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 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 och 0,42 mg polysorbat 80. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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.

Tepkinly som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom (FL), vilka tidigare har fått minst två linjer av systemisk behandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

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 nedanstående upptrappningsschema i tabell 1 för patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom och tabell 2 för patienter med follikulärt lymfom.

Tabell 1 Tepkinly doseringsschema med två upptrappningsdoser för patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom

Doseringsschema	Behandlingscykel	Dagar	Dos av epkoritamab (mg)[a]
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
[a]0,16 mg är en förberedande dos, 0,8 mg är en intermediär dos och 48 mg är en full dos.			

Tabell 2 Tepkinly doseringsschema med tre upptrappningsdoser för patienter med follikulärt lymfom

Doseringsschema	Behandlingscykel	Dagar	Dos av epkoritamab (mg)[a]
Varje vecka	Cykel 1	1	0,16 mg (upptrappningsdos 1)
		8	0,8 mg (upptrappningsdos 2)
		15	3 mg (upptrappningsdos 3)
		22	48 mg (första fulla dosen)
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
[a]0,16 mg är en förberedande dos, 0,8 mg är en intermediär dos, 3 mg är en andra 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 cytokinfrisättningssyndrom (CRS) visas i tabell 3.

Tabell 3 Premedicinering för epkoritamab

Cykel	Patient som kräver premedicinering	Premedicinering	Administrering
Cykel 1	Alla patienter	Dexametason[b] (15 mg oralt eller intravenöst) eller prednisolon (100 mg oralt eller intravenöst) eller motsvarande	• 30–120 minuter före varje veckovis administrering av epkoritamab • Och i tre på varandra följande dagar efter varje veckovis administrering av

			epkoritamab i cykel 1
		• Difenhydramin (50 mg oralt eller intravenöst) eller motsvarande • Paracetamol (650 till 1 000 mg oralt)	• 30–120 minuter före varje veckovis administrering av epkoritamab
Cykel 2 och därefter	Patienter som uppvisade CRS av grad 2 eller 3[a] vid tidigare dos	Dexametason[b] (15 mg oralt eller intravenöst) eller prednisolon (100 mg oralt eller intravenöst) eller motsvarande	• 30–120 minuter före nästa administrering av epkoritamab efter en CRS-händelse av grad 2 eller 3[a] • Och i tre på varandra följande dagar efter nästa administrering av epkoritamab tills epkoritamab kan ges utan efterföljande CRS oavsett grad
[a]Behandlingen med epkoritamab ska stoppas permanent efter en CRS-händelse av grad 4. [b]Dexametason är den kortikosteroid som föredras för profylax av CRS baserat på optimeringsstudien GCT3013-01.			

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

Tepkinly ska administreras till adekvat uppvätskade patienter.

Det rekommenderas starkt att alla patienter följer nedanstående riktlinjer för vätskeintag under cykel 1 såvida det inte är medicinskt kontraindicerat:

- Intag av 2–3 liter vätska under 24 timmar före varje administrering av epkoritamab
- Inte ta några blodtryckssänkande läkemedel under 24 timmar före varje administrering av epkoritamab
- Administrera 500 ml isotonisk intravenös (iv) vätska på samma dag som epkoritamab ges; före dosering OCH
- Intag av 2–3 liter vätska under 24 timmar efter varje administrering av epkoritamab.

För patienter med ökad risk för kliniskt tumörlyssyndrom (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) och hanteras enligt aktuella riktlinjer efter administrering av epkoritamab. 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).

Patienter med DLBCL ska vara inlagda 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.

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 4. Patienter som uppvisar CRS ska övervakas oftare under nästa planerade administrering av epkoritamab.

Tabell 4 CRS-grader och behandlingsvägledning

Grad[a]	**Rekommenderad behandling**	**Dosändring av epkoritamab**
Grad 1 • Feber (temperatur ≥ 38 °C)	Ge stödjande vård såsom antipyretika och intravenös vätsketillförsel Dexametason[b] kan sättas in Vid hög ålder, hög tumörbörda, cirkulerande tumörceller, feber som inte svarar på antipyretika: • Överväg anti-cytokinbehandling med tocilizumab[d] För CRS med samtidigt ICANS, se **tabell 5**	Pausa epkoritamab tills CRS-händelsen har gått över
Grad 2 • Feber (temperatur ≥ 38 °C) och • Hypotoni som inte kräver vasopressorer och/eller • Hypoxi som kräver lågflödessyre[e] genom näsgrimma eller ”blow-by”	Ge stödjande vård såsom antipyretika och intravenös vätsketillförsel Dexametason[b] ska övervägas Anti-cytokinbehandling, tocilizumab[d], rekommenderas Om CRS är motståndskraftigt mot dexametason och tocilizumab: • Alternativa immunsuppressiva läkemedel[g] och metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenöst ska administreras fram	Pausa epkoritamab tills CRS-händelsen har gått över

	till klinisk förbättring För CRS med samtidigt ICANS, se **tabell 5**	
Grad 3 • Feber (temperatur ≥ 38 °C) och • Hypotoni som kräver en vasopressor med eller utan vasopressin och/eller • Hypoxi som kräver högflödessyre[f] genom näsgrimma, syrgasmask, reservoarmask eller Venturi-mask	Ge stödjande vård såsom antipyretika och intravenös vätsketillförsel Dexametason[c] ska administreras Anti-cytokinbehandling, tocilizumab[d], rekommenderas Om CRS är motståndskraftigt mot dexametason och tocilizumab: • Alternativa immunsuppressiva läkemedel[g] och metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenöst ska administreras fram till klinisk förbättring För CRS med samtidigt ICANS, se **tabell 5**	Pausa epkoritamab tills CRS-händelsen har gått över I händelse av en grad 3 CRS som varar längre än 72 timmar, ska behandling med epkoritamab avslutas. 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.
Grad 4 • Feber (temperatur ≥ 38 °C) och • Hypotoni som kräver ≥ 2 vasopressorer (exklusive vasopressin) och/eller • Hypoxi som kräver övertrycksventilation (t.ex. CPAP, BiPAP, intubering och mekanisk ventilation)	Ge stödjande vård såsom antipyretika och intravenös vätsketillförsel Dexametason[c] ska administreras Anti-cytokinbehandling, tocilizumab[d], rekommenderas Om CRS är motståndskraftigt mot dexametason och tocilizumab: • Alternativa immunsuppressiva läkemedel[g] och metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenöst ska administreras fram	Avsluta epkoritamab permanent

	till klinisk förbättring För CRS med samtidigt ICANS, se **tabell 5**	
[a]CRS-grad enligt konsensuskriterier från ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) [b]Dexametason 10–20 mg per dag (eller motsvarande) ska administreras [c]Dexametason 10–20 mg intravenöst var 6:e timme ska administreras [d]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 [e]Lågflödessyre definieras som syrgas som levereras med < 6 liter/minut [f]Högflödessyre definieras som syrgas som levereras med ≥ 6 liter/minut [g]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 5.

Tabell 5 ICANS-grader och behandlingsvägledning

Grad[a]	**Rekommenderad behandling**	**Dosändring av epkoritamab**
Grad 1[b] ICE-poäng[c] 7–9[b] eller sänkt medvetande[b]: vaknar spontant	Behandling med dexametason[d] Överväg icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) tills ICANS har gått över Inget samtidigt CRS: • Anti-cytokinbehandling rekommenderas inte För ICANS med samtidigt CRS: • Behandling med dexametason[d] • Välj andra immunsuppressiva alternativ[e] än tocilizumab, om möjligt	Pausa epkoritamab tills händelsen har gått över
Grad 2[b] ICE-poäng[c] 3–6 eller sänkt medvetande[b]: vaknar av röst	Behandling med dexametason[f] Överväg icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) tills ICANS har gått över Inget samtidigt CRS*:* • Anti-cytokinbehandling rekommenderas inte	Pausa epkoritamab tills händelsen har gått över

	För ICANS med samtidigt CRS*:* • Behandling med dexametason[d] • Välj andra immunsuppressiva alternativ[e] än tocilizumab, om möjligt	
Grad 3[b] ICE-poäng[c] 0–2 eller sänkt medvetande[b]: vaknar endast vid taktil stimulering, eller anfall[b], antingen: • ett kliniskt anfall, fokalt eller generaliserat som snabbt går över, eller • icke-krampanfall på elektroencefalogram (EEG) som går över med intervention, eller förhöjt intrakraniellt tryck: fokalt/lokalt ödem[b] på neuroavbildning[c]	Behandling med dexametason[g] • Vid utebliven respons, initiera metylprednisolon 1 000 mg/dag Överväg icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) tills ICANS har gått över Inget samtidigt CRS*:* • Anti-cytokinbehandling rekommenderas inte För ICANS med samtidigt CRS*:* • Behandling med dexametason ○ Vid utebliven respons, initiera metylprednisolon 1 000 mg/dag • Välj andra immunsuppressiva alternativ[e] än tocilizumab, om möjligt	Avsluta epkoritamab permanent
Grad 4[b] ICE-poäng[c, b] 0 eller sänkt medvetande[b], antingen: • patienten går inte att väcka eller kräver kraftig eller upprepad taktil stimulering för att väckas, eller • stupor eller koma, eller anfall[b], antingen: • livshotande långvarigt anfall (> 5 minuter), eller • upprepade kliniska eller elektriska anfall utan återgång till baslinjen däremellan, eller motoriska fynd[b]: • djup fokal motorisk svaghet som hemipares eller parapares, eller förhöjt intrakraniellt	Behandling med dexametason[g] • Vid utebliven respons, initiera metylprednisolon 1 000 mg/dag Överväg icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) tills ICANS har gått över Inget samtidigt CRS*:* • Anti-cytokinbehandling rekommenderas inte För ICANS med samtidigt CRS*:* • Behandling med dexametason ○ Vid utebliven respons, initiera metylprednisolon 1 000 mg/dag • Välj andra immunsuppresiva alternativ[e] än tocilizumab, om möjligt	Avsluta epkoritamab permanent

tryck/cerebralt ödem[b], med tecken/symtom såsom: • diffust cerebralt ödem på neuroavbildning, eller • decerebral eller dekortikal kroppsställning, eller • förlamning av kranialnerv VI, eller • papillödem, eller • Cushings triad		

[a]ICANS-grad enligt konsensusgradering för ICANS från ASTCT

[b]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

[c]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.

[d]Dexametason 10 mg ska administreras intravenöst var 12:e timme

[e]Riegler L et al. (2019)

[f]Dexametason 10–20 mg intravenöst var 12:e timme

[g]Dexametason 10–20 mg intravenöst var 6:e timme

Tabell 6 Rekommenderade dosändringar för andra biverkningar

Biverkning[1]	**Allvarlighetsgrad[1]**	**Åtgärd**
Infektioner (se avsnitt 4.4)	Grad 1–4	• Pausa behandling med epkoritamab hos patienter med pågående infektion, till infektionen har gått över. • För Grad 4, överväg att avsluta epkoritamab permanent.
Neutropeni eller febril neutropeni (se avsnitt 4.8)	Absolut antal neutrofila granulocyter mindre än 0,5 x 10^9/liter	• Pausa behandling med epkoritamab till absolut neutrofilantal är 0,5 x 10^9/liter eller högre
Trombocytopeni (se avsnitt 4.8)	Trombocyttal mindre än 50 x 10^9/liter	• Pausa behandling med epkoritamab till trombocyttal är 50 x 10^9/liter eller högre
Andra biverkningar (se avsnitt 4.8)	Grad 3 eller högre	• Pausa behandling med epkoritamab till toxicitet har återgått till grad 1 eller återgått till baslinje.

[1]Baserat på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 5.0.

Missad eller försenad dos

Diffust storcelligt B-cellslymfom
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).

Follikulärt lymfom
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 8 dagar mellan den intermediära dosen (0,8 mg) och den andra intermediära dosen (3 mg), eller
- Om det är mer än 14 dagar mellan den andra intermediära dosen (3 mg) och den första fulla dosen (48 mg), eller
- Om det är mer än 6 veckor mellan två 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 ≥ 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 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 tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

CRS, som kan vara livshotande eller leda till dödsfall, förekom hos patienter som fick epkoritamab. De vanligaste tecknen och symtomen på CRS innefattar pyrexi, 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 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.

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 4). 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).

Patienter med DLBCL 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.

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.
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, tabell 5). 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).

Patienter med DLBCL 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.

Allvarliga infektioner

Behandling med epkoritamab kan leda till en ökad risk för infektioner. Allvarliga eller fatala 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.

Tumörlyssyndrom (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 tumområdet 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 och patienter med CD20-negativ FL som behandlas med epkoritamab och det är möjligt att patienter med CD20-negativ DLBCL och patienter med CD20-negativ FL kan ha mindre nytta jämfört med patienter med CD20-positiv DLBCL respektive patienter med CD20-positiv FL. De potentiella riskerna och fördelarna med behandling av patienter med CD20-negativ DLBCL och FL med epkoritamab 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 vaccin ska inte ges under behandling med epkoritamab. Inga studier har utförts med patienter som fått levande vaccin.

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.

Detta läkemedel innehåller 0,42 mg polysorbat 80 per injektionsflaska motsvarande 0,4 mg/ml. Polysorbat 80 kan orsaka allergiska reaktioner.

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 immunsvar, 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 bröstmjölk eller dess effekt på mjölkproduktion. Eftersom det är känt att IgG-antikroppar finns i mjölk kan neonatal exponering för epkoritamab förekomma via bröstmjölk. 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 den icke-randomiserade, enarmade studien GCT3013-01 med 382 patienter med relapserat eller refraktärt storcelligt B-cellslymfom (N=167), follikulärt lymfom (N=129) och follikulärt lymfom (doseringsschema med tre upptrappningsdoser, N=86) 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 4,9 månader (intervall <1 till 30 månader).

De vanligaste biverkningarna (≥ 20 %) var CRS, reaktioner vid injektionsstället, trötthet, virala infektioner, neutropeni, muskuloskeletal smärta, pyrexi, och lös avföring.

Allvarliga biverkningar förekom hos 50 % av patienterna. Den vanligaste allvarliga biverkningen (≥ 10 %) var cytokinfrisättningssyndrom (34 %). 14 patienter (3,7 %) drabbades av en fatal biverkning (pneumoni hos 9 (2,4 %) patienter, virala infektioner hos 4 (1,0 %) patienter, och ICANS hos 1 (0,3 %) patient).

Biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts förekom hos 6,8 % av patienterna. Avbruten behandling med epkoritamab på grund av pneumoni förekom hos 14 (3,7 %) patienter, virala infektioner hos 8 (2,1 %) patienter, trötthet hos 2 (0,5 %) patienter och CRS, ICANS eller lös avföring förekom hos 1 (0,3 %) patient vardera.

Uppskjutna doser på grund av biverkningar förekom hos 42 % av patienterna. Biverkningar som ledde till uppskjutna doser (≥ 3 %) var virala infektioner (17 %), CRS (11 %), neutropeni (5,2 %), pneumoni (4,7 %), övre luftvägsinfektion (4,2 %) och pyrexi (3,7 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar för epkoritamab från kliniska studier (tabell 7) anges efter MedDRA-organsystem och baseras på följande konvention: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000) och mycket sällsynta (<1/10 000).
Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 7 Biverkningar som rapporterats hos patienter med relapserat eller refraktärt LBCL eller FL som behandlades med epkoritamab i studie GCT3013-01

Klassificering av organsystem/föredragen term eller biverkning	Alla grader	Grad 3–4
Infektioner och infestationer		
Virala infektioner[a]	Mycket vanliga	Vanliga
Pneumoni[b]	Mycket vanliga	Vanliga
Övre luftvägsinfektion[c]	Mycket vanliga	Vanliga

Klassificering av organsystem/föredragen term eller biverkning	Alla grader	Grad 3–4
Svampinfektion[d]	Vanliga	
Sepsis[e]	Vanliga	Vanliga
Cellulit	Vanliga	Vanliga
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)		
Tumörexacerbationer (tumour flare)	Vanliga	
Blodet och lymfsystemet		
Neutropeni[f]	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Anemi[g]	Mycket vanliga	Vanliga
Trombocytopeni[h]	Mycket vanliga	Vanliga
Lymfopeni[i]	Mycket vanliga	Vanliga
Febril neutropeni	Vanliga	Vanliga
Immunsystemet		
Cytokinfrisättningssyndrom[j]	Mycket vanliga	Vanliga
Metabolism och nutrition		
Minskad aptit	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Hypokalemi	Vanliga	Vanliga
Hypofosfatemi	Vanliga	Vanliga
Hypomagnesemi	Vanliga	Mindre vanliga
Tumörlyssyndrom[k]	Vanliga	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet		
Huvudvärk	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom[j]	Vanliga	
Hjärtat		
Hjärtrytmrubbningar[l]	Vanliga	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		
Pleural effusion	Vanliga	Vanliga
Magtarmkanalen		
Lös avföring	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Buksmärta[m]	Mycket vanliga	Vanliga
Illamående	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Kräkningar	Vanliga	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad		
Hudutslag[n]	Mycket vanliga	
Pruritus	Vanliga	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Muskuloskeletal smärta[o]	Mycket vanliga	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Reaktioner vid injektionsstället[p]	Mycket vanliga	
Trötthet[q]	Mycket vanliga	Vanliga
Pyrexi[r]	Mycket vanliga	Vanliga
Ödem[s]	Mycket vanliga	Vanliga
Undersökningar och provtagningar		
Förhöjt alaninaminotransferas	Vanliga	Vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas	Vanliga	Vanliga
Ökning av blodkreatinin	Vanliga	
Minskat natrium i blodet[t]	Vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt alkaliskt fosfatas	Vanliga	

Biverkningarna graderades med NCI CTCAE version 5.0

[a]Virala infektioner inkluderar COVID-19, cytomegaloviruskorioretinit, cytomegaloviruskolit,

cytomegalovirusinfektion, reaktivering av cytomegalovirusinfektion, gastroenteritvirus, herpes simplex, reaktivering av herpes simplex, herpesvirusinfektion, herpes zoster, oral herpes, post-akut COVID-19-syndrom och virusinfektion med varicella zoster
[b]Pneumoni inkluderar covid-19-pneumoni och pneumoni
[c]Övre luftvägsinfektion inkluderar strupkatarr, svalginflammation, respiratorisk syncytialvirusinfektion, rinit, rhinovirusinfektion och övre luftvägsinfektion
[d]Svampinfektion inkluderar candidainfektion, esofageal candidos, oral candidos och orofaryngeal candidos
[e]Sepsis inkluderar bakteriemi, sepsis och septisk chock
[f]Neutropeni inkluderar neutropeni och minskat antal neutrofila granulocyter
[g]Anemi inkluderar anemi och minskat serumferritin
[h]Trombocytopeni inkluderar minskat trombocytantal och trombocytopeni
[i]Lymfopeni inkluderar minskat lymfocytantal och lymfopeni
[j]Händelserna graderades genom konsensuskriterier från American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)
[k]Kliniskt tumörlyssyndrom graderades baserat på Cairo-Bishop
[l]Hjärtarytmier inkluderar bradykardi, sinusbradykardi, sinustakykardi, supraventrikulär takykardi och takykardi
[m]Buksmärta inkluderar obehag från buken, buksmärta, nedre buksmärta, övre buksmärta och ömhet i buken
[n]Hudutslag inkluderar hudutslag, erytematöst hudutslag, makulöst hudutslag, makulopapulärt hudutslag, papulärt hudutslag, pruritiskt hudutslag, utslag med varblåsor och vesikulärt hudutslag
[o]Muskuloskeletal smärta inkluderar ryggsmärta, skelettsmärta, flanksmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta, icke-kardiell bröstsmärta, smärta, smärta i extremiteter och ryggsmärta
[p]Reaktioner vid injektionsstället inkluderar blåmärken vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, hypertrofi vid injektionsstället, inflammation vid injektionsstället, expansivitet på injektionsstället, knuta vid injektionsstället, ödem vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, pruritus vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället och urtikaria vid injektionsstället.
[q]Trötthet inkluderar asteni, trötthet och letargi
[r]Pyrexi inkluderar förhöjd kroppstemperatur och pyrexi
[s]Ödem inkluderar ansiktsödem, generaliserat ödem, ödem, perifert ödem, perifer svullnad, svullnad och ansiktssvullnad
[t]Minskat natrium i blodet inkluderar minskat natrium i blodet och hyponatremi

Beskrivning av utvalda biverkningar

Cytokinfrisättningssyndrom

Doseringsschema med två upptrappningsdoser (storcelligt B-cellslymfom och follikulärt lymfom)
I studie GCT3013-01 förekom CRS av någon grad hos 58 % (171/296) av patienterna med storcelligt B-cellslymfom och follikulärt lymfom som behandlades med epkoritamab med doseringsschemat med två upptrappningsdoser. Incidensen av grad 1 var 35 %, grad 2 var 21 % och grad 3 förekom hos 2,4 % av patienterna. Återkommande CRS förekom hos 21 % av patienterna. CRS av någon grad förekom hos 9,8 % av patienterna efter den förberedande dosen (cykel 1, dag 1), 13 % efter den intermediära dosen (cykel 1, dag 8), 51 % efter den första fulla dosen (cykel 1, dag 15), 6,5 % efter den andra fulla dosen (cykel 1, dag 22) och 3,7 % 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 12 dagar). Mediantiden till debuten efter den första fulla dosen var 19,3 timmar (intervall: < 0,1 till 7 dagar). CRS gick över hos 99 % av patienterna och medianvärdet för varaktigheten av CRS-händelserna var 2 dagar (intervall 1 till 54 dagar).

Hos de 171 patienter som uppvisade CRS inkluderade de vanligaste tecknen och symtomen på CRS pyrexi (99 %), hypotoni (32 %) och hypoxi (16 %). Andra tecken och symtom på CRS som förekom hos ≥ 3% patienter inkluderade frossa (11 %), takykardi (inklusive sinustakykardi (11 %)), huvudvärk (8,2 %), illamående (4,7 %) och kräkningar (4,1 %). Övergående förhöjda leverenzymer (ALAT eller

ASAT > 3xULN) förekom samtidigt med CRS hos 4,1 % av patienterna med CRS. Se avsnitt 4.2 och 4.4 för vägledning om övervakning och behandling.

Doseringsschema med tre upptrappningsdoser vid follikulärt lymfom
I studie GCT3013-01 förekom CRS av någon grad hos 49 % (42/86) av patienterna som behandlades med epkoritamab enligt det rekommenderade doseringsschemat med tre upptrappningsdoser. Incidensen av grad 1 var 40 % och av grad 2 9 %. Inga CRS-händelser av grad ≥ 3 rapporterades. Återkommande CRS förekom hos 23 % av patienterna. Flertalet CRS-händelser inträffade under cykel 1, då 48 % av patienterna erfor en sådan händelse. I cykel 1 förekom CRS hos 12 % av patienterna efter den förberedande dosen (cykel 1, dag 1), 5,9 % av patienterna efter den intermediära dosen (cykel 1, dag 8), 15 % av patienterna efter den andra intermediära dosen (cykel 1, dag 15) och 37 % av patienterna efter den första fulla dosen (cykel 1, dag 22). Mediantiden till debut av CRS efter den senast administrerade epkoritamabdosen var 59 timmar (intervall: 1 till 8 dagar). Mediantiden till debut efter den första fulla dosen var 61 timmar (intervall: 1 till 8 dagar). CRS gick över hos 100 % av patienterna och medianvärdet för varaktigheten på CRS-händelserna var 2 dagar (intervall: 1 till 14 dagar).

Allvarliga biverkningar på grund av CRS förekom hos 28 % av patienterna som fick epkoritamab. Uppskjutna doser på grund av CRS förekom hos 19 % av patienterna som fick epkoritamab.

Hos de 42 patienter som uppvisade CRS vid den rekommenderade dosen inkluderade de vanligaste (≥ 10 %) tecknen och symtomen på CRS pyrexi (100 %) och hypotoni (14 %). Utöver kortikosteroider användes tocilizumab för att hantera CRS-händelsen hos 12 % av patienterna.

Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom

I studie GCT3013-01 förekom ICANS hos 4,7 % (18/382) av patienterna som behandlades med epkoritamab, 3,1 % uppvisade grad 1 och 1,3 % uppvisade grad 2. En patient (0,3 %) uppvisade en ICANS-händelse av grad 5 (fatal). Mediantiden till första ICANS-debuten från starten av behandlingen med epkoritamab (cykel 1, dag 1) var 18 dagar (intervall: 8 till 141 dagar). ICANS gick över hos 94 % (17/18) av patienterna med stödjande vård. Mediantiden till när ICANS gått över var 2 dagar (intervall: 1 till 9 dagar). Hos de 18 patienterna med ICANS ägde debuten av ICANS rum före CRS hos 11 % av patienterna, samtidigt med CRS hos 44 %, efter debuten av CRS hos 17 % och i frånvaro av CRS hos 28 %.

Allvarliga infektioner

Storcelligt B-cellslymfom
I studie GCT3013-01 förekom allvarliga infektioner av någon grad hos 25 % (41/167) av patienter med storcelligt B-cellslymfom 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.

Follikulärt lymfom
I studien GCT3013-01 förekom allvarliga infektioner av någon grad hos 32 % (68/215) av patienterna med follikulärt lymfom som behandlades med epkoritamab. De vanligaste allvarliga infektionerna inkluderade covid-19 (8,8 %), covid-19-pneumoni (5,6 %), pneumoni (3,7 %), urinvägsinfektion (1,9 %), och p*neumocystis jiroveci*-pneumoni (1,4 %). Mediantiden till debut av första allvarliga infektion från behandlingsstart med epkoritamab (cykel 1, dag 1) var 81 dagar (intervall: 1 till 636 dagar), med en medianduration på 18 dagar (intervall: 4 till 249 dagar). Infektion av grad 5 förekom hos 8 (3,7 %) av patienterna, varav 6 (2,8 %) ansågs ha orsakats av covid-19 eller covid-19-pneumoni.

Neutropeni

I studie GCT3013-01 förekom neutropeni av någon grad hos 28 % (105/382) 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: 2 till 750 dagar) och händelsen varade i median 15 dagar (intervall: 2 till 415 dagar). Av de 105 patienterna som uppvisade neutropeni/minskat antal neutrofila granulocyter fick 61 % G-CSF för att behandla händelserna.

Tumörlyssyndrom

I studie GCT3013-01 förekom TLS förekom hos 1,0 % (4/382) av patienterna. Mediantiden till debut var 18 dagar (intervall: 8 till 33 dagar) och mediandurationen var 3 dagar (intervall: 2 till 4 dagar).

Tumörexacerbationer (Tumour Flare)

I studie GCT3013-01 förekom tumörexacerbationer hos 1,6 % (6/382) av patienterna, alla av dem var av typen grad 2. Mediantiden till debut var 19,5 dagar (intervall: 9 till 34 dagar) och händelsen varade i median 9 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 Överdosering

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: L01FX27

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/µl) hos patienter med detekterbara B-celler vid behandlingsstart. 21 % av patienterna (n=33) med DLBCL och 50 % av patienterna (n=56) med FL 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.

I studie GCT3013-01 förekom, efter subkutan administrering av epkoritamab enligt det rekommenderade doseringsschemat med två upptrappningsdoser till patienter med LBCL, övergående och något förhöjda nivåer av cirkulerande utvalda cytokiner (IFN-γ, TNFα, 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.
I studie GCT3013-01 förblev, efter subkutan administrering av epkoritamab enligt det rekommenderade doseringsschemat med tre upptrappningsdoser till patienter med FL, mediannivåerna av IL-6 som associeras med risk för CRS stadigt låga efter varje dos i cykel 1 och därefter, i synnerhet efter den första fulla dosen, jämfört med patienter vars dos trappades upp i två steg.

Immunogenicitet

Anti-läkemedelsantikroppar (ADA) detekterades ofta. Incidensen av behandlingsrelaterad ADA vid doseringsschemat med två upptrappningsdoser (0,16/0,8/48 mg) i den kombinerade populationen med DLBCL och FL var 3,4 % (3,4 % positiva, 93,9 % negativa och 2,7 % obestämda, N = 261 utvärderbara patienter) och 3,3 % (3,3 % positiva, 95 % negativa och 1,7 % obestämda, N = 60 utvärderbara patienter), i studie GCT3013-01 respektive GCT3013-04.
Incidensen av behandlingsrelaterad ADA vid doseringsschemat med tre upptrappningsdoser (0,16/0,8/3/48 mg) i FL-optimeringskohorten var 7 % (7 % positiva, 91,5 % negativa och 1,4 % obestämda, N = 71 utvärderbara patienter) i studie GCT3013-01. En patient klassificeras som obestämd om patienten är bekräftat ADA-positiv vid baslinjen men det inte finns något bekräftat positivt resultat registrerat i journalen under behandling eller om titrarna under behandling hos bekräftat ADA-positiva patienter registrerats som lika med eller lägre än vid baslinjen.

Inga bevis för att ADAs påverkade farmakokinetik, effekt eller säkerhet observerades, dock är data fortfarande begränsad. Neutraliserande antikroppar utvärderades inte.

Klinisk effekt och säkerhet

Diffust storcelligt B-cellslymfom

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 enligt det rekommenderade doseringsschemat med två upptrappningsdoser 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 8.

Tabell 8 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-skattningskala, n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Sjukdomsstadium[c] 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[d], N = 88	
Dubbelpositivt/trippelpositivt lymfom, n (%)	12 (14)
Tidigare autolog HSCT	26 (19)
Tidigare behandling, n (%)	
Tidigare CAR-T	53 (38)
Primär refraktär sjukdom[a]	82 (59)
Refraktär mot ≥ 2 på varandra följande linjer av tidigare lymfombehandling[b]	104 (75)
Refraktär mot sista linjen av systemisk antineoplastisk behandling[b]	114 (82)
Refraktär mot tidigare anti-CD20-behandling	117 (84)

Egenskaper	(N = 139)
Refraktär mot CAR-T	39 (28)
[a]En patient anses vara primärt refraktär om patienten är refraktär mot första linjens behandling av lymfom. [b]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. [c]Stadieindelning enligt Ann Arbor. [d]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 15,7 månader (intervall 0,3 till 23,5 månader). Exponeringen varade i median 4,1 månader (intervall 0 till 23 månader).

Tabell 9 Effektresultat i studie GCT3013-01 hos patienter med DLBCL[a]

Effektmått IRC-bedömning	Epkoritamab (N = 139)
ORR[b], n (%)	86 (62)
(95 % KI)	(53,3; 70)
CR[b], n (%)	54 (39)
(95 % KI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95 % KI)	(16,3; 30,9)
DOR[b]	
Median (95 % KI), månader	15,5 (9,7; NR)
DOCR[b]	
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 [a]Bedömning av oberoende granskningskommitté (IRC) enligt Lugano-kriterierna (2014) [b]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).

Follikulärt lymfom

Studie GCT3013-01 var en öppen, enarmad multicenterstudie med flera kohorter som utvärderade epkoritamab som monoterapi hos patienter med recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom (FL) efter två eller fler linjer av systemisk behandling. Studien innefattade en dosupptrappningsdel, en expansionsdel och en dosoptimeringsdel med tre upptrappningsdoser. 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 iNHL-kohorten inkluderade patienter med FL. 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 med histologiskt bekräftat FL 1–3A vid den initiala diagnosen utan klinisk eller patologisk evidens för transformation. Alla patienter hade recidiverande eller refraktär sjukdom efter den senast föregående behandlingslinjen och hade tidigare behandlats med minst två

linjer av systemisk antineoplastisk behandling, inklusive minst en behandling med monoklonala anti-CD20-antikroppar och ett alkylerande medel eller lenalidomid. Studien uteslöt patienter med lymfom i centrala nervsystemet (CNS), allogen HSCT eller transplantation av solida organ, pågående aktiva infektionssjukdomar, patienter med känd nedsatt T-cellsimmunitet, kreatininclearance på mindre än 45 ml/min, alaninaminotransferas > 3 gånger övre normalgränsen och kardiell ejektionsfraktion på mindre än 45 %. Effekten utvärderades hos 128 patienter som fått epkoritamab s.c. i 4-veckorscykler, dvs. 28 dagar. Epkoritamab som monoterapi administrerades enligt det rekommenderade doseringsschemat med två upptrappningsdoser på följande sätt:

- Cykel 1: epkoritamab 0,16 mg på dag 1, 0,8 mg på dag 8, 48 mg på dag 15 och 48 mg på 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.

Medianantalet cykler som initierades var 8 och 60 % genomgick 6 cykler.

Demografiska data och baslinjedata visas i tabell 10.

Tabell 10 Demografiska data och baslinjedata hos patienter med FL i studie GCT3013-01

Egenskaper	**(N = 128)**
Ålder	
Median, år (min, max)	65 (39, 84)
< 65 år, n (%)	61 (48)
65 till < 75 år, n (%)	50 (39)
≥ 75 år, n (%)	17 (13)
Män, (%)	79 (62)
Etnicitet, n (%)	
Vit	77 (60)
Asiatisk	7 (6)
Annan	2 (1,6)
Ej rapporterat	42 (33)
ECOG-skattningsskala; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Antal tidigare behandlingslinjer, n (%)	
Median (min, max)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥4	40 (31)
Ann Arbor-stadieindelning; (%)	
Stadium III/IV	109 (85)
FLIPI vid baslinjen, n (%)	
2	31 (24)
3–5	78 (61)
Bulkig sjukdom, n (%)	33 (26)
Tidigare behandling; n (%)	
Autolog stamcellstransplantation	24 (19)
T-cellsbehandling med chimär antigenreceptor (CAR-T)	6 (5)

Egenskaper	(N = 128)
Behandling med rituximab plus lenalidomid	27 (21)
PI3K-hämmare	29 (23)
Sjukdomsprogression inom 24 månader efter första systemiska behandling	67 (52)
Refraktär mot:	
≥ 2 på varandra följande linjer av tidigare lymfombehandling	70 (55)
Sista linjen av systemisk antineoplastisk behandling	88 (69)
Tidigare behandling med monoklonala anti-CD20-antikroppar	101 (79)
Behandling med både monoklonala anti-CD20-antikroppar och alkylerande medel	90 (70)

Effekten fastställdes baserat på total responsfrekvens (ORR) enligt Lugano-kriterierna (2014), utifrån bedömning av den oberoende granskningskommittén (Independent Review Committee, IRC). Medianvärdet för uppföljningstiden var 16,2 månader. Effektresultaten har sammanställts i tabell 11.

Tabell 11 Effektresultat i studie GCT3013-01 hos patienter med FL

Effektmått [a] IRC-bedömning	Epkoritamab (N = 128)
ORR[b], n (%)	106 (83)
(95 % KI)	(75,1; 88,9)
CR[b], n (%)	81 (63)
(95 % KI)	(54,3; 71,6)
PR[b], n (%)	25 (20)
(95 % KI)	(13,1; 27,5)
DOR[b]	
Median (95 % KI), månader	21,4 (13,7; NR)
DOCR[b]	
Median (95 % KI), månader	NR (21,4; NR)
Uppskattning vid 12 månader, % (95 % KI)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, median (intervall), månader	1,4 (1; 3)

KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; DOR = responsduration; DOCR = duration av komplett respons; IRC = oberoende granskningskommitté; ORR = total responsfrekvens; PFS = progressionsfri överlevnad; TTR = tid till respons
[a] Bedömning av oberoende granskningskommitté (IRC) enligt Lugano-kriterierna (2014)
[b] Inkluderade patienter med initial progressiv sjukdom (PD) enligt Lugano eller obestämd respons (IR) enligt LYRIC som senare uppnådde PR/CR

Mediantiden till CR var 1,5 månader (intervall 1,2 till 11,1 månader).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för epkoritamab för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandling av mogna B-cellsmaligniteter, som definieras i gällande Paediatric Investigation Plan (PIP), för godkänd indikation (information om pediatrisk 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.

Hos patienter med LBCL i studie GCT3013-01, baserat på individuellt uppskattade exponeringar med populationsfarmakokinetisk modellering och enligt det rekommenderade doseringsschemat med två subkutana upptrappningsdoser av epkoritamab 48 mg, är det geometriska medelvärdet (% CV) för C_{max} för epkoritamab 10,8 mikrogram/ml (41,7 %) och AUC0-7d 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 AUC0-14d 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 AUC0-28d 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.

Exponeringsparametrarna för epkoritamab hos patienter med FL överensstämde med de exponeringsparametrar som sågs hos patienter med LBCL. Exponeringen för epkoritamab är likartad för FL-patienter som följde doseringsschemat med tre upptrappningsdoser och doseringsschemat med två upptrappningsdoser, med undantag för övergående lägre dalkoncentrationer, som förväntat, på dag 15 i cykel 1 efter den andra intermediära dosen (3 mg) i doseringsschemat med tre upptrappningsdoser jämfört med den första fulla 48 mg-dosen i doseringsschemat med två upptrappningsdoser.

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 nedsattnjurfunktion (CLcr ≥ 30 ml/min till CLcr < 90 ml/min) och milt nedsatt leverfunktion (total bilirubin≤ 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 (CLcr < 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 172 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.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för epkoritamab hos pediatriska 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 honors 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 (AUC0-7d) 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 eller 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 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/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 ljusblått flip-off-lock av plast, som innehåller 4 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. 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 0,16 mg förberedande dos – **2 spädningar krävs**

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

1)	Förbered injektionsflaskan med epkoritamab a) Ta ut en injektionsflaska med epkoritamab 4 mg/0,8 ml med **ljusblått** lock ur kylskåpet. b) Låt injektionsflaskan anta rumstemperatur i högst 1 timme. c) Snurra injektionsflaskan med epkoritamab försiktigt. Du ska **INTE** använda vortex eller skaka injektionsflaskan kraftigt.
2)	Utför första spädningen a) Märk en tom injektionsflaska av lämplig storlek som **”spädning A”**. b) Överför **0,8 ml epkoritamab** 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 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. Förvaringsanvisningar för utspätt epkoritamab finns i avsnitt 6.3.
6)	Kassera injektionsflaskan och eventuellt oanvänt epkoritamab enligt gällande anvisningar.

Beredningsanvisningar 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 epkoritamab a) Ta ut en injektionsflaska med epkoritamab 4 mg/0,8 ml med **ljusblått** lock ur kylskåpet. b) Låt injektionsflaskan anta rumstemperatur i högst 1 timme. c) Snurra injektionsflaskan med epkoritamab 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 epkoritamab** till injektionsflaskan märkt som **spädning A**. c) Överför **4,2 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning** till **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 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. Förvaringsanvisningar för utspätt epkoritamab finns i avsnitt 6.3.
5)	Kassera injektionsflaskan och eventuellt oanvänt epkoritamab enligt gällande anvisningar.

<u>Beredningsanvisningar för 3 mg andra intermediär dos – **ingen spädning krävs**</u>
Epkoritamabdosen på 3 mg krävs endast för FL-patienter (se avsnitt 4.2).

1) Förbered injektionsflaskan med epkoritamab a) Ta ut en injektionsflaska med epkoritamab 4 mg/0,8 ml med **ljusblått** lock ur kylskåpet. b) Låt injektionsflaskan anta rumstemperatur i högst 1 timme. c) Snurra injektionsflaskan med epkoritamab försiktigt. **Du ska INTE** använda vortex eller skaka injektionsflaskan kraftigt.
2) Dra ut dos Dra ut **0,6 ml epkoritamab** i en spruta.
3) Märk sprutan Märk sprutan med produktnamn, dosstyrka (3 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/1/23/1759/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 september 2023
Datum för den senaste förnyelsen: 17 juli 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

▼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 och 0,42 mg polysorbat 80. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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.

Tepkinly som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom (FL), vilka tidigare har fått minst två linjer av systemisk behandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

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 nedanstående upptrappningsschema i tabell 1 för patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom och tabell 2 för patienter med follikulärt lymfom.

Tabell 1 Tepkinly doseringsschema med två upptrappningsdoser för patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom

Doseringsschema	Behandlingscykel	Dagar	Dos av epkoritamab (mg)[a]
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
[a]0,16 mg är en förberedande dos, 0,8 mg är en intermediär dos och 48 mg är en full dos.			

Tabell 2 Tepkinly doseringsschema med tre upptrappningsdoser för patienter med follikulärt lymfom

Doseringsschema	Behandlingscykel	Dagar	Dos av epkoritamab (mg)[a]
Varje vecka	Cykel 1	1	0,16 mg (upptrappningsdos 1)
		8	0,8 mg (upptrappningsdos 2)
		15	3 mg (upptrappningsdos 3)
		22	48 mg (första fulla dosen)
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
[a]0,16 mg är en förberedande dos, 0,8 mg är en intermediär dos, 3 mg är en andra 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 cytokinfrisättningssyndrom (CRS) visas i tabell 3.

Tabell 3 Premedicinering för epkoritamab

Cykel	Patient som kräver premedicinering	Premedicinering	Administrering
Cykel 1	Alla patienter	Dexametason[b] (15 mg oralt eller intravenöst) eller prednisolon (100 mg oralt eller intravenöst) eller motsvarande	• 30–120 minuter före varje veckovis administrering av epkoritamab • Och i tre på varandra följande dagar efter varje veckovis administrering av epkoritamab i cykel 1

		• Difenhydramin (50 mg oralt eller intravenöst) eller motsvarande • Paracetamol (650 till 1 000 mg oralt)	• 30–120 minuter före varje veckovis administrering av epkoritamab
Cykel 2 och därefter	Patienter som uppvisade CRS av grad 2 eller 3[a] vid tidigare dos	Dexametason[b] (15 mg oralt eller intravenöst) eller prednisolon (100 mg oralt eller intravenöst) eller motsvarande	• 30–120 minuter före nästa administrering av epkoritamab efter en CRS-händelse av grad 2 eller 3[a] • Och i tre på varandra följande dagar efter nästa administrering av epkoritamab tills epkoritamab kan ges utan efterföljande CRS oavsett grad
[a]Behandlingen med epkoritamab ska stoppas permanent efter en CRS-händelse av grad 4. [b]Dexametason är den kortikosteroid som föredras för profylax av CRS baserat på optimeringsstudien GCT3013-01.			

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

Tepkinly ska administreras till adekvat uppvätskade patienter.

Det rekommenderas starkt att alla patienter följer nedanstående riktlinjer för vätskeintag under cykel 1 såvida det inte är medicinskt kontraindicerat:

- Intag av 2–3 liter vätska under 24 timmar före varje administrering av epkoritamab
- Inte ta några blodtryckssänkande läkemedel under 24 timmar före varje administrering av epkoritamab
- Administrera 500 ml isotonisk intravenös (iv) vätska på samma dag som epkoritamab ges; före dosering OCH
- Intag av 2–3 liter vätska under 24 timmar efter varje administrering av epkoritamab.

För patienter med ökad risk för kliniskt tumörlyssyndrom (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) och hanteras enligt aktuella riktlinjer efter administrering av epkoritamab. 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).

Patienter med DLBCL ska vara inlagda 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.

<u>Dosändringar och behandling av biverkningar</u>

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 4. Patienter som uppvisar CRS ska övervakas oftare under nästa planerade administrering av epkoritamab.

Tabell 4 CRS-grader och behandlingsvägledning

Grad[a]	Rekommenderad behandling	Dosändring av epkoritamab
Grad 1 • Feber (temperatur ≥ 38 °C)	Ge stödjande vård såsom antipyretika och intravenös vätsketillförsel Dexametason[b] kan sättas in Vid hög ålder, hög tumörbörda, cirkulerande tumörceller, feber som inte svarar på antipyretika • Överväg anti-cytokinbehandling med tocilizumab[d] För CRS med samtidigt ICANS, se **tabell 5**	Pausa epkoritamab tills CRS-händelsen har gått över
Grad 2 • Feber (temperatur ≥ 38 °C) och • Hypotoni som inte kräver vasopressorer och/eller • Hypoxi som kräver lågflödessyre[e] genom näsgrimma eller ”blow-by”	Ge stödjande vård såsom antipyretika och intravenös vätsketillförsel Dexametason[b] ska övervägas Anti-cytokinbehandling, tocilizumab[d] rekommenderas Om CRS är motståndskraftigt mot dexametason och tocilizumab: • Alternativa immunsuppressiva läkemedel[g] och metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenöst ska administreras fram till klinisk förbättring För CRS med samtidigt ICANS, se **tabell 5**	Pausa epkoritamab tills CRS-händelsen har gått över

Grad 3 • Feber (temperatur ≥ 38 °C) och • Hypotoni som kräver en vasopressor med eller utan vasopressin och/eller • Hypoxi som kräver högflödessyre[f] genom näsgrimma, syrgasmask, reservoarmask eller Venturi-mask	Ge stödjande vård såsom antipyretika och intravenös vätsketillförsel Dexametason[c] ska administreras Anti-cytokinbehandling, tocilizumab[d], rekommenderas Om CRS är motståndskraftigt mot dexametason och tocilizumab: • Alternativa immunsuppressiva läkemedel[g] och metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenöst ska administreras fram till klinisk förbättring För CRS med samtidigt ICANS, se **tabell 5**	Pausa epkoritamab tills CRS-händelsen har gått över I händelse av en grad 3 CRS som varar längre än 72 timmar, ska behandling med epkoritamab avslutas. 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.
Grad 4 • Feber (temperatur ≥ 38 °C) och • Hypotoni som kräver ≥ 2 vasopressorer (exklusive vasopressin) och/eller • Hypoxi som kräver övertrycksventilation (t.ex. CPAP, BiPAP, intubering och mekanisk ventilation)	Ge stödjande vård såsom antipyretika och intravenös vätsketillförsel Dexametason[c] ska administreras Anti-cytokinbehandling, tocilizumab[d] rekommenderas Om CRS är motståndskraftigt mot dexametason och tocilizumab: • Alternativa immunsuppressiva läkemedel[g] och metylprednisolon 1 000 mg/dag intravenöst ska administreras fram till klinisk förbättring För CRS med samtidigt ICANS, se **tabell 5**	Avsluta epkoritamab permanent

[a]CRS-grad enligt konsensuskriterier från ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) [b]Dexametason 10–20 mg per dag (eller motsvarande) ska administreras [c]Dexametason 10–20 mg intravenöst var 6:e timme ska administreras [d]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 [e]Lågflödessyre definieras som syrgas som levereras med < 6 liter/minut [f]Högflödessyre definieras som syrgas som levereras med ≥ 6 liter/minut [g]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 5.

Tabell 5 ICANS-grader och behandlingsvägledning

Grad[a]	**Rekommenderad behandling**	**Dosändring av epkoritamab**
Grad 1[b] ICE-poäng[c] 7–9[b] eller sänkt medvetande[b]: vaknar spontant	Behandling med dexametason[d] Överväg icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) tills ICANS har gått över Inget samtidigt CRS: • Anti-cytokinbehandling rekommenderas inte För ICANS med samtidigt CRS: • Behandling med dexametason[d] • Välj andra immunsuppressiva alternativ[e] än tocilizumab, om möjligt	Pausa epkoritamab tills händelsen har gått över
Grad 2[b] ICE-poäng[c] 3–6 eller, sänkt medvetande[b]: vaknar av röst	Behandling med dexametason[f] Överväg icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) tills ICANS har gått över Inget samtidigt CRS: • Anti-cytokinbehandling rekommenderas inte För ICANS med samtidigt CRS: • Behandling med dexametason[d] • Välj andra immunsuppressiva alternativ[e] än tocilizumab, om möjligt	Pausa epkoritamab tills händelsen har gått över

Grad 3[b] ICE-poäng[c] 0–2 eller sänkt medvetande[b]: vaknar endast vid taktil stimulering, eller anfall[b], antingen: • ett kliniskt anfall, fokalt eller generaliserat som snabbt går över eller • icke-krampanfall på elektroencefalogram (EEG) som går över med intervention, eller förhöjt intrakraniellt tryck: fokalt/lokalt ödem[b] på neuroavbildning[c]	Behandling med dexametason[g] • Vid utebliven respons, initiera metylprednisolon 1 000 mg/dag Överväg icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) tills ICANS har gått över Inget samtidigt CRS: • Anti-cytokinbehandling rekommenderas inte För ICANS med samtidigt CRS: • Behandling med dexametason ○ Vid utebliven respons, initiera metylprednisolon 1 000 mg/dag • Välj andra immunsuppressiva alternativ[e] än tocilizumab, om möjligt	Avsluta epkoritamab permanent
Grad 4[b] ICE-poäng[c, b] 0 eller sänkt medvetande[b] antingen: • patienten går inte att väcka eller kräver kraftig eller upprepad taktil stimulering för att väckas, eller • stupor eller koma, eller anfall[b], antingen: • livshotande långvarigt anfall (> 5 minuter), eller • upprepade kliniska eller elektriska anfall utan återgång till baslinjen däremellan, eller motoriska fynd[b]: • djup fokal motorisk svaghet såsom hemipares eller parapares, eller förhöjt intrakraniellt tryck/cerebralt ödem[b], med tecken/symtom såsom: • diffust cerebralt ödem på neuroavbildning, eller • decerebral eller dekortikal kroppsställning,	Behandling med dexametason[g] • Vid utebliven respons, initiera metylprednisolon 1 000 mg/dag Överväg icke-sederande läkemedel mot anfall (t.ex. levetiracetam) tills ICANS har gått över Inget samtidigt CRS: • Anti-cytokinbehandling rekommenderas inte För ICANS med samtidigt CRS: • Behandling med dexametason ○ Vid utebliven respons, initiera metylprednisolon 1 000 mg/dag • Välj andra immunsuppressiva alternativ[e] än tocilizumab, om möjligt	Avbryt epkoritamab permanent

eller • förlamning av kranialnerv VI, eller • papillödem, eller • Cushings triad		
[a]ICANS-grad enligt konsensusgradering för ICANS från ASTCT [b]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 [c]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. [d]Dexametason 10 mg ska administreras intravenöst var 12:e timme [e]Riegler L et al. (2019) [f]Dexametason 10–20 mg intravenöst var 12:e timme [g]Dexametason 10–20 mg intravenöst var 6:e timme		

Tabell 6 Rekommenderade dosändringar för andra biverkningar

Biverkning[1]	**Allvarlighetsgrad[1]**	**Åtgärd**
Infektioner (se avsnitt 4.4)	Grad 1-4	• Pausa behandling med epkoritamab hos patienter med pågående infektion, till infektionen har gått över. • För Grad 4, överväg att avsluta epkoritamab permanent.
Neutropeni eller febril neutropeni (se avsnitt 4.8)	Absolut antal neutrofila granulocyter mindre än 0,5 x 10^9/liter	• Pausa behandling med epkoritamab till absolut neutrofilantal är 0,5 x 10^9/liter eller högre
Trombocytopeni (se avsnitt 4.8)	Trombocyttal mindre än 50 x 10^9/liter	• Pausa behandling med epkoritamab till trombocyttal är 50 x 10^9/liter eller högre
Andra biverkningar (se avsnitt 4.8)	Grad 3 eller högre	• Pausa behandling med epkoritamab till toxicitet har återgått till grad 1 eller återgått till baslinje.
[1]Baserat på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 5.0.		

<u>Missad eller försenad dos</u>

Diffust storcelligt B-cellslymfom
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).

Follikulärt lymfom
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 8 dagar mellan den intermediära dosen (0,8 mg) och den andra intermediära dosen (3 mg), eller
- Om det är mer än 14 dagar mellan den andra intermediära dosen (3 mg) och den första fulla dosen (48 mg), eller
- Om det är mer än 6 veckor mellan två 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 ≥ 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 tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

CRS, som kan vara livshotande eller leda till dödsfall, förekom hos patienter som fick epkoritamab. De vanligaste tecknen och symtomen på CRS innefattar pyrexi, 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.

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 4). 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).

Patienter med DLBCL 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.

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. 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, tabell 5). 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).

Patienter med DLBCL 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.

Allvarliga infektioner

Behandling med epkoritamab kan leda till en ökad risk för infektioner. Allvarliga eller fatala 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.

Tumörlyssyndrom (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 överensstämmande 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 och patienter med CD20-negativ FL som behandlas med epkoritamab, och det är möjligt att patienter med CD20-negativ DLBCL och patienter med CD20-negativ FL kan ha mindre nytta jämfört med patienter med CD20-positiv DLBCL respektive patienter med CD20-positiv FL. De potentiella riskerna och fördelarna med behandling av patienter med CD20-negativ DLBCL och FL med epkoritamab 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 vaccin ska inte ges under behandling med epkoritamab. Inga studier har utförts med patienter som fått levande vaccin.

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.

Detta läkemedel innehåller 0,42 mg polysorbat 80 per injektionsflaska motsvarande 0,4 mg/ml. Polysorbat 80 kan orsaka allergiska reaktioner.

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 immunsvar, 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 bröstmjölk eller dess effekt på mjölkproduktion. Eftersom det är känt att IgG-antikroppar finns i mjölk kan neonatal exponering för epkoritamab förekomma via bröstmjölk. 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 den icke-randomiserade, enarmade studien GCT3013-01 med 382 patienter med relapserat eller refraktärt storcelligt B-cellslymfom (N=167), follikulärt lymfom (N=129) och follikulärt lymfom (doseringsschema med tre upptrappningsdoser, N=86) 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 4,9 månader (intervall < 1 till 30 månader).

De vanligaste biverkningarna (≥ 20 %) var CRS, reaktioner vid injektionsstället, trötthet, virala infektioner, neutropeni, muskuloskeletal smärta, pyrexi och lös avföring.

Allvarliga biverkningar förekom hos 50 % av patienterna. Den vanligaste allvarliga biverkningen (≥ 10 %) var cytokinfrisättningssyndrom (34 %). 14 patienter (3,7 %) drabbades av en fatal biverkning (pneumoni hos 9 (2,4 %) patienter, virala infektioner hos 4 (1,0 %) patienter, och ICANS hos 1 (0,3 %) patient).

Biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts förekom hos 6,8 % av patienterna. Avbruten behandling med epkoritamab på grund av pneumoni förekom hos 14 (3,7 %) patienter, virala infektioner hos 8 (2,1 %) patienter, trötthet hos 2 (0,5 %) patienter och CRS, ICANS eller lös avföring förekom hos 1 (0,3 %) patient vardera.

Uppskjutna doser på grund av biverkningar förekom hos 42 % av patienterna. Biverkningar som ledde till uppskjutna doser (≥ 3 %) var virala infektioner (17 %), CRS (11 %), neutropeni (5,2 %), pneumoni (4,7 %), övre luftvägsinfektion (4,2 %) och pyrexi (3,7 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar för epkoritamab från kliniska studier (tabell 7) anges efter MedDRA-organsystem och baseras på följande konvention: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000) och mycket sällsynta (<1/10 000).
Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 7 Biverkningar som rapporterats hos patienter med relapserat eller refraktärt LBCL eller FL som behandlades med epkoritamab i studie GCT3013-01

Klassificering av organsystem/föredragen term eller biverkning	Alla grader	Grad 3–4
Infektioner och infestationer		
Virala infektioner[a]	Mycket vanliga	Vanliga
Pneumoni[b]	Mycket vanliga	Vanliga
Övre luftvägsinfektion[c]	Mycket vanliga	Vanliga
Svampinfektion[d]	Vanliga	
Sepsis[e]	Vanliga	Vanliga
Cellulit	Vanliga	Vanliga
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)		
Tumörexacerbationer (tumour flare)	Vanliga	
Blodet och lymfsystemet		
Neutropeni[f]	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Anemi[g]	Mycket vanliga	Vanliga
Trombocytopeni[h]	Mycket vanliga	Vanliga
Lymfopeni[i]	Mycket vanliga	Vanliga
Febril neutropeni	Vanliga	Vanliga
Immunsystemet		
Cytokinfrisättningssyndrom[f]	Mycket vanliga	Vanliga
Metabolism och nutrition		
Minskad aptit	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Hypokalemi	Vanliga	Vanliga
Hypofosfatemi	Vanliga	Vanliga
Hypomagnesemi	Vanliga	Mindre vanliga

Tumörlyssyndrom[k]	Vanliga	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet		
Huvudvärk	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom[j]	Vanliga	
Hjärtat		
Hjärtrytmrubbningar[l]	Vanliga	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		
Pleural effusion	Vanliga	Vanliga
Magtarmkanalen		
Lös avföring	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Buksmärta[m]	Mycket vanliga	Vanliga
Illamående	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Kräkningar	Vanliga	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad		
Hudutslag[n]	Mycket vanliga	
Pruritus	Vanliga	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Muskuloskeletal smärta[o]	Mycket vanliga	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Reaktioner vid injektionsstället[p]	Mycket vanliga	
Trötthet[q]	Mycket vanliga	Vanliga
Pyrexi[r]	Mycket vanliga	Vanliga
Ödem[s]	Mycket vanliga	Vanliga
Undersökningar och provtagningar		
Förhöjt alaninaminotransferas	Vanliga	Vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas	Vanliga	Vanliga
Ökning av blodkreatinin	Vanliga	
Minskat natrium i blodet[t]	Vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt alkaliskt fosfatas	Vanliga	

Biverkningarna graderades med NCI CTCAE version 5.0

[a]Virala infektioner inkluderar, COVID-19, cytomegaloviruskorioretinit, cytomegaloviruskolit, cytomegalovirusinfektion, reaktivering av cytomegalovirusinfektion, gastroenteritvirus, herpes simplex, reaktivering av herpes simplex, herpesvirusinfektion, herpes zoster, oral herpes, post-akut COVID-19-syndrom och virusinfektion med varicella zoster

[b]Pneumoni inkluderar covid-19-pneumoni och pneumoni

[c]Övre luftvägsinfektion inkluderar strupkatarr, svalginflammation, respiratorisk syncytialvirusinfektion, rinit, rhinovirusinfektion och övre luftvägsinfektion

[d]Svampinfektion inkluderar candidainfektion, esofageal candidos, oral candidos och orofaryngeal candidos

[e]Sepsis inkluderar bakteriemi, sepsis och septisk chock

[f]Neutropeni inkluderar neutropeni och minskat antal neutrofila granulocyter

[g]Anemi inkluderar anemi och minskat serumferritin

[h]Trombocytopeni inkluderar minskat trombocytantal och trombocytopeni

[i]Lymfopeni inkluderar minskat lymfocytantal och lymfopeni

[j]Händelserna graderades genom konsensuskriterier från American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)

[k]Kliniskt tumörlyssyndrom graderades baserat på Cairo-Bishop

[l]Hjärtarytmier inkluderar bradykardi, sinusbradykardi, sinustakykardi, supraventrikulär takykardi och takykardi

[m]Buksmärta inkluderar obehag från buken, buksmärta, nedre buksmärta, övre buksmärta och ömhet i buken

[n]Hudutslag inkluderar hudutslag, erytematöst hudutslag, makulöst hudutslag, makulopapulärt hudutslag, papulärt hudutslag, pruritiskt hudutslag, utslag med varblåsor och vesikulärt hudutslag

[o]Muskuloskeletal smärta inkluderar ryggsmärta, skelettsmärta, flanksmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta, icke-kardiell bröstsmärta, smärta, smärta i extremiteter och ryggsmärta
[p]Reaktioner vid injektionsstället inkluderar blåmärken vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, hypertrofi vid injektionsstället, inflammation vid injektionsstället, expansivitet på injektionsstället, knuta vid injektionsstället, ödem vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, pruritus vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället och urtikaria vid injektionsstället.
[q]Trötthet inkluderar asteni, trötthet och letargi
[r]Pyrexi inkluderar förhöjd kroppstemperatur och pyrexi
[s]Ödem inkluderar ansiktsödem, generaliserat ödem, ödem, perifert ödem, perifer svullnad, svullnad och ansiktssvullnad
[t]Minskat natrium i blodet inkluderar minskat natrium i blodet och hyponatremi

Beskrivning av utvalda biverkningar

Cytokinfrisättningssyndrom

Doseringsschema med två upptrappningsdoser (storcelligt B-cellslymfom och follikulärt lymfom)
I studie GCT3013-01 förekom CRS av någon grad hos 58 % (171/296) av patienterna med storcelligt B-cellslymfom och follikulärt lymfom som behandlades med epkoritamab med doseringsschemat med två upptrappningsdoser. Incidensen av grad 1 var 35 %, grad 2 var 21 % och grad 3 förekom hos 2,4 % av patienterna. Återkommande CRS förekom hos 21 % av patienterna. CRS av någon grad förekom hos 9,8 % av patienterna efter den förberedande dosen (cykel 1, dag 1), 13 % efter den intermediära dosen (cykel 1, dag 8), 51 % efter den första fulla dosen (cykel 1, dag 15), 6,5 % efter den andra fulla dosen (cykel 1, dag 22) och 3,7 % 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 12 dagar). Mediantiden till debuten efter den första fulla dosen var 19,3 timmar (intervall: < 0,1 till 7 dagar). CRS gick över hos 99 % av patienterna och medianvärdet för varaktigheten av CRS-händelserna var 2 dagar (intervall 1 till 54 dagar).

Hos de 171 patienter som uppvisade CRS inkluderade de vanligaste tecknen och symtomen på CRS pyrexi (99 %), hypotoni (32 %) och hypoxi (16 %). Andra tecken och symtom på CRS som förekom hos ≥ 3% patienter inkluderade frossa (11 %), takykardi (inklusive sinustakykardi (11 %), huvudvärk (8,2 %), illamående (4,7 %) och kräkningar (4,1 %). Övergående förhöjda leverenzymer (ALAT eller ASAT > 3xULN) förekom samtidigt med CRS hos 4,1 % av patienterna med CRS. Se avsnitt 4.2 och 4.4 för vägledning om övervakning och behandling.

Doseringsschema med tre upptrappningsdoser vid follikulärt lymfom
I studie GCT3013-01 förekom CRS av någon grad hos 49 % (42/86) av patienterna som behandlades med epkoritamab enligt det rekommenderade doseringsschemat med tre upptrappningsdoser. Incidensen av grad 1 var 40 % och av grad 2 var 9 %. Inga CRS-händelser av grad ≥ 3 rapporterades. Återkommande CRS förekom hos 23 % av patienterna. Flertalet CRS-händelser inträffade under cykel 1, då 48 % av patienterna erfor en sådan händelse. I cykel 1 förekom CRS hos 12 % av patienterna efter den förberedande dosen (cykel 1, dag 1), 5,9 % av patienterna efter den intermediära dosen (cykel 1, dag 8), 15 % av patienterna efter den andra intermediära dosen (cykel 1, dag 15) och 37 % av patienterna efter den första fulla dosen (cykel 1, dag 22). Mediantiden till debuten av CRS efter den senast administrerade epkoritamabdosen var 59 timmar (intervall: 1 till 8 dagar). Mediantiden till debuten efter den första fulla dosen var 61 timmar (intervall: 1 till 8 dagar). CRS gick över hos 100 % av patienterna och medianvärdet för varaktigheten av CRS-händelserna var 2 dagar (intervall: 1 till 14 dagar).

Allvarliga biverkningar på grund av CRS förekom hos 28 % av patienterna som fick epkoritamab. Uppskjutna doser på grund av CRS förekom hos 19 % av patienterna som fick epkoritamab.

Hos de 42 patienter som uppvisade CRS vid den rekommenderade dosen inkluderade de vanligaste (≥ 10 %) tecknen och symtomen på CRS pyrexi (100 %) och hypotoni (14 %). Utöver kortikosteroider användes tocilizumab för att hantera CRS-händelsen hos 12 % av patienterna.

Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom

I studie GCT3013-01 förekom ICANS hos 4,7 % (18/382) av patienterna som behandlades med epkoritamab, 3,1 % uppvisade grad 1 och 1,3 % uppvisade grad 2. En patient (0,3 %) uppvisade en ICANS-händelse av grad 5 (fatal). Mediantiden till första ICANS-debuten från starten av behandlingen med epkoritamab (cykel 1, dag 1) var 18 dagar (intervall 8 till 141 dagar). ICANS gick över hos 94 % (17/18) av patienterna med stödjande vård. Mediantiden till när ICANS gått över var 2 dagar (intervall: 1 till 9 dagar). Hos de 18 patienterna med ICANS ägde debuten av ICANS rum före CRS hos 11 % av patienterna, samtidigt med CRS hos 44 %, efter debuten av CRS hos 17 % och i frånvaro av CRS hos 28 %.

Allvarliga infektioner

Storcelligt B-cellslymfom
I studie GCT3013-01 förekom allvarliga infektioner av någon grad hos 25 % (41/167) av patienter med storcelligt B-cellslymfom 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.

Follikulärt lymfom
I studien GCT3013-01 förekom allvarliga infektioner av någon grad hos 32 % (68/215) av patienterna med follikulärt lymfom som behandlades med epkoritamab. De vanligaste allvarliga infektionerna inkluderade covid-19 (8,8 %), covid-19-pneumoni (5,6 %), pneumoni (3,7 %), urinvägsinfektion (1,9 %), och p*neumocystis jiroveci*-pneumoni (1,4 %). Mediantiden till debut av första allvarliga infektion från behandlingsstart med epjkoritamab (cykel 1, dag 1) var 81 dagar (intervall: 1 till 636 dagar), med en medianduration på 18 dagar (intervall: 4 till 249 dagar). Infektion av grad 5 förekom hos 8 (3,7 %) av patienterna, varav 6 (2,8 %) ansågs ha orsakats av covid-19 eller covid-19-pneumoni.

Neutropeni

I studie GCT3013-01 förekom neutropeni av någon grad hos 28 % (105/382) 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: 2 till 750 dagar) och händelsen varade i median 15 dagar (intervall: 2 till 415 dagar). Av de 105 patienterna som uppvisade neutropeni/minskat antal neutrofila granulocyter fick 61 % G-CSF för att behandla händelserna.

Tumörlyssyndrom
I studie GCT3013-01 förekom TLS hos 1,0 % (4/382) av patienterna. Mediantiden till debut var 18 dagar (intervall: 8 till 33 dagar) och mediandurationen var 3 dagar (intervall: 2 till 4 dagar).

Tumörexacerbationer (Tumour Flare)
I studie GCT3013-01 förekom tumörexacerbationer hos 1,6 % (6/382) av patienterna, alla av dem var av typen grad 2. Mediantiden till debut var 19,5 dagar (intervall: 9 till 34 dagar) och händelsen varade i median 9 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 Överdosering

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: L01FX27

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/µl) hos patienter med detekterbara B-celler vid behandlingsstart. 21 % av patienterna (n=33) med DLBCL och 50 % av patienterna (n=56) med FL 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.

I studie GCT3013-01 förekom, efter subkutan administrering av epkoritamab enligt det rekommenderade doseringsschemat med två upptrappningsdoser till patienter med LBCL, övergående och något förhöjda nivåer av cirkulerande utvalda cytokiner (IFN-γ, TNFα, 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.
I studie GCT3013-01 förblev, efter subkutan administrering av epkoritamab enligt det rekommenderade doseringsschemat med tre upptrappningsdoser till patienter med FL, mediannivåerna av IL-6 som associeras med risk för CRS stadigt låga efter varje dos i cykel 1 och därefter, i synnerhet efter den första fulla dosen, jämfört med patienter vars dos trappades upp i två steg.

Immunogenicitet

Anti-läkemedelsantikroppar (ADA) detekterades ofta. Incidensen av behandlingsrelaterad ADA vid doseringsschemat med två upptrappningsdoser (0,16/0,8/48 mg) i den kombinerade populationen med DLBCL och FL var 3,4 % (3,4 % positiva, 93,9 % negativa och 2,7 % obestämda, N = 261 utvärderbara patienter) och 3,3 % (3,3 % positiva, 95 % negativa och 1,7 % obestämda, N = 60 utvärderbara patienter), i studie GCT3013-01 respektive GCT3013-04.
Incidensen av behandlingsrelaterad ADA vid doseringsschemat med tre upptrappningsdoser (0,16/0,8/3/48 mg) i FL-optimeringskohorten var 7 % (7 % positiva, 91,5 % negativa och 1,4 % obestämda, N = 71 utvärderbara patienter) i studie GCT3013-01. En patient klassificeras som obestämd om patienten är bekräftat ADA-positiv vid baslinjen men det inte finns något bekräftat

positivt resultat registrerat i journalen under behandling eller om titrarna under behandling hos bekräftat ADA-positiva patienter registrerats som lika med eller lägre än vid baslinjen.

Inga bevis för att ADAs påverkade farmakokinetik, effekt eller säkerhet observerades, dock är data fortfarande begränsad. Neutraliserande antikroppar utvärderades inte.

Klinisk effekt och säkerhet

Diffust storcelligt B-cellslymfom
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 $< 5 \times 10^9$/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 enligt det rekommenderade doseringsschemat med två upptrappningsdoser 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 8.

Tabell 8 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)

Egenskaper	(N = 139)
Annan	5 (4)
Ej rapporterat	23 (17)
ECOG-skattningskala, n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Sjukdomsstadium[c] 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	40 (29)
FISH-analys av centralt labb[d], N = 88	
Dubbelpositivt/trippelpositivt lymfom, n (%)	12 (14)
Tidigare autolog HSCT	26 (19)
Tidigare behandling, n (%)	
Tidigare CAR-T	53 (38)
Primär refraktär sjukdom[a]	82 (59)
Refraktär mot ≥ 2 på varandra följande linjer av tidigare lymfombehandling[b]	104 (75)
Refraktär mot sista linjen av systemisk antineoplastisk behandling[b]	114 (82)
Refraktär mot tidigare anti-CD20-behandling	117 (84)
Refraktär mot CAR-T	39 (28)

[a]En patient anses vara primärt refraktär om patienten är refraktär mot första linjens behandling av lymfom.
[b]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.
[c]Stadieindelning enligt Ann Arbor.
[d]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 15,7 månader (intervall 0,3 till 23,5 månader). Exponeringen varade i median 4,1 månader (intervall 0 till 23 månader).

Tabell 9 Effektresultat i studie GCT3013-01 hos patienter med DLBCL[a]

Effektmått IRC-bedömning	Epkoritamab (N = 139)
ORR[b], n (%)	86 (62)
(95 % KI)	(53,3; 70)
CR[b], n (%)	54 (39)
(95 % KI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95 % KI)	(16,3; 30,9)

Effektmått IRC-bedömning	Epkoritamab (N = 139)
DOR[b]	
Median (95 % KI), månader	15,5 (9,7, NR)
DOCR[b]	
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 [a]Bedömning av oberoende granskningskommitté (IRC) enligt Lugano-kriterierna (2014). [b]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).

Follikulärt lymfom

Studie GCT3013-01 var en öppen, enarmad multicenterstudie med flera kohorter som utvärderade epkoritamab som monoterapi hos patienter med recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom (FL) efter två eller fler linjer av systemisk behandling. Studien innefattade en dosupptrappningsdel, en expansionsdel och en dosoptimeringsdel med tre upptrappningsdoser. 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 iNHL-kohorten inkluderade patienter med FL. 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 med histologiskt bekräftat FL 1–3A vid den initiala diagnosen utan klinisk eller patologisk evidens för transformation. Alla patienter hade recidiverande eller refraktär sjukdom efter den senast föregående behandlingslinjen och hade tidigare behandlats med minst två linjer av systemisk antineoplastisk behandling, inklusive minst en behandling med monoklonala anti-CD20-antikroppar och ett alkylerande medel eller lenalidomid. Studien uteslöt patienter med lymfom i centrala nervsystemet (CNS), allogen HSCT eller transplantation av solida organ, pågående aktiva infektionssjukdomar, patienter med känd nedsatt T-cellsimmunitet, kreatininclearance på mindre än 45 ml/min, alaninaminotransferas > 3 gånger övre normalgränsen och kardiell ejektionsfraktion på mindre än 45 %. Effekten utvärderades hos 128 patienter som fått epkoritamab s.c. i 4-veckorscykler, dvs. 28 dagar. Epkoritamab som monoterapi administrerades enligt det rekommenderade doseringsschemat med två upptrappningsdoser på följande sätt:

- Cykel 1: epkoritamab 0,16 mg på dag 1, 0,8 mg på dag 8, 48 mg på dag 15 och 48 mg på 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.

Medianantalet cykler som initierades var 8 och 60 % genomgick 6 cykler.

Demografiska data och baslinjedata visas i tabell 10.

Tabell 10 Demografiska data och baslinjedata hos patienter med FL i studie GCT3013-01

Egenskaper	(N = 128)
Ålder	
Median, år (min, max)	65 (39, 84)
< 65 år, n (%)	61 (48)

Egenskaper	(N = 128)
65 till < 75 år, n (%)	50 (39)
≥ 75 år, n (%)	17 (13)
Män, (%)	79 (62)
Etnicitet, n (%)	
Vit	77 (60)
Asiatisk	7 (6)
Annan	2 (1,6)
Ej rapporterat	42 (33)
ECOG-skattningsskala; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Antal tidigare behandlingslinjer, n (%)	
Median (min, max)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥4	40 (31)
Ann Arbor-stadieindelning; (%)	
Stadium III/IV	109 (85)
FLIPI vid baslinjen, n (%)	
2	31 (24)
3–5	78 (61)
Bulkig sjukdom, n (%)	33 (26)
Tidigare behandling; n (%)	
Autolog stamcellstransplantation	24 (19)
T-cellsbehandling med chimär antigenreceptor (CAR-T)	6 (5)
Behandling med rituximab plus lenalidomid	27 (21)
PI3K-hämmare	29 (23)
Sjukdomsprogression inom 24 månader efter första systemiska behandling	67 (52)
Refraktär mot:	
≥ 2 på varandra följande linjer av tidigare lymfombehandling	70 (55)
Sista linjen av systemisk antineoplastisk behandling	88 (69)
Tidigare behandling med monoklonala anti-CD20-antikroppar	101 (79)
Behandling med både monoklonala anti-CD20-antikroppar och alkylerande medel	90 (70)

Effekten fastställdes baserat på total responsfrekvens (ORR) enligt Lugano-kriterierna (2014), utifrån bedömning av den oberoende granskningskommittén (Independent Review Committee, IRC). Medianvärdet för uppföljningstiden var 16,2 månader. Effektresultaten har sammanställts i tabell 11.

Tabell 11 Effektresultat i studie GCT3013-01 hos patienter med FL

Effektmått [a] IRC-bedömning	Epkoritamab (N = 128)
ORR[b], n (%)	106 (83)
(95 % KI)	(75,1; 88,9)
CR[b], n (%)	81 (63)

Effektmått [a] IRC-bedömning	Epkoritamab (N = 128)
(95 % KI)	(54,3; 71,6)
PR[b], n (%)	25 (20)
(95 % KI)	(13,1; 27,5)
DOR[b]	
Median (95 % KI), månader	21,4 (13,7; NR)
DOCR[b]	
Median (95 % KI), månader	NR (21,4, NR)
Uppskattning vid 12 månader, % (95 % KI)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, median (intervall), månader	1,4 (1; 3)
KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; DOR = responsduration; DOCR = duration av komplett respons; IRC = oberoende granskningskommitté; ORR = total responsfrekvens; PFS = progressionsfri överlevnad; TTR = tid till respons [a] Bedömning av oberoende granskningskommitté (IRC) enligt Lugano-kriterierna (2014) [b] Inkluderade patienter med initial progressiv sjukdom (PD) enligt Lugano eller obestämd respons (IR) enligt LYRIC som senare uppnådde PR/CR	

Mediantiden till CR var 1,5 månader (intervall 1,2 till 11,1 månader).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för epkoritamab för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandling av mogna B-cellsmaligniteter, som definieras i gällande Paediatric Investigation Plan (PIP), för godkänd indikation (information om pediatrisk 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.

Hos patienter med LBCL i studie GCT3013-01, baserat på individuellt uppskattade exponeringar med populationsfarmakokinetisk modellering och enligt det rekommenderade doseringsschemat med två subkutana upptrappningsdoser av epkoritamab 48 mg, är det geometriska medelvärdet (% CV) för C_{max} för epkoritamab 10,8 mikrogram/ml (41,7 %) och AUC0-7d 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 AUC0-14d 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 AUC0-28d 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.

Exponeringsparametrarna för epkoritamab hos patienter med FL överensstämde med de exponeringsparametrar som sågs hos patienter med LBCL. Exponeringen för epkoritamab är likartad för FL-patienter som följde doseringsschemat med tre upptrappningsdoser och doseringsschemat med två upptrappningsdoser, med undantag för övergående lägre dalkoncentrationer, som förväntat, på dag 15 i cykel 1 efter den andra intermediära dosen (3 mg) i doseringsschemat med tre upptrappningsdoser jämfört med den första fulla 48 mg-dosen i doseringsschemat med två upptrappningsdoser.

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 (CLcr ≥ 30 ml/min till CLcr < 90 ml/min) och milt nedsatt leverfunktion (total bilirubin ≤ 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 (CLcr < 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 172 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.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för epkoritamab hos pediatriska 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 honors 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 (AUC0-7d) 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.

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 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.

<u>Beredningsanvisningar för 48 mg full dos - **Ingen spädning krävs**</u>
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 **orange** lock ur kylskåpet. b) Låt injektionsflaskan anta rumstemperatur i högst 1 timme. c) Snurra injektionsflaskan med epkoritamab försiktigt. Du ska **INTE** använda vortex eller skaka injektionsflaskan kraftigt.
2)	Dra ut dos Dra ut **0,8 ml epkoritamab** 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 det första godkännandet: 22 september 2023
Datum för den senaste förnyelsen: 17 juli 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

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 tillverkningssats

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	Förfallodatum
PAES: Innehavaren av godkännandet för försäljning ska tillhandahålla en uppdaterad CSR för dosupptrappningsdelen 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	Förfallodatum
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: Q2/2026 – Slutlig CSR - slutdatum: Q1 2029.	 Q2/2026 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
För att bekräfta säkerheten och effekten för epkoritamab vid behandling av relapserat eller refraktärt FL efter två eller fler linjer av systemisk behandling	Q2/2028 Q3/2029

Beskrivning	Förfallodatum
ska den pivotala iNHL expansionskohorten i studie GCT3013-01 samt optimeringskohorten för FL i studie GCT3013-01 lämnas in: -Slutlig rapport (CSR) för den pivotala iNHL expansionskohorten – slutdatum: Q2/2028 -Slutlig rapport (CSR) för optimeringskohorten för FL – slutdatum Q3/2029	
För att bekräfta nyttan med epkoritamab vid R/R FL genomför innehavaren av godkännandet för försäljning en fas 3-studie (studie M20-638) för att utvärdera säkerheten och effekten av epkoritamab i kombination med R2 jämfört med enbart R2 hos patienter med R/R FL efter minst en tidigare anti-CD20-innehållande regim med kemoimmunterapi. Den slutliga rapporten (CSR) ska lämnas in – slutdatum Q4/2030	Q4/2030

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tepkinly 4 mg/0,8 ml 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 FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
4 mg/0,8 ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Endast för engångsbruk.

Spädes före subkutan användning av doserna 0,16 mg och 0,8 mg. Ingen spädning krävs för dosen 3 mg.

Läs bipacksedeln före användning.

Öppna här

För mer information om Tepkinly gå till 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 injektion
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)

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), polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Öppna här

För mer information om Tepkinly gå till 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 injektion
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 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) eller follikulärt lymfom (FL) 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 (lymfomceller). 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 nervsystemet, 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.
- **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.
- **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”).

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.

Tepkinly innehåller polysorbat

Detta läkemedel innehåller 0,42 mg polysorbat 80 per injektionsflaska motsvarande 0,4 mg/ml. Polysorbat 80 kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

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:

Cykel	Doseringsschema
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 dexametason, prednisolon eller motsvarande
- en antihistamin, såsom difenhydramin
- paracetamol.

Om du har diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)
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.

Om du har follikulärt lymfom (FL)
Den första fulla dosen (48 mg) Tepkinly ges på dag 22 i cykel 1.

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 glömmer 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.

Cytokinfrisättningssyndrom (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 biverkningar nedan eller om de förvärras.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare
- virala infektioner
- pneumoni (lunginflammation)
- övre luftvägsinfektioner (infektion i luftvägarna)
- minskad aptit
- smärta i skelett, leder, ligament och muskler
- buksmärta
- huvudvärk
- illamående
- lös avföring
- hudutslag
- 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 andfåddhet (anemi)
- låga halter av trombocyter (blodplättar), vilket kan leda till att du blöder och får blåmärken (trombocytopeni)
- minskning av en typ av vita blodkroppar som kallas lymfocyter, som kan påverka kroppens förmåga att bekämpa infektioner (lymfopeni)

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)
- 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)
- en snabb nedbrytning av tumörceller som resulterar i kemiska förändringar i blodet och skador på organ, inklusive njurar, hjärta och lever (tumörlyssyndrom)

- oregelbunden hjärtrytm
- extra vätska runt lungorna som kan göra det svårt att andas (pleural effusion)
- kräkningar
- 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 lösning som kan spädas före användning.
  - **Spädes före subkutan användning av doserna 0,16 mg och 0,8 mg.**
  - **Ingen spädning krävs för dosen 3 mg.**

- 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 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 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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

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

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

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

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

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.

Den senast godkända bipacksedeln och patientkortet för detta läkemedel finns tillgänglig genom att scanna QR-koden i denna bipacksedel och på ytterförpackningen med en smartphone/smart enhet. Samma information är också tillgänglig på följande URL: 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 förstorad 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. Injektionsvätskan ska vara en färglös till något gul lösning. Lösningen får inte användas om den är missfärgad eller grumlig eller om den innehåller främmande partiklar.

<u>Beredningsanvisningar för 0,16 mg förberedande dos – **2 spädningar krävs**</u>
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.

<u>Beredningsanvisningar för 0,8 mg intermediär dos – **1 spädning krävs**</u>
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.

Beredningsanvisningar för 3 mg andra intermediär dos (**ingen spädning krävs**)

Epkoritamabdosen på 3 mg krävs endast för FL-patienter.
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) Dra ut dos
Dra ut **0,6 ml** epkoritamab i en spruta.

3) Märk sprutan
Märk sprutan med dosstyrka (3 mg), datum och klockslag.

4) Kassera injektionsflaskan och eventuellt oanvänt Tepkinly enligt gällande anvisningar.

Spårbarhet
För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer 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) eller follikulärt lymfom (FL) 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 nervsystemet, 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.
- **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.
- **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”).

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.

Tepkinly innehåller polysorbat

Detta läkemedel innehåller 0,42 mg polysorbat 80 per injektionsflaska motsvarande 0,4 mg/ml. Polysorbat 80 kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

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:

Cykel	Doseringsschema
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 dexametason, prednisolon eller motsvarande
- en antihistamin, såsom difenhydramin
- paracetamol.

<u>Om du har diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)</u>
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.

Om du har follikulärt lymfom (FL)
Den första fulla dosen (48 mg) Tepkinly ges på dag 22 i cykel 1.

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 glömmer 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.

Cytokinfrisättningssyndrom (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 biverkningar nedan eller om de förvärras.

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

- virala infektioner
- pneumoni (lunginflammation)
- övre luftvägsinfektioner (infektion i luftvägarna)minskad aptit
- smärta i skelett, leder, ligament och muskler
- buksmärta
- huvudvärk
- illamående
- lös avföring
- hudutslag
- 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 andfåddhet (anemi)
- låga halter av trombocyter (blodplättar), vilket kan leda till att du lättare blöder och får blåmärken (trombocytopeni)
- minskning av en typ av vita blodkroppar som kallas lymfocyter, som kan påverka kroppens förmåga att bekämpa infektioner (lymfopeni)

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)
- 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)
- en snabb nedbrytning av tumörceller som resulterar i kemiska förändringar i blodet och skador på organ, inklusive njurar, hjärta och lever (tumörlyssyndrom)
- oregelbunden hjärtrytm
- extra vätska runt lungorna som kan göra det svårt att andas (pleural effusion)
- kräkningar
- 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

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

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

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

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

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.

Den senast godkända bipacksedeln och patientkortet för detta läkemedel finns tillgänglig genom att scanna QR-koden i denna bipacksedel och på ytterförpackningen med en smartphone/smart enhet. Samma information är också tillgänglig på följande URL: 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>, <förstorad 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 beredas och administreras av sjukvårdspersonal med aseptisk tekning - **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 **orange** lock ur kylskåpet. b) Låt injektionsflaskan nå rumstemperatur i högst 1 timme. c) Snurra injektionsflaskan med Tepkinly försiktigt. Du ska **INTE** 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 tillverkningssatsnummer dokumenteras.