel 1, dag 15), 4,6 % efter den andra fulla dosen (cykel 1, dag 22) och 2,8 % efter den tredje fulla dosen (cykel 2, dag 1) eller därefter. Mediantiden till debuten av CRS från den senaste administrerade epkoritamabdosen var 2 dagar (intervall: 1 till 11 dagar). Mediantiden till debuten efter den första fulla dosen var 20,2 timmar (intervall: 0,2 till 7 dagar). CRS gick över hos 100 % av patienterna och medianvärdet för varaktigheten av CRS-händelserna var 2 dagar (intervall 0,1 till 27 dagar).

Hos de 85 patienter som upplevde CRS inkluderade de vanligaste tecknen och symtomen på CRS pyrexia (99 %), hypotoni (31 %) och hypoxi (19 %). Andra tecken och symtom på CRS som förekom hos fler än två patienter inkluderade frossa (11 %), takykardi (inklusive sinustakykardi (9 %)), andnöd (3,5 %) och huvudvärk (3,5 %). Övergående förhöjda leverenzymmer (ALAT eller ASAT > 3xULN) förekom samtidigt med CRS hos 2,4 % av patienterna med CRS. Se avsnitt 4.2 och 4.4 för vägledning om övervakning och behandling.

#### *Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom*

ICANS förekom hos 6,0 % av patienterna som behandlades med epkoritamab, 4,2 % uppvisade grad 1 och 1,2 % uppvisade grad 2. En patient (0,6 %) uppvisade en ICANS-händelse av grad 5 (dödlig). Mediantiden till första ICANS-debuten från starten av behandlingen med epkoritamab (cykel 1, dag 1) var 16,5 dagar (intervall 8 till 141 dagar). ICANS gick över hos 90 % (9/10) av patienterna med stödjande vård. Mediantiden till när ICANS gått över var 5 dagar (intervall: 1 till 9 dagar). Hos de 10 patienterna med ICANS ägde debuten av ICANS rum före CRS hos 20 % av patienterna, samtidigt med CRS hos 40 %, efter debuten av CRS hos 10 % och i frånvaro av CRS hos 30 %.

#### *Allvarliga infektioner*

Allvarliga infektioner av någon grad förekom hos 25 % av patienter som behandlades med epkoritamab. De mest frekventa allvarliga infektionerna inkluderade covid-19 (6,6 %), covid-19-pneumoni (4,2 %), pneumoni (3,6 %), sepsis (2,4 %), övre luftvägsinfektion (1,8 %), bakteriemi (1,2 %) och septisk chock (1,2 %). Mediantiden till debuten av första allvarliga infektion från behandlingsstart med epkoritamab (cykel 1, dag 1) var 56 dagar (intervall: 4 till 631 dagar), med medianvaraktighet på 15 dagar (intervall: 4 till 125 dagar). Infektion av grad 5 förekom hos 7 (4,2 %) av patienterna.

#### *Neutropeni*

Neutropeni av någon grad förekom hos 31 % av patienterna, inklusive 23 % grad 3–4-händelser. Mediantiden till debuten av den första händelsen med neutropeni/minskat antal neutrofila granulocyter var 65 dagar (intervall: 1 till 750 dagar) och händelsen varade i median 15 dagar (intervall: 2 till 155 dagar). Av de 51 patienterna som uppvisade neutropeni/minskat antal neutrofila granulocyter fick 51 % G-CSF för att behandla händelserna.

#### *Tumörlyssyndrom*

TLS förekom hos 1,8 % av patienterna. Hos en patient debuterade TLS dag 14 och upphörde dag 17. Hos två ytterligare patienter debuterade TLS dag 8 respektive dag 33 och båda händelserna var pågående vid tidpunkten för dödsfall; dödsfallen berodde på sjukdomsprogression.

#### *Tumörexacerbationer (Tumour Flare)*

Tumörexacerbationer förekom hos 3,0 % av patienterna, alla av dem var av typen grad 2. Mediantiden till debut var 17 dagar (intervall: 9 till 34 dagar) och händelsen varade i median 15,5 dagar (intervall: 1 till 50 dagar).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

I händelse av överdos ska patienten övervakas beträffande tecken eller symtom på biverkningar och ges lämplig understödande behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: **ännu ej tilldelad**

#### Verkningsmekanism

Epkoritamab är en humaniserad IgG1-bispecifik antikropp som binder till en specifik extracellulär epitop hos CD20 på B-celler och till CD3 på T-celler. Epkoritamab verkar genom att samtidigt binda till CD20-uttryckande cancerceller och CD3-uttryckande endogena T-celler, vilket inducerar specifik T-cellsaktivering och T-cellsmedierat dödande av CD20-uttryckande celler.

Fc (kristalliserbart fragment)-regionen för epkoritamab är tystad för att förhindra måloberoende immuneffektormekanismer, till exempel antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet (ADCC), komplementberoende cellulär cytotoxicitet (CDC) och antikroppsberoende cellulär fagocytos (ADCP).

#### Farmakodynamisk effekt

Epkoritamab inducerar snabb och varaktig utarmning av cirkulerande B-celler (definierat som CD19 B-cellsantal < 10 celler/ $\mu$ l hos patienter med detekterbara B-celler vid behandlingsstart). 21 % av patienterna (n=33) hade detekterbara cirkulerande B-celler vid behandlingsstart. En övergående minskning av cirkulerande T-celler observerades omedelbart efter varje dos i cykel 1 och följdes av T-cellsexpansion i efterföljande cykler.

Efter subkutan administrering av epkoritamab förekom övergående och något förhöjda nivåer av cirkulerande utvalda cytokiner (IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-2 och IL-10) huvudsakligen efter den första fulla dosen (48 mg), med toppnivåer mellan 1 till 4 dagar efter dosen. Cytokinnivåerna återgick till baslinjen före nästa fulla dos. Dock kunde även förhöjda nivåer av cytokiner observeras efter cykel 1.

#### Immunogenicitet

Anti-läkemedelsantikroppar (ADA) detekterades ofta. Förekomsten av behandlingsrelaterad ADA vid godkända doseringsregimer på 48 mg i den undersökta populationen med DLBCL var 2,9 % (2,9 % positiva, 2,9 % obestämda och 94,3 % negativa, N = 140 utvärderbara patienter) och 2,6 % (2,6 % positiva, 2,6 obestämda och 94,9 % negativa, N = 39 utvärderbara patienter) i respektive studie GCT3013-01 och GCT3013-04. Inga bevis för att ADAs påverkade farmakokinetik, effekt eller säkerhet observerades, dock är data fortfarande begränsad. Neutraliserande antikroppar utvärderades inte.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Studie GCT3013-01 var en öppen, enarmad multicenterstudie med flera kohorter som utvärderade epkoritamab som monoterapi hos patienter med relapserat eller refraktärt storcelligt B-cellslymfom (LBCL) efter två eller fler linjer av systemisk behandling, inklusive diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). Studien innefattade en dosupptrappningsdel och en expansionsdel. Studiens expansionsdel

innefattade en kohort med aggressiva non-Hodgkins lymfom (aNHL), en kohort med indolenta non-Hodgkins lymfom (iNHL) och en kohort med mantelcellslymfom (MCL). Den pivotala aNHL-kohorten bestod av patienter med LBCL (N = 157), inklusive patienter med DLBCL (N = 139, 12 av dessa patienter hade rearrangemang av MYC, BCL2 och/eller BCL6, dvs. dubbelpositiv/trippelpositiv), med höggradigt B-cellslymfom (HGBCL) (N = 9), med follikulärt lymfom (FL) grad 3B (N = 5) och patienter med primärt mediastinalt B-cellslymfom (PMBCL) (N = 4). I DLBCL-kohorten hade 29 % (40/139) av patienterna transformerat DLBCL till följd av indolent lymfom. Enligt WHO-klassificering 2016 eller 2008 var kriterierna, för patienterna som inkluderades, att de hade dokumenterad CD20+ mogen B-cellsneoplasi baserat på en representativ patologirapport, att tidigare autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) inte hade fungerat eller att de inte var lämpliga för autolog HSCT, att de hade lymfocytantal  $< 5 \times 10^9$ /liter och att de hade fått minst en tidigare behandling med monoklonala anti-CD20-antikroppar. Studien uteslöt patienter med lymfom i centrala nervsystemet (CNS), tidigare behandling med allogen HSCT eller transplantation av solida organ, pågående kroniska infektionssjukdomar, patienter med känd nedsatt T-cellsimmunitet, kreatininclearance på mindre än 45 ml/min, alaninaminotransferas  $> 3$  gånger övre normalgränsen, kardiell ejektionsfraktion mindre än 45 % och känd kliniskt signifikant hjärt- och kärlsjukdom. Effektiviteten utvärderades i 139 patienter med DLBCL som fått minst en dos epkoritamab s.c. i 4-veckorscykler, dvs. 28 dagar. Epkoritamab som monoterapi administrerades på följande sätt:

- Cykel 1: epkoritamab 0,16 mg på dag 1, 0,8 mg på dag 8, 48 mg på dag 15 och dag 22
- Cykel 2–3: epkoritamab 48 mg på dag 1, 8, 15 och 22
- Cykel 4–9: epkoritamab 48 mg på dag 1 och 15
- Cykel 10 och därefter: epkoritamab 48 mg på dag 1

Patienterna fortsatte få epkoritamab till dess att sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet inträffade.

Demografiska data och baslinjedata visas i tabell 7.

**Tabell 7 Demografiska data och baslinjedata hos patienter med DLBCL i studie GCT3013-01**

Egenskaper	(N = 139)
Ålder	
Median, år (min, max)	66 (22, 83)
< 65 år, n (%)	66 (47)
65 till < 75 år, n (%)	44 (32)
≥ 75 år, n (%)	29 (21)
Män, n (%)	85 (61)
Etnicitet n (%)	
Vit	84 (60)
Asiatisk	27 (19)
Annan	5 (4)
Ej rapporterat	23 (17)
ECOG-skattningsskala, n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Sjukdomsstadium <sup>c</sup> vid initial diagnos, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Antal tidigare linjer av lymfombehandling	
Median (min, max)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)

<b>Egenskaper</b>	<b>(N = 139)</b>
≥ 4, n (%)	51 (37)
Sjukdomshistoria DLBCL, n (%)	
De novo DLBCL	97 (70)
DLBCL transformerat från indolent lymfom	40 (29)
FISH-analys av centralt labb <sup>d</sup> , N = 88	
Dubbelpositiv/trippelpositivt lymfom, n (%)	12 (14)
Tidigare autolog HSCT	26 (19)
Tidigare behandling, n (%)	
Tidigare CAR-T	53 (38)
Primär refraktär sjukdom <sup>a</sup>	82 (59)
Refraktär mot ≥ 2 på varandra följande linjer av tidigare lymfombehandling <sup>b</sup>	104 (75)
Refraktär mot sista linjen av systemisk antineoplastisk behandling <sup>b</sup>	114 (82)
Refraktär mot tidigare anti-CD20-behandling	117 (84)
Refraktär mot CAR-T	39 (28)
<sup>a</sup> En patient anses vara primärt refraktär om patienten är refraktär mot första linjens behandling av lymfom.	
<sup>b</sup> En patient anses vara refraktär om patienten antingen uppvisar sjukdomsprogress under behandling eller sjukdomsprogress inom < 6 månader efter avslutad behandling. En patient anses vara relapserad om patienten sjukdomen återkom ≥ 6 månader efter avslutad behandling.	
<sup>c</sup> Stadieindelning enligt Ann Arbor.	
<sup>d</sup> Post hoc FISH-analys utfördes i centralt labb på tillgängliga diagnostiska tumörvävnadspreparat från baslinjen från 88 DLBCL-patienter.	

Det primära effektmåttet var total responsfrekvens (ORR) enligt Lugano-kriterierna (2014), enligt bedömning av den oberoende granskningskommittén (Independent Review Committee, IRC). Medianvärdet för uppföljningstiden var 10,7 månader (intervall 0,3 till 17,9 månader). Exponeringen varade i median 4,1 månader (intervall 0 till 18 månader).

**Tabell 8 Effektergebnat i studie GCT3013-01 hos patienter med DLBCL<sup>a</sup>**

<b>Effektmått IRC-bedömning</b>	<b>Epkoritamab (N = 139)</b>
ORR <sup>b</sup> , n (%)	86 (62)
(95 % KI)	(53,3; 70)
CR <sup>b</sup> , n (%)	54 (39)
(95 % KI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95 % KI)	(16,3; 30,9)
DOR <sup>b</sup>	
Median (95 % KI), månader	15,5 (9,7, NR)
DOCR <sup>b</sup>	
Median (95 % KI), månader	NR (12,0, NR)
TTR, median (intervall), månader	1,4 (1; 8,4)
KI = konfidensintervall, CR = komplett respons, DOR = responsduration, DOCR = duration av komplett respons, IRC = oberoende granskningskommitté, ORR = total responsfrekvens, PR = partiell respons, TTR = tid till respons	
<sup>a</sup> Bedömning av oberoende granskningskommitté (IRC) enligt Lugano-kriterierna (2014).	
<sup>b</sup> Inkluderade patienter med initial progressiv sjukdom (PD) enligt Lugano eller obestämd respons (IR) enligt LYRIC som senare uppnådde PR/CR.	

Mediantiden till CR var 2,6 månader (intervall 1,2 till 10,2 månader).



## Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för epkoritamab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av mogna B-cells maligniteter, som definieras i gällande Paediatric Investigation Plan (PIP), för godkänd indikation (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## Villkorat godkännande för försäljning

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Populationsfarmakokinetiken efter subkutan administrering av epkoritamab utvärderades med en två-kompartementmodell med första ordningens subkutan absorption och målmedierad läkemedelseliminering. Den måttliga till höga farmakokinetiska variabiliteten för epkoritamab observerades och kännetecknades av interindividuell variabilitet (IIV) med variationskoefficienter från 25,7 % till 137,5 % för farmakokinetikparametrar för epkoritamab.

Baserat på individuellt uppskattade exponeringar med populationsfarmakokinetisk modellering, efter den rekommenderade subkutana dosen av epkoritamab 48 mg, är det geometriska medelvärdet (% CV) för  $C_{max}$  för epkoritamab 10,8 mikrogram/ml (41,7 %) och  $AUC_{0-7d}$  är 68,9 dag\*mikrogram/ml (45,1 %) i slutet av det veckovisa doseringsschemat.  $C_{trough}$  i vecka 12 är 8,4 (53,3 %) mikrogram/ml.

Det geometriska medelvärdet (% CV)  $C_{max}$  för epkoritamab är 7,52 mikrogram/ml (41,1 %) och  $AUC_{0-14d}$  är 82,6 dag\*mikrogram/ml (49,3 %) i slutet av q2w-schemat (varannan vecka).  $C_{trough}$  för q2w-schemat är 4,1 (73,9 %) mikrogram/ml.

Det geometriska medelvärdet (% CV) för  $C_{max}$  för epkoritamab är 4,76 mikrogram/ml (51,6 %) och  $AUC_{0-28d}$  är 74,3 dag\*mikrogram/ml (69,5 %) vid steady-state under q4w-schemat (var fjärde vecka).  $C_{trough}$  för q4w-schemat är 1,2 (130 %) mikrogram/ml.

## Absorption

Maximala koncentrationer förekom omkring 3–4 dagar ( $T_{max}$ ) hos patienter med LBCL som fick den fulla dosen på 48 mg.

## Distribution

Det geometriska medelvärdet (% CV) för den centrala distributionsvolymen är 8,27 liter (27,5 %) och den skenbara distributionsvolymen vid steady-state är 25,6 liter (81,8 %) baserat på populationsfarmakokinetisk modellering.

## Metabolism

Metabolismen för epkoritamab har inte studerats direkt. Liksom andra terapeutiska proteiner förväntas epkoritamab brytas ned till små peptider och aminosyror via katabolism.

## Eliminering

Epkoritamab förväntas genomgå mättnadsbar målmedierad clearance. Det geometriska medelvärdet (% CV) för clearance (liter/dag) är 0,441 (27,8 %). Halveringstiden för epkoritamab är koncentrationsberoende. Det geometriska medelvärdet för halveringstiden, som härletts från den

populationsfarmakokinetiska modellen, för full dos av epkoritamab (48 mg) varierade från 22 till 25 dagar baserat på doseringsfrekvensen.

### Speciella populationer

Inga kliniskt viktiga effekter på farmakokinetiken för epkoritamab (cykel 1 AUC inom cirka 36 %) observerades baserat på ålder (20 till 89 år), kön eller etnicitet (vit, asiatisk eller annan), kreatininclearance vid mild till måttligt nedsatt njurfunktion ( $CL_{cr} \geq 30$  ml/min till  $CL_{cr} < 90$  ml/min) och mildt nedsatt leverfunktion (total bilirubin  $\leq$  ULN och ASAT  $>$  ULN eller total bilirubin 1 till 1,5 gånger ULN oavsett ASAT) efter att ha tagit hänsyn till skillnader i kroppsvikt. Inga patienter med svår eller terminal njursjukdom ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) eller svår nedsatt leverfunktion (total bilirubin  $>$  3 gånger ULN oavsett ASAT) har studerats. Det finns mycket begränsade data för måttligt nedsatt leverfunktion (total bilirubin  $>$  1,5 till 3 gånger ULN oavsett ASAT,  $N = 1$ ). Därför är farmakokinetiken för epkoritamab okänd i dessa populationer.

Liksom för andra terapeutiska proteiner har kroppsvikten (39 till 144 kg) en statistiskt signifikant effekt på farmakokinetiken för epkoritamab. Baserat på exponering-responsanalys och kliniska data, med beaktande av exponeringar hos patienter med antingen låg kroppsvikt (t.ex. 46 kg) eller hög kroppsvikt (t.ex. 105 kg) och för alla kroppsviktskategorier ( $< 65$  kg,  $65 - < 85$ ,  $\geq 85$ ), är effekten på exponeringar inte kliniskt relevant.

### Pediatrik population

Farmakokinetiken för epkoritamab hos pediatrika patienter har inte fastställts.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Farmakologi och/eller toxikologi för djur

Inga studier om reproduktions- eller utvecklingstoxicitet hos djur har utförts med epkoritamab. Effekter som generellt överensstämmer med den farmakologiska verkningsmekanismen för epkoritamab har observerats hos cynomolgusapor. Dessa fynd inkluderar dosrelaterade ogynnsamma kliniska tecken (inklusive kräkningar, minskad aktivitet och mortalitet vid höga doser) och cytokinfrisättning, reversibla hematologiska förändringar, reversibel B-cellsutarmning i perifert blod och reversibel minskad lymfoid cellularitet i sekundära lymfoida vävnader.

### Mutagenicitet

Mutagenicitetsstudier har inte utförts med epkoritamab.

### Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med epkoritamab.

### Nedsatt fertilitet

Fertilitetsstudier med djur har inte utförts med epkoritamab. Epkoritamab orsakade dock inte toxikologiska förändringar i hanars och honoras fortplantningsorgan hos cynomolgusapor i doser upp till 1 mg/kg/vecka i en intravenös allmän toxicitetsstudie som varade i 5 veckor. AUC-exponeringar (tidsgenomsnitt för 7 dagar) vid den höga dosen hos cynomolgusapor var ungefär samma som i patienter (AUC<sub>0-7d</sub>) som fick den rekommenderade dosen.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumacetattrihydrat  
Ättiksyra  
Sorbitol (E420)  
Polysorbit 80  
Vatten för injektioner

## 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel och/eller spädningsmedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

## 6.3 Hållbarhet

### Oppnad injektionsflaska

2 år.

### Beredd epkoritamab

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har påvisats i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C inklusive upp till 12 timmar i rumstemperatur (20–25 °C).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och -förhållanden vid användning användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte beredningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Minimera exponering för dagsljus. Låt lösningen med epkoritamab nå rumstemperatur före administrering. Kassera oanvänd lösning med epkoritamab när den tillåtna förvaringstiden har passerat.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2 °C till 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/första öppnande finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas typ I med en propp av bromobutylgummi belagd med fluoropolymer vid kontaktstället och aluminiumförsegling med ett orange flip-off-lock av plast, som innehåller 48 mg per 0,8 ml injektionsvätska, lösning.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Epkoritamab måste beredas och administreras av hälso- och sjukvårdspersonal som en subkutan injektion.

Varje injektionsflaska med epkoritamab är endast avsedd för engångsbruk.

Varje injektionsflaska innehåller en överfyllning som gör det möjligt att dra upp den angivna mängden.

Administreringen av epkoritamab sker under 28-dagarscykler, enligt doseringsschemat i avsnitt 4.2.

Epkoritamab ska inspekteras visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering. Injektionsvätskan ska vara en färglös till något gul lösning. Lösning får inte användas om den är missfärgad eller grumlig eller om den innehåller främmande partiklar.

Beredningsanvisningar för 48 mg full dos - **Ingen spädning krävs**

**Tepkinly 48 mg injektionsflaska tillhandahålls som en bruksfärdig lösning som inte behöver spädas före administrering.**

Epkoritamab måste beredas med aseptisk teknik. Lösningen behöver inte filtreras.

1)	Förbered injektionsflaskan med epkoritamab a) Ta ut en injektionsflaska med 48 mg epkoritamab med <b>orange</b> lock ur kylskåpet. b) Låt injektionsflaskan anta rumstemperatur i högst 1 timme. c) Snurra injektionsflaskan med epkoritamab försiktigt. Du ska <b>INTE</b> använda vortex eller skaka injektionsflaskan kraftigt.
2)	Dra ut dos Dra ut <b>0,8 ml epkoritamab</b> till en spruta.
3)	Märk sprutan Märk sprutan med produktnamn, dosstyrka (48 mg), datum och klockslag. Förvaringsanvisningar för berett epkoritamab finns i avsnitt 6.3.
4)	Kassera injektionsflaskan och eventuellt oanvänt epkoritamab enligt gällande anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1759/002

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 22 september 2023

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Ytterligare riskminimeringsåtgärder för att minimera de viktiga identifierade riskerna med CRS och ICANS består av ett patientkort för patienter som behandlas med epkoritamab.

Innan försäljning av epkoritamab påbörjas i respektive medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den behöriga nationella myndigheten om innehåll och utformning av patientkortet, inklusive kommunikationsmedier, distributionskanaler och andra aspekter av programmet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska för varje medlemsland där epkoritamab säljs säkerställa att hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva epkoritamab och patienter som behandlas med epkoritamab har tillgång till/tillhandahålls patientkortet som informerar om och förklarar riskerna med CRS och ICANS för patienterna.

**Patientkortet innehåller följande viktig information:**

- Information om tecken/symtom på CRS och ICANS
  - Uppmanar patienter att direkt kontakta läkare/akutsjukvård om de uppvisar något tecken eller symtom på CRS och ICANS
  - Ett varningsmeddelande till sjukvårdspersonal som behandlar patienten, inklusive i akutfall, att patienten använder epkoritamab.
  - Kontaktuppgifter till förskrivaren av epkoritamab
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, inom den angivna tidsramen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
PAES: Innehavaren av godkännandet för försäljning ska tillhandahålla en uppdaterad CSR för dosupptrappingsdelen av studie GCT3013-01.	22 december 2023

**E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att bekräfta säkerheten och effekten för epkoritamab i behandlingen av R/R DLBCL efter två eller flera linjer av systemisk behandling ska den primära (inklusive slutlig OS-analys) och slutlig CSR för studie GCT3013-05 skickas in. – Primäranalys CSR (inklusive slutlig OS-analys) - slutdatum: Q4/2024 – Slutlig CSR - slutdatum: Q1 2029.	Q4/2024 Q1/2029
För att bekräfta säkerheten och effekten för epkoritamab vid behandling av relapserat eller refraktärt DLBCL efter två eller fler linjer av systemisk behandling, ska innehavaren av godkännandet för försäljning inlämna den slutgiltiga rapporten (CSR) för den pivotala aNHL-kohorten i studie GCT3013-01.	Q3/2026

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**



## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tepkinly 4 mg/0,8 ml koncentrat till injektionsvätska, lösning  
epkoritamab

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 4 mg epkoritamab i 0,8 ml, med en koncentration på 5 mg/ml.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumacetattrihydrat, ättiksyra, sorbitol (E420), polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Endast för engångsbruk.

Måste spädas före användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Öppna här

För mer information och stöd gällande Tepkinly gå till [www.tepkinly.eu](http://www.tepkinly.eu) eller scanna den här koden.  
QR-kod ska läggas till

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras och transporteras kallt.  
Får ej frysas.  
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/23/1759/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Tepkinly 4 mg/0,8 ml sterilt koncentrat  
epkoritamab  
s.c. efter spädning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

**6. ÖVRIGT**

AbbVie (som logotyp)

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tepkinly 48 mg injektionsvätska, lösning  
epkoritamab

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 48 mg epkoritamab i 0,8 ml, med en koncentration på 60 mg/ml.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumacetattrihydrat, ättiksyra, sorbitol (E420), polysorbit 80, vatten för injektionsvätskor.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Öppna här

För mer information och stöd gällande Tepkinly gå till [www.tepkinly.eu](http://www.tepkinly.eu) eller scanna den här koden.  
QR-kod ska läggas till

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras och transporteras kallt.  
Får ej frysas.  
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/23/1759/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Tepkinly 48 mg injektionsvätska  
epkoritamab  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

0,8 ml

**6. ÖVRIGT**

AbbVie (som logotyp)

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Tepkinly 4 mg/0,8 ml koncentrat till injektionsvätska, lösning** epkoritamab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
  - Din läkare kommer att ge dig ett patientkort. Läs det noggrant och följ instruktionerna på det. Ha alltid detta patientkort med dig.
  - Visa alltid patientkortet för läkaren eller sjuksköterskan när du träffar dem eller om du åker till sjukhus.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Tepkinly är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Tepkinly
3. Hur Tepkinly ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tepkinly ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Tepkinly är och vad det används för**

##### **Vad Tepkinly är**

Tepkinly är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen epkoritamab. Tepkinly används som enda läkemedel (monoterapi) för att behandla vuxna patienter med en form av blodcancer som heter diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) när sjukdomen har kommit tillbaka eller efter att minst två tidigare behandlingar inte har fungerat.

##### **Hur Tepkinly fungerar**

Epkoritamab är specifikt utformat för att hjälpa ditt eget immunsystem att angripa cancercellerna (lymfoceller). Epkoritamab verkar genom att fästa till din kroppens immunceller och cancerceller, och föra dem samman, så att ditt immunförsvar kan förstöra cancercellerna.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Tepkinly**

##### **Använd inte Tepkinly**

Om du är allergisk mot epkoritamab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Tepkinly om du är osäker.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Tepkinly om du

- har eller har haft problem med nervssystemet, exempelvis krampanfall
- har en infektion
- snart ska få vaccin eller vet att du kan behöva få vaccin inom en snar framtid.

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Tepkinly om något av ovanstående gäller för dig (eller om du är osäker).

Kontakta omedelbart läkare om du får symtom på någon av biverkningarna som anges nedan, under eller efter behandlingen med Tepkinly. Du kan behöva ytterligare medicinsk behandling.

- **Cytokinfrisättningssyndrom** – ett livshotande tillstånd som ger feber, kräkningar, andningssvårigheter/andfåddhet, frossa, snabb puls, huvudvärk och yrsel eller svindel, som förknippas med läkemedel som stimulerar T-celler.  
– Före varje injektion under huden kan du få läkemedel som hjälper till att minska möjliga effekter av cytokinfrisättningssyndrom.
- **ICANS (immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom)** – symtomen kan vara problem med språkanvändningen (inklusive att tala, förstå, skriva och läsa), dåsighet, förvirring/desorientering, muskelsvaghet, krampanfall, svullnad i en del av hjärnan, och minnesförlust.
- **Tumörlyssyndrom** – vissa personer kan få ovanliga nivåer av vissa salter i blodet, vilket beror på att cancercellerna bryts ned snabbt under behandlingen. Detta kallas tumörlyssyndrom (TLS).
  - Läkaren eller sjuksköterskan kommer att ta blodprover för att kontrollera om du har detta tillstånd. Före varje injektion under huden ska du vara väl hydrerad (ha tillräckligt mycket vätska i kroppen) och det är möjligt att du får andra läkemedel som kan bidra till att minska höga nivåer av urinsyra och minska möjliga effekter av tumörlyssyndrom.
- **Tumörexacerbationer (tumour flare)** - när din cancer behandlas kan den reagera och ge ett intryck av att ha förvärrats – detta kallas för tumörexacerbationsreaktion ("tumour flare reaction").
- **Infektioner** – du kan få tecken på infektion, t.ex. feber på 38 °C eller högre, frossa, hosta, eller smärta när du kissar; symtomen kan variera beroende på var i kroppen infektionen finns.

## Barn och ungdomar

Tepkinly rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år, eftersom det inte finns någon information om användning i denna åldersgrupp.

## Andra läkemedel och Tepkinly

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller använder, nyligen har tagit eller använt eller kan tänkas ta eller använda andra läkemedel. Det gäller även receptfria läkemedel och växtbaserade läkemedel.

## Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Använd inte Tepkinly under graviditet eftersom det kan påverka det ofödda barnet. Din läkare kan be dig att göra ett graviditetstest innan du påbörjar behandlingen.

## Preventivmedel

Om du är kvinna och kan få barn måste du använda ett effektivt preventivmedel och undvika att bli gravid så länge du tar Tepkinly och i minst 4 månader efter den sista dosen Tepkinly. Om du blir gravid under den tiden måste du tala om det för din läkare omedelbart.

Tala med läkare eller sjuksköterska om lämpliga preventivmedel.

### **Amning**

Du får inte amma under behandlingen med Tepkinly och i minst 4 månader efter den sista dosen. Det är inte känt om Tepkinly utsöndras i bröstmjölk och om det kan påverka ditt barn.

### **Fertilitet**

Effekten av Tepkinly på manlig och kvinnlig fertilitet är okänd.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

På grund av möjliga biverkningar på nervsystemet (ICANS) ska du vara försiktig om du kör bil, cyklar eller använder tunga eller potentiellt farliga maskiner. Om du har sådana symtom ska du undvika dessa aktiviteter och kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. Mer information om biverkningar finns i avsnitt 4.

### **Tepkinly innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **Tepkinly innehåller sorbitol**

Detta läkemedel innehåller 21,9 mg sorbitol per injektionsflaska motsvarande 27,33 mg/ml.

## **3. Hur Tepkinly ges**

En läkare med erfarenhet av att behandla cancer kommer att sköta din behandling. Följ det behandlingsschema som din läkare har förklarat för dig.

Tepkinly ges av en läkare eller sjuksköterska som en injektion under huden.

Tepkinly ges i cykler på 28 dagar enligt ett doseringsschema som du får av din läkare.

Du får Tepkinly enligt följande schema:

<b>Cykel</b>	<b>Doseringsschema</b>
Cykel 1 till 3	Varje vecka
Cykel 4 till 9	Varannan vecka
Cykel 10 och därefter	Var fjärde vecka

Du kan få andra läkemedel innan du får Tepkinly. Det är för att förebygga reaktioner såsom cytokinfrisättningssyndrom och feber i cykel 1 (och eventuella kommande cykler).

Dessa läkemedel kan vara

- kortikosteroider, såsom prednisolon eller motsvarande
- en antihistamin, såsom difenhydramin
- paracetamol.

Den första fulla dosen (48 mg) Tepkinly ges på dag 15 i cykel 1. Din läkare kommer att övervaka hur behandlingen fungerar och be dig stanna kvar på vårdmottagningen i 24 timmar efter att du fått den första fulla dosen (48 mg), eftersom det är under denna tid det är störst risk för reaktioner som CRS, ICANS och feber.

Du får Tepkinly så länge din läkare anser att du har nytta av behandlingen.

Läkaren kan skjuta upp eller helt avbryta behandlingen med Tepkinly om du får vissa biverkningar.

### **Om du har glömt att använda Tepkinly**

Om du glömmet eller missar ditt vårdbesök ska du genast boka ett nytt. Det är mycket viktigt att du inte missar någon dos för att behandlingen ska ha full verkan.

### **Om du slutar att använda Tepkinly**

Avbryt inte behandlingen med Tepkinly utan att ha diskuterat det med din läkare, eftersom din sjukdom kan förvärras om du avbryter behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Allvarliga biverkningar**

Tala omedelbart om för läkare om du märker något av symtomen på de allvarliga biverkningarna nedan. Du kanske bara får ett eller några av symtomen.

**Cytokinfrisättningsyndrom (CRS) (mycket vanliga:** kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Symtomen kan omfatta

- feber
- kräkningar
- yrsel eller svindel
- frossa
- snabb puls
- svårt att andas/andfåddhet
- huvudvärk

**Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS) (vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- effekter på nervsystemet, vars symtom kan uppkomma flera dagar eller veckor efter att du får injektionen och kan vara svåra att märka i början. Vissa av dessa symtom kan vara tecken på en allvarlig immunreaktion som heter immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS). Symtomen kan vara
  - svårighet att tala eller skriva
  - dåsighet
  - förvirring/desorientering
  - muskelsvaghet
  - krampanfall
  - minnesförlust

**Tumörlyssyndrom (TLS) (vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Symtomen kan omfatta

- feber
- frossa
- kräkningar
- förvirring
- andnöd
- krampanfall
- oregelbundna hjärtslag
- mörk eller grumlig urin

- ovanlig trötthet
- muskel- eller ledsmärta

## Övriga biverkningar

Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du upplever någon av följande biverkningarna nedan eller om de förvärras.

**Mycket vanliga:** kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- virala infektioner
- pneumoni (lunginflammation)
- minskad aptit
- oregelbunden hjärtrytm
- smärta i skelett, leder, ligament och muskler
- buksmärta
- huvudvärk
- illamående
- diarré
- kräkningar
- trötthet
- reaktioner vid injektionsstället
- feber
- svullnad

Visas med blodprover

- låga halter av en typ av vita blodkroppar som bekämpar infektioner (neutropeni)
- låga halter av röda blodkroppar, vilket kan orsaka trötthet, blekhet och andfäddhet (anemi)
- låga halter av trombocyter (blodplättar), vilket kan leda till att du blöder och får blåmärken (trombocytopeni)

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- feber på grund av infektion när du har låga halter av vita blodkroppar (febril neutropeni)
- övre luftvägsinfektioner (infektion i luftvägarna)
- ömma, svullna lymfkörtlar, bröstsmärta, hosta eller andningssvårigheter, smärta vid tumörstället (tumörexacerbationer)
- svampinfektioner (orsakat av en typ av mikroorganism som kallas svamp)
- hudinfektioner
- livshotande reaktion som kroppen har på en infektion (sepsis)
- minskning av en typ av vita blodkroppar som kallas lymfocyter, som kan påverka kroppens förmåga att bekämpa infektioner (lymfopeni)
- en snabb nedbrytning av tumörceller som resulterar i kemiska förändringar i blodet och skador på organ, inklusive njurar, hjärta och lever (tumörlyssyndrom)
- extra vätska runt lungorna som kan göra det svårt att andas (pleural effusion)
- hudutslag
- klåda (pruritus)

Visas i blodprover

- låga halter av fosfater i blodet, kalium, magnesium eller natrium
- ökning av blodkreatinin, en nedbrytningsprodukt från muskelvävnad
- ökning av leverproteiner i blodet, som kan tyda på problem med levern

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar

direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Tepkinly ska förvaras

Tepkinly förvaras av läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal på sjukhuset eller kliniken. Så här förvaras Tepkinly på rätt sätt:

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartong efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras och transporteras kallt (2 °C till 8 °C).
- Får ej frysas.
- Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Tepkinly 4 mg/0,8 ml är en koncentrerad lösning och måste spädas före användning.
- Om den beredda lösningen inte används direkt kan den förvaras i upp till 24 timmar i 2 °C till 8 °C från tidpunkten för beredningen.
- Inom dessa 24 timmar kan den beredda lösningen förvaras i upp till 12 timmar i rumstemperatur (20 °C – 25 °C) från att dosen börjar förberedas tills den administreras.
- Låt den utspädda lösningen nå rumstemperatur innan den används.

Din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal kasserar eventuellt oanvänt läkemedel i enlighet med lokala föreskrifter. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är epkoritamab. Varje 0,8 ml injektionsflaska innehåller 4 mg epkoritamab med en koncentration på 5 mg/ml.
- Övriga hjälpämnen är natriumacetattrihydrat, ättiksyra, sorbitol (E420), polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 “Tepkinly innehåller natrium” och “Tepkinly innehåller sorbitol”).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tepkinly är ett koncentrat till injektionsvätska, lösning. Det är en färglös till svagt gul lösning som tillhandahålls i en injektionsflaska av glas.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

### Innehavare av godkännande för försäljning

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

### Tillverkare

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



Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АБВи ЕООД  
Тел: +359 2 90 30 430}

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel: +36 1 455 8600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Detaljerad och uppdaterad information om denna produkt finns tillgänglig genom att scanna QR-koden nedan eller på ytterförpackningen med en smartphone. Samma information är också tillgänglig på följande URL: [www.tepkinly.eu](http://www.tepkinly.eu)

**QR-kod ska läggas till**

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill lyssna på eller ha en kopia av denna bipacksedel i <punktskrift>, <i förstora text> eller <få texten uppläst>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

-----  
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Epkoritamab bereds och administreras som en subkutan injektion.  
Varje injektionsflaska med epkoritamab är endast avsedd för engångsbruk.

Varje injektionsflaska innehåller en överfyllning som gör det möjligt att dra upp den angivna mängden.

Epkoritamab måste spädas och administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med aseptisk teknik. Den spädda lösningen behöver inte filtreras.

Epkoritamab ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning före administrering. Koncentratet ska vara en färglös till något gul lösning. Lösningen får inte användas om den är missfärgad eller grumlig eller om den innehåller främmande partiklar.

**Beredningsanvisningar för 0,16 mg primingdos – 2 spädningar krävs**

Använd en spruta, injektionsflaska och nål av lämplig storlek för varje överföringssteg.

- 1) Förbered injektionsflaskan med Tepkinly
  - a) Ta ut en injektionsflaska med Tepkinly 4 mg/0,8 ml med **ljusblått** lock ur kylskåpet.
  - b) Låt injektionsflaskan anta rumstemperatur i högst 1 timme.
  - c) Snurra injektionsflaskan med Tepkinly försiktigt.

Du ska **INTE** använda vortex eller skaka den kraftigt.

- 2) Utför första spädningen
  - a) Märk en tom injektionsflaska av lämplig storlek som ”spädning A”.
  - b) Överför **0,8 ml Tepkinly** till injektionsflaskan märkt som **spädning A**.
  - c) Överför **4,2 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning** till injektionsflaskan med **spädning A**. Efter första spädningen innehåller lösningen 0,8 mg/ml epkoritamab.
  - d) Snurra försiktigt injektionsflaskan med **spädning A** i 30–45 sekunder.
- 3) Utför andra spädningen
  - a) Märk en tom injektionsflaska av lämplig storlek som ”spädning B”.
  - b) Överför **2 ml lösning** från injektionsflaskan med **spädning A** till injektionsflaskan märkt som **spädning B**. Injektionsflaskan med **spädning A** behövs inte längre och ska kasseras.
  - c) Överför **8 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning** till injektionsflaskan med **spädning B** för att få en slutkoncentration på 0,16 mg/ml.
  - d) Snurra försiktigt injektionsflaskan med **spädning B** i 30–45 sekunder.
- 4) Dra ut dos
  - a) Dra ut **1 ml spädd epkoritamab** från injektionsflaskan med **spädning B** till en spruta. Injektionsflaskan med **spädning B** behövs inte längre och ska kasseras.
- 5) Märk sprutan  
Märk sprutan med produktnamn, dosstyrka (0,16 mg), datum och klockslag.
- 6) Kassera injektionsflaskan och eventuellt oanvänt Tepkinly enligt gällande anvisningar.

#### Beregningsanvisningar för 0,8 mg intermediär dos – 1 spädning krävs

Använd en spruta, injektionsflaska och nål av lämplig storlek för varje överföringssteg.

- 1) Förbered injektionsflaskan med Tepkinly
  - a) Ta ut en injektionsflaska med Tepkinly 4 mg/0,8 ml med **ljusblått** lock ur kylskåpet
  - b) Låt injektionsflaskan anta rumstemperatur i högst 1 timme.
  - c) Snurra injektionsflaskan med Tepkinly försiktigt.

Du ska **INTE** använda vortex eller skaka injektionsflaskan kraftigt.

- 2) Utför spädning
  - a) Märk en tom injektionsflaska av lämplig storlek som ”spädning A”.
  - b) Överför **0,8 ml Tepkinly** till injektionsflaskan märkt som **spädning A**.
  - c) Överför **4,2 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning** till injektionsflaskan med **spädning A** för att få en slutkoncentration på 0,8 mg/ml.
  - d) Snurra försiktigt injektionsflaskan med **spädning A** i 30–45 sekunder.
- 3) Dra ut dos
  - a) Dra ut **1 ml spädd epkoritamab** från injektionsflaskan med **spädning A** till en spruta. Injektionsflaskan med **spädning A** behövs inte längre och ska kasseras.
- 4) Märk sprutan  
Märk sprutan med produktnamn, dosstyrka (0,8 mg), datum och klockslag.
- 5) Kassera injektionsflaskan och eventuellt oanvänt Tepkinly enligt gällande anvisningar.

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Tepkinly 48 mg injektionsvätska, lösning** epkoritamab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
  - Din läkare kommer att ge dig ett patientkort. Läs det noggrant och följ instruktionerna på det. Ha alltid detta patientkort med dig.
  - Visa alltid patientkortet för läkaren eller sjuksköterskan när du träffar dem eller om du åker till sjukhus.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Tepkinly är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Tepkinly
3. Hur Tepkinly ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tepkinly ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Tepkinly är och vad det används för**

##### **Vad Tepkinly är**

Tepkinly är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen epkoritamab. Tepkinly används som enda läkemedel (monoterapi) för att behandla vuxna patienter med en form av blodcancer som heter diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) när sjukdomen har kommit tillbaka eller efter att minst två tidigare behandlingar inte har fungerat.

##### **Hur Tepkinly fungerar**

Epkoritamab är specifikt utformat för att hjälpa ditt eget immunsystem att angripa cancercellerna (lymfomcellerna). Epkoritamab verkar genom att fästa till din kropps immunceller och cancerceller, och föra dem samman, så att ditt immunförsvar kan förstöra cancercellerna.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Tepkinly**

##### **Använd inte Tepkinly**

Om du är allergisk mot epkoritamab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Tepkinly om du är osäker.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Tepkinly om du

- har eller har haft problem med nervssystemet, exempelvis krampanfall
- har en infektion
- snart ska få vaccin eller vet att du kan behöva få vaccin inom en snar framtid.

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Tepkinly om något av ovanstående gäller för dig (eller om du är osäker).

Kontakta omedelbart läkare om du får symtom på någon av biverkningarna som anges nedan, under eller efter behandlingen med Tepkinly. Du kan behöva ytterligare medicinsk behandling.

- **Cytokinfrisättningssyndrom** – ett livshotande tillstånd som ger feber, kräkningar, andningssvårigheter/andfåddhet, frossa, snabb puls, huvudvärk och yrsel eller svindel, som förknippas med läkemedel som stimulerar T-celler.  
– Före varje injektion under huden kan du få läkemedel som hjälper till att minska möjliga effekter av cytokinfrisättningssyndrom.
- **ICANS (immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom)** – symtomen kan vara problem med språkanvändningen (inklusive att tala, förstå, skriva och läsa), dåsighet, förvirring/desorientering, muskelsvaghet, krampanfall, svullnad i en del av hjärnan, och minnesförlust.
- **Tumörlyssyndrom** – vissa personer kan få ovanliga nivåer av vissa salter i blodet, vilket beror på att cancercellerna bryts ned snabbt under behandlingen. Detta kallas tumörlyssyndrom (TLS).
  - Läkaren eller sjuksköterskan kommer att ta blodprover för att kontrollera om du har detta tillstånd. Före varje injektion under huden ska du vara väl hydrerad (ha tillräckligt mycket vätska i kroppen) och det är möjligt att du får andra läkemedel som kan bidra till att minska höga nivåer av urinsyra och minska möjliga effekter av tumörlyssyndrom.
- **Tumörexacerbationer (tumour flare)** - när din cancer behandlas kan den reagera och ge ett intryck av att ha förvärrats – detta kallas för tumörexacerbationsreaktion ("tumour flare reaction").
- **Infektioner** – du kan få tecken på infektion, t.ex. feber på 38 °C eller högre, frossa, hosta, eller smärta när du kissar; symtomen kan variera beroende på var i kroppen infektionen finns.

## Barn och ungdomar

Tepkinly rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år, eftersom det inte finns någon information om användning i denna åldersgrupp.

## Andra läkemedel och Tepkinly

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller använder, nyligen har tagit eller använt eller kan tänkas ta eller använda andra läkemedel. Det gäller även receptfria läkemedel och växtbaserade läkemedel.

## Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Använd inte Tepkinly under graviditet eftersom det kan påverka det ofödda barnet. Din läkare kan be dig att göra ett graviditetstest innan du påbörjar behandlingen.

## Preventivmedel

Om du är kvinna och kan få barn måste du använda ett effektivt preventivmedel och undvika att bli gravid så länge du tar Tepkinly och i minst 4 månader efter den sista dosen Tepkinly. Om du blir gravid under den tiden måste du tala om det för din läkare omedelbart.

Tala med läkare eller sjuksköterska om lämpliga preventivmedel.

### **Amning**

Du får inte amma under behandlingen med Tepkinly och i minst 4 månader efter den sista dosen. Det är inte känt om Tepkinly utsöndras i bröstmjölk och om det kan påverka ditt barn.

### **Fertilitet**

Effekten av Tepkinly på manlig och kvinnlig fertilitet är okänd.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

På grund av möjliga biverkningar på nervsystemet (ICANS) ska du vara försiktig om du kör bil, cyklar eller använder tunga eller potentiellt farliga maskiner. Om du har sådana symtom ska du undvika dessa aktiviteter och kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. Mer information om biverkningar finns i avsnitt 4.

### **Tepkinly innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **Tepkinly innehåller sorbitol**

Detta läkemedel innehåller 21,9 mg sorbitol per injektionsflaska motsvarande 27,33 mg/ml.

## **3. Hur Tepkinly ges**

En läkare med erfarenhet av att behandla cancer kommer att sköta din behandling. Följ det behandlingsschema som din läkare har förklarat för dig.

Tepkinly ges av en läkare eller sjuksköterska som en injektion under huden.

Tepkinly ges i cykler på 28 dagar enligt ett doseringsschema som du får av din läkare.

Du får Tepkinly enligt följande schema:

<b>Cykel</b>	<b>Doseringsschema</b>
Cykel 1 till 3	Varje vecka
Cykel 4 till 9	Varannan vecka
Cykel 10 och därefter	Var fjärde vecka

Du kan få andra läkemedel innan du får Tepkinly. Det är för att förebygga reaktioner såsom cytokinfrisättningsyndrom och feber i cykel 1 (och eventuella kommande cykler).

Dessa läkemedel kan vara

- kortikosteroider, såsom prednisolon eller motsvarande
- en antihistamin, såsom difenhydramin
- paracetamol.

Den första fulla dosen (48 mg) Tepkinly ges på dag 15 i cykel 1. Din läkare kommer att övervaka hur behandlingen fungerar och be dig stanna kvar på vårdmottagningen i 24 timmar efter att du fått den första fulla dosen (48 mg), eftersom det är under denna tid det är störst risk för reaktioner som CRS, ICANS och feber.

Du får Tepkinly så länge din läkare anser att du har nytta av behandlingen.

Läkaren kan skjuta upp eller helt avbryta behandlingen med Tepkinly om du får vissa biverkningar.

### **Om du har glömt att använda Tepkinly**

Om du glömmet eller missar ditt vårdbesök ska du genast boka ett nytt. Det är mycket viktigt att du inte missar någon dos för att behandlingen ska ha full verkan.

### **Om du slutar att använda Tepkinly**

Avbryt inte behandlingen med Tepkinly utan att ha diskuterat det med din läkare, eftersom din sjukdom kan förvärras om du avbryter behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Allvarliga biverkningar**

Tala omedelbart om för läkare om du märker något av symtomen på de allvarliga biverkningarna nedan. Du kanske bara får ett eller några av symtomen.

**Cytokinfrisättningsyndrom (CRS) (mycket vanliga:** kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Symtomen kan omfatta

- feber
- kräkningar
- yrsel eller svindel
- frossa
- snabb puls
- svårt att andas/andfåddhet
- huvudvärk

**Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS) (vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- effekter på nervsystemet, vars symtom kan uppkomma flera dagar eller veckor efter att du får injektionen och kan vara svåra att märka i början. Vissa av dessa symtom kan vara tecken på en allvarlig immunreaktion som heter immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS). Symtomen kan vara
  - svårighet att tala eller skriva
  - dåsighet
  - förvirring/desorientering
  - muskelsvaghet
  - krampanfall
  - minnesförlust

**Tumörlyssyndrom (TLS) (vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Symtomen kan omfatta

- feber
- frossa
- kräkningar
- förvirring
- andnöd
- krampanfall
- oregelbundna hjärtslag
- mörk eller grumlig urin

- ovanlig trötthet
- muskel- eller ledsmärta

## Övriga biverkningar

Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du upplever någon av följande biverkningarna nedan eller om de förvärras.

**Mycket vanliga:** kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- virala infektioner
- pneumoni (lunginflammation)
- minskad aptit
- oregelbunden hjärtrytm
- smärta i skelett, leder, ligament och muskler
- buksmärta
- huvudvärk
- illamående
- diarré
- kräkningar
- trötthet
- reaktioner vid injektionsstället
- feber
- svullnad

Visas med blodprover

- låga halter av en typ av vita blodkroppar som bekämpar infektioner (neutropeni)
- låga halter av röda blodkroppar, vilket kan orsaka trötthet, blekhet och andfäddhet (anemi)
- lågt halter av trombocyter (blodplättar), vilket kan leda till att du lättare blöder och får blåmärken (trombocytopeni)

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- feber på grund av infektion när du har låga halter av vita blodkroppar (febril neutropeni)
- övre luftvägsinfektioner (infektion i luftvägarna)
- ömma, svullna lymfkörtlar, bröstsmärta, hosta eller andningssvårigheter, smärta vid tumörstället (tumörexacerbationer)
- svampinfektioner (orsakat av en typ av mikroorganism som kallas svamp)
- hudinfektioner
- livshotande reaktion som kroppen har på en infektion (sepsis)
- minskning av en typ av vita blodkroppar som kallas lymfocyter, som kan påverka kroppens förmåga att bekämpa infektioner (lymfopeni)
- en snabb nedbrytning av tumörceller som resulterar i kemiska förändringar i blodet och skador på organ, inklusive njurar, hjärta och lever (tumörlyssyndrom)
- extra vätska runt lungorna som kan göra det svårt att andas (pleural effusion)
- hudutslag
- klåda (pruritus)

Visas i blodprov

- låga halter av fosfater i blodet, kalium, magnesium eller natrium
- ökning av blodkreatinin, en nedbrytningsprodukt från muskelvävnad
- ökning av leverproteiner i blodet, som kan tyda på problem med levern



## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Tepkinly ska förvaras

Tepkinly förvaras av läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal på sjukhuset eller kliniken. Så här förvaras Tepkinly på rätt sätt:

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartong efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras och transporteras kallt (2 °C till 8 °C).
- Får ej frysas.
- Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Om den beredda lösningen inte används direkt kan den förvaras i upp till 24 timmar i 2 °C till 8 °C från tidpunkten för beredningen.
- Inom dessa 24 timmar kan den beredda lösningen förvaras i upp till 12 timmar i rumstemperatur (20 °C – 25 °C) från att dosen börjar förberedas tills den administreras.
- Låt lösningen nå rumstemperatur innan den används.

Din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal kasserar eventuellt oanvänt läkemedel i enlighet med lokala föreskrifter. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är epkoritamab. Varje 0,8 ml injektionsflaska innehåller 48 mg epkoritamab med en koncentration på 60 mg/ml.
- Övriga hjälpämnen är natriumacetattrihydrat, ättiksyra, sorbitol (E420), polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 “Tepkinly innehåller natrium” och “Tepkinly innehåller sorbitol”).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tepkinly är en injektionsvätska, lösning. Det är en färglös till svagt gul lösning som tillhandahålls i en injektionsflaska av glas.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

### Innehavare av godkännande för försäljning

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

### Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АБВи ЕООД  
Тел: +359 2 90 30 430{

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel: +36 1 455 8600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**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

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

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

**Latvija**  
AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

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

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Detaljerad och uppdaterad information om denna produkt finns tillgänglig genom att scanna QR-koden nedan eller på ytterförpackningen med en smartphone. Samma information är också tillgänglig på följande URL: [www.tepkinly.eu](http://www.tepkinly.eu)

### **QR-kod ska läggas till**

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill lyssna på eller ha en kopia av denna bipacksedel i <punktskrift>, <storstil> eller <som ljud>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

-----  
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Epkoritamab bereds och administreras som en subkutan injektion.  
Varje injektionsflaska med epkoritamab är endast avsedd för engångsbruk.

Varje injektionsflaska innehåller en överfyllning som gör det möjligt att dra upp den angivna mängden.

Epkoritamab måste beredas och administreras av sjukvårdspersonal med aseptisk teknik - **Ingen spädning krävs.**

**Tepkinly 48 mg injektionsflaska tillhandahålls som en bruksfärdig lösning som inte behöver spädas före administrering.** Lösningen behöver inte filtreras.

Epkoritamab ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning före administrering. Injektionsvätskan ska vara en färglös till något gul lösning. Får inte användas om lösningen är missfärgad eller grumlig eller om den innehåller främmande partiklar.

- |  |
|--|
| 1) Förbered injektionsflaskan med Tepkinly   |
| a) Ta ut en injektionsflaska med 48 mg Tepkinly med <b>orange</b> lock ur kylskåpet. |
| b) Låt injektionsflaskan nå rumstemperatur i högst 1 timme.                          |

c) Snurra injektionsflaskan med Tepkinly försiktigt. Du ska <b>INTE</b> använda vortex eller skaka injektionsflaskan kraftigt.
2) Dra ut dos Dra ut 0,8 ml Tepkinly från injektionsflaskan till en spruta.
3) Märk sprutan Märk sprutan med produktnamn, dosstyrka (48 mg), datum och klockslag.
4) Kassera injektionsflaskan och eventuellt oanvänt Tepkinly enligt gällande anvisningar.

#### Förvaring av berett Tepkinly

- Använd omedelbart eller förvara lösningen med Tepkinly i kylskåp skyddad mot ljus i upp till 24 timmar vid 2 °C till 8 °C från tidpunkten för beredning.
- Inom dessa 24 timmar kan lösningen med Tepkinly förvaras i upp till 12 timmar i rumstemperatur från starten av dosberedningen till administreringen.
- Minimera exponering för dagsljus.
- Låt lösningen med Tepkinly nå rumstemperatur före administrering.
- Kassera oanvänd lösning med Tepkinly när den tillåtna förvaringstiden har passerat.

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.