abbvie

tepkinly® 4 mg/0,8 ml
Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

tepkinly® 4 mg/0,8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 0,8-ml-Durchstechflasche enthält 4 mg Epcoritamab in einer Konzentration von 5 mg/ml.

Jede Durchstechflasche enthält ein Überfüllungsvolumen, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.

Epcoritamab ist ein humanisierter bispezifischer Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper gegen CD3- und CD20-Antigene, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tepkinly-Durchstechflasche enthält 21,9 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung (steriles Konzentrat)

Farblose bis leicht gelbliche Lösung, pH 5,5 und Osmolalität von etwa 211 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Tepkinly darf nur unter Aufsicht eines in der Krebstherapie erfahrenen Arztes angewendet werden.
Es sollte mindestens 1 Dosis Tocilizumab zur Behandlung bei Auftreten eines CRS verfügbar sein, bevor Epcoritamab in Zyklus 1 gegeben wird. Eine zusätzliche Dosis Tocilizumab sollte innerhalb von 8 Stunden nach Gabe der ersten Tocilizumab-Dosis verfügbar sein.

Dosierung

Empfohlene Prämedikation und Dosierungsschema
Tepkinly ist entsprechend folgendem Schema in 28-tägigen Zyklen, wie in Tabelle 1 beschrieben, zu verabreichen.

Siehe Tabelle 1 rechts

Tepkinly sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet werden.

Einzelheiten zur empfohlenen Vormedikation bei Zytokinfreisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome*, CRS) sind in Tabelle 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 2 unten

Eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) und Herpes-Virus-Infektionen wird insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Steroiden dringend empfohlen.

Tepkinly sollte nur bei ausreichend hydrierten Patienten angewendet werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines klinischen Tumorlysesyndroms (*clinical tumour lysis syndrome*, CTLS) wird eine Flüssigkeitszufuhr sowie eine vorbeugende Behandlung mit einem Harnsäure senkenden Mittel empfohlen.

Die Patienten sind nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder eines immunzellassoziierten Neurotoxizitätssyndroms (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) zu überwachen. Die Patienten sollten nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufgenommen werden, um sie auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder ICANS zu überwachen. Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines CRS und ICANS aufgeklärt und angewiesen werden, unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS und ICANS auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassungen und Behandlung von Nebenwirkungen

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)
Bei Patienten, die mit Epcoritamab behandelt werden, kann sich ein CRS entwickeln. Andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie sind abzuklären und entsprechend zu behandeln. Bei Verdacht auf ein CRS sind die Empfehlungen in Tabelle 3 einzuhalten. Patienten, bei denen ein CRS auftritt, sollten während der nächsten geplanten

Tabelle 1 Dosierungsschema

Dosierungsschema	Behandlungszyklus	Tage	Epcoritamab-Dosis (mg)[a]
Wöchentlich	Zyklus 1	1	0,16 mg (Step-up-Dosis 1)
		8	0,8 mg (Step-up-Dosis 2)
		15	48 mg (erste volle Dosis)
		22	48 mg
Wöchentlich	Zyklus 2 – 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Alle 2 Wochen	Zyklus 4 – 9	1, 15	48 mg
Alle 4 Wochen	Zyklus 10 und folgende	1	48 mg

[a] 0,16 mg ist eine Initialdosis, 0,8 mg eine Zwischendosis und 48 mg eine volle Dosis.

Tabelle 2 Epcoritamab-Vormedikation

Zyklus	Vormedikation erforderlich	Vormedikation	Verabreichung
Zyklus 1	alle Patienten	Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Dexamethason (15 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent	• 30 – 120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab • und an drei aufeinander folgenden Tagen nach jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab in Zyklus 1
		• Diphenhydramin (50 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent • Paracetamol (650 bis 1 000 mg oral)	• 30 – 120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab
Zyklus 2 und danach	Patienten, bei denen unter der vorherigen Dosis ein CRS des Grads 2 oder 3[a] aufgetreten ist	Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Dexamethason (15 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent	• 30 – 120 Minuten vor der nächsten Anwendung von Epcoritamab nach einem CRS-Ereignis des Grads 2 oder 3[a] • und an drei aufeinander folgenden Tagen nach der nächsten Anwendung von Epcoritamab, bis nach Anwendung von Epcoritamab kein CRS des Grads 2 oder höher auftritt

[a] Die Behandlung mit Epcoritamab wird nach einem CRS-Ereignis des Grads 4 dauerhaft abgebrochen.

September 2023 LAB-06890

Epcoritamab-Verabreichung häufiger überwacht werden.

Siehe Tabelle 3

Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)
Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen. Andere Ursachen von neurologischen Symptomen müssen ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf ein ICANS sind die Empfehlungen in Tabelle 4 einzuhalten.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 3 und Tabelle 5 auf Seite 4

Versäumte oder verzögerte Anwendung

Ein erneuter Initialzyklus (identisch mit Zyklus 1 mit Standard-CRS-Prophylaxe) ist erforderlich:

- wenn zwischen der Initialdosis (0,16 mg) und der Zwischendosis (0,8 mg) mehr als 8 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen der Zwischendosis (0,8 mg) und der ersten vollen Dosis (48 mg) mehr als 14 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen den vollen Dosen (48 mg) mehr als 6 Wochen vergangen sind

Nach dem erneuten Initialzyklus sollte der Patient die Behandlung an Tag 1 des nächsten geplanten Behandlungszyklus fortsetzen (nach dem Zyklus, in dem die verzögerte Anwendung stattfand).

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz
Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz nicht für erforderlich gehalten. Epcoritamab wurde bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz nicht untersucht.

Tabelle 3 Leitlinie für die CRS-Einstufung und -Behandlung

Grad[a]	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
Grad 1 • Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C)	Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason[b] kann angewendet werden Bei fortgeschrittenem Alter, hoher Tumorlast, zirkulierenden Tumorzellen, Antipyretika-refraktärem Fieber: • eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab[d] sollte erwogen werden Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe **Tabelle 4**	Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen
Grad 2 • Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C) und • Hypotonie, die keine Vasopressoren erfordert und/oder • Hypoxie, die eine Sauerstoffgabe mit geringer Durchflussrate[e] mittels Nasenkanüle oder Blow-by erfordert	Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason[b] sollte erwogen werden Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab[d] wird empfohlen Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist: • alternative Immunsuppressiva[g] und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe **Tabelle 4**	Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen
Grad 3 • Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C) und • Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert und/oder • Hypoxie, die eine Sauerstoffgabe mit hoher Durchflussrate[f] mittels Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Non-Rebreather-Maske oder Venturi-Maske erfordert	Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason[c] sollte angewendet werden Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab[d] wird empfohlen Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist: • alternative Immunsuppressiva[g] und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe **Tabelle 4**	Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen Falls ein CRS von Grad 3 länger als 72 Stunden andauert, sollte Epcoritamab abgesetzt werden. Bei mehr als 2 Einzelereignissen mit einem CRS von Grad 3, auch falls jedes Ereignis innerhalb von 72 Stunden auf Grad 2 zurückging, sollte Epcoritamab abgesetzt werden.
Grad 4 • Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C) und • Hypotonie, die ≥ 2 Vasopressoren erfordert (ausgenommen Vasopressin) und/oder • Hypoxie, die eine Überdruckbeatmung erfordert (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung)	Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason[c] sollte angewendet werden Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab[d] wird empfohlen Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist: • alternative Immunsuppressiva[g] und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe **Tabelle 4**	Epcoritamab dauerhaft absetzen

[a] CRS-Einstufung gemäß ASTCT-Konsensuskriterien
[b] Dexamethason sollte in einer Dosis von 10 – 20 mg pro Tag (oder Äquivalent) angewendet werden
[c] Dexamethason sollte in einer Dosis von 10 – 20 mg intravenös alle 6 Stunden verabreicht werden
[d] Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (maximal 800 mg pro Dosis). Bei Bedarf erneute Gabe von Tocilizumab nach frühestens 8 Stunden. Maximal 2 Dosen in 24 Stunden
[e] Sauerstoffgabe mit geringer Durchflussrate ist definiert als Sauerstoffgabe mit einer Durchflussrate von < 6 l/Minute
[f] Sauerstoffgabe mit hoher Durchflussrate ist definiert als Sauerstoffgabe mit einer Durchflussrate von ≥ 6 l/Minute
[g] Riegler L et al. (2019)

Tabelle 4 Leitlinie für die ICANS-Einstufung und -Behandlung

Grad[a]	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
Grad 1[b] ICE-Score[c] 7–9[b] oder eingetrübtes Bewusstsein[b]: spontan erweckbar	Behandlung mit Dexamethason[d] Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam) Kein gleichzeitiges CRS: • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS: • Behandlung mit Dexamethason[d] • alternative immunsupprimierende Therapie[e] anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich	Epcoritamab bis zum Abklingen des Ereignisses aussetzen
Grad 2[b] ICE-Score[c] 3–6 oder eingetrübtes Bewusstsein[b]: durch Ansprache erweckbar	Behandlung mit Dexamethason[f] Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam) Kein gleichzeitiges CRS: • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS: • Behandlung mit Dexamethason[d] • alternative immunsupprimierende Therapie[e] anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich	Epcoritamab bis zum Abklingen des Ereignisses aussetzen
Grad 3[b] ICE-Score[c] 0–2 oder eingetrübtes Bewusstsein[b]: nur durch taktile Reize erweckbar, oder Krampfanfälle[b], entweder: • fokale oder generalisierte klinische Krampfanfälle, die rasch abklingen, oder • nicht konvulsive Krampfanfälle im Elektroenzephalogramm (EEG), die nach Intervention abklingen, oder erhöhter intrakranieller Druck: fokales/lokales Ödem[b] in der Neurobildgebung[c]	Behandlung mit Dexamethason[g] • bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1 000 mg/Tag einleiten Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam) Kein gleichzeitiges CRS: • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS: • Behandlung mit Dexamethason ○ bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1 000 mg/Tag einleiten • alternative immunsupprimierende Therapie[e] anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich	Epcoritamab dauerhaft absetzen
Grad 4[b] ICE-Score[c, b] 0 oder eingetrübtes Bewusstsein[b], entweder: • Patient ist nicht oder nur durch kräftige oder repetitive taktile Reize erweckbar oder • Stupor oder Koma oder Krampfanfälle[b], entweder: • lebensbedrohlicher längerer Krampfanfall (> 5 Minuten) oder • repetitive klinische oder elektrische Krampfanfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zur Baseline oder Motorische Befunde[b]: • tiefe fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese oder erhöhter intrakranieller Druck/zerebrales Ödem[b], mit Anzeichen/Symptomen wie: • diffuses zerebrales Ödem in der Neurobildgebung oder	Behandlung mit Dexamethason[g] • bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1 000 mg/Tag einleiten Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam) Kein gleichzeitiges CRS: • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS: • Behandlung mit Dexamethason ○ bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1 000 mg/Tag einleiten • alternative immunsupprimierende Therapie[e] anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich	Epcoritamab dauerhaft absetzen

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Grad[a]	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
• Dezerebrations- oder Dekortikationshaltung oder • Lähmung des VI. Hirnnervs oder • Papillenödem oder • Cushing-Triade		

[a] ICANS-Einstufung gemäß konsentiertem ICANS-Grading-System der ASTCT
[b] der ICANS-Grad wird durch das schwerste Ereignis bestimmt (ICE-Score, Bewusstseinslage, Krampfanfälle, motorische Befunde, erhöhter intrakranieller Druck/zerebrales Ödem), das nicht auf andere Ursachen zurückzuführen ist.
[c] wenn der Patient erweckbar und in der Lage ist, die Beurteilung hinsichtlich einer Immuneffektorzell-assoziierten Enzephalopathie (*immune effector cell-associated encephalopathy*, ICE) zu absolvieren, Folgendes beurteilen: Orientierung (bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); Benennen (3 Gegenstände benennen, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); Befolgen von Anweisungen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie die Zunge heraus“ = 1 Punkt); Schreiben (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt); Aufmerksamkeit (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht erweckbar und nicht fähig ist, die ICE-Beurteilung zu absolvieren (ICANS-Grad 4): 0 Punkte.
[d] Dexamethason sollte in einer Dosis von 10 mg intravenös alle 12 Stunden verabreicht werden
[e] Riegler L et al. (2019)
[f] Dexamethason 10 – 20 mg intravenös alle 12 Stunden
[g] Dexamethason 10 – 20 mg intravenös alle 6 Stunden

Tabelle 5 Empfohlene Dosisanpassungen bei anderen Nebenwirkungen

Nebenwirkung[1]	Schweregrad[1]	Vorgehen
Infektionen (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1 – 4	• Behandlung mit Epcoritamab bei Patienten mit aktiver Infektion aussetzen, bis die Infektion abgeklungen ist • bei Grad 4 ist ein dauerhaftes Absetzen von Tepkinly in Betracht zu ziehen
Neutropenie oder febrile Neutropenie (siehe Abschnitt 4.8)	absolute Neutrophilenzahl (ANC) von $< 0{,}5 \times 10^9$/l	Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die ANC $\geq 0{,}5 \times 10^9$/l beträgt
Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.8.)	Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9$/l	Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9$/l beträgt
andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 3 oder höher	Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die Toxizität auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist

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

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberinsuffizienz
Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz nicht für erforderlich gehalten. Epcoritamab wurde bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (definiert als Gesamtbilirubin > 3-Faches der oberen Normgrenze (*upper limit of normal*, ULN) und jeglicher AST-Wert) nicht untersucht, und es liegen nur begrenzte Daten von Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (definiert als Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert) vor. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten
Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tepkinly bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tepkinly wird subkutan angewendet. Es wird ausschließlich als subkutane Injektion verabreicht, vorzugsweise in den unteren Bauchbereich oder in den Oberschenkel. Ein Wechsel der Injektionsstelle von links nach rechts oder umgekehrt wird empfohlen, insbesondere während des wöchentlichen Anwendungsschemas (d. h. Zyklus 1 – 3).

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, traten Fälle eines CRS auf, das lebensbedrohlich oder tödlich sein kann. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen eines CRS zählen Pyrexie, Hypotonie und Hypoxie. Weitere Anzeichen und Symptome eines CRS, die bei mehr als 2 Patienten beobachtet wurden, bestanden in Schüttelfrost, Tachykardie, Kopfschmerzen und Dyspnoe.

Die meisten CRS-Ereignisse traten in Zyklus 1 auf und standen mit der ersten vollen Dosis von Epcoritamab in Zusammenhang. Zur Minderung des CRS-Risikos sind prophylaktisch Corticosteroide zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten müssen nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden. Die Patienten sollten nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufgenommen werden, um sie auf Anzeichen und Symptome eines CRS zu überwachen. Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS ist eine unterstützende Behandlung mit Tocilizumab und/oder Corticosteroiden wie erforderlich einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 3). Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines CRS aufgeklärt und angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren und unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten. Die Behandlung des CRS kann je nach Schwere des CRS entweder eine vorübergehende Verzögerung oder ein

Absetzen von Epcoritamab erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, traten Fälle eines ICANS auf, darunter ein tödliches Ereignis. Ein ICANS kann sich in Form von Aphasie, Bewusstseinsstörungen, kognitiven Beeinträchtigungen, motorischer Schwäche, Krampfanfällen und zerebralen Ödemen äußern.

Die meisten ICANS-Fälle traten innerhalb von Zyklus 1 der Behandlung mit Epcoritamab auf, einige jedoch mit verzögertem Beginn.

Die Patienten müssen nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines ICANS überwacht werden. Die Patienten sollten nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufgenommen werden, um sie auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen. Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines ICANS ist eine Behandlung mit Corticosteroiden und nicht sedierenden Antikonvulsiva wie erforderlich einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines ICANS sowie über das möglicherweise verzögerte Einsetzen der Ereignisse informiert werden. Die Patienten sind anzuweisen, sich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen und unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines ICANS auftreten. Die Behandlung mit Epcoritamab ist wie empfohlen entweder aufzuschieben oder abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Schwerwiegende Infektionen

Die Behandlung mit Epcoritamab kann das Infektionsrisiko erhöhen. In klinischen Studien wurden bei mit Epcoritamab behandelten Patienten schwere oder tödliche Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Anwendung von Epcoritamab bei Patienten mit klinisch bedeutsamen aktiven systemischen Infektionen ist zu vermeiden. Gegebenenfalls sind vor und während der Behandlung mit Epcoritamab prophylaktische Antimikrobiotika zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sind vor und nach der Anwendung von Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen und entsprechend zu behandeln. Im Fall einer febrilen Neutropenie sollten die Patienten auf eine Infektion untersucht und entsprechend den lokalen Leitlinien mit Antibiotika, Flüssigkeitszufuhr und sonstigen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS wurde bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein TLS Flüssigkeit und eine prophylaktische Behandlung mit harnsäuresenkenden Arzneimitteln erhalten. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines TLS hin überwacht werden, insbesondere Patienten mit hoher Tumorlast oder schnell proliferierenden Tumoren und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die laborchemischen Blutwerte sollten überwacht und Auffälligkeiten umgehend behandelt werden.

Tumor-Flare-Reaktion

Bei Patienten, die mit Epcoritamab behandelt wurden, wurde über eine Tumor-Flare-Reaktion berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Symptomen können lokale Schmerzen und Schwellungen gehören. In Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus von Epcoritamab ist eine Tumor-Flare-Reaktion wahrscheinlich auf den Einstrom von T-Zellen in die Tumorgebiete nach der Verabreichung von Epcoritamab zurückzuführen.

Es wurden keine spezifischen Risikofaktoren für eine Tumor-Flare-Reaktion identifiziert. Bei Patienten mit voluminösen Tumoren, die sich in unmittelbarer Nähe der Atemwege und/oder eines lebenswichtigen Organs befinden, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko einer Beeinträchtigung und Morbidität aufgrund eines Masseneffekts als Folge eines Tumor Flare. Mit Epcoritamab behandelte Patienten sollten überwacht und auf Tumor-Flare-Reaktionen an kritischen Körperstellen untersucht werden.

CD20-negative Erkrankung

Zu Patienten mit CD20-negativem DLBCL, die mit Tepkinly behandelt wurden, liegen nur begrenzte Daten vor, und es ist möglich, dass Patienten mit CD20-negativem DLBCL im Vergleich zu Patienten mit CD20-positivem DLBCL einen geringeren Nutzen haben. Die potenziellen Risiken und Vorteile einer Behandlung von Patienten mit CD20-negativem DLBCL mit Tepkinly sollten abgewogen werden.

Patientenkarte

Der Arzt muss den Patienten über das Risiko eines CRS und ICANS sowie über alle Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS informieren. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn bei ihnen Anzeichen und Symptome von CRS und/oder ICANS auftreten. Den Patienten ist eine Patientenkarte auszuhändigen und sie sollten angewiesen werden, die Karte jederzeit bei sich zu haben. Diese Karte beschreibt die Symptome von CRS und ICANS, die, falls sie auftreten, den Patienten veranlassen sollten, sofort einen Arzt aufzusuchen.

Immunisierung

Lebendimpfstoffe und/oder attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen während der Behandlung mit Epcoritamab nicht verabreicht werden. Es wurden keine Studien bei Patienten durchgeführt, die Lebendimpfstoffe erhalten haben.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 21,9 mg Sorbitol pro Durchstechflasche entsprechend 27,33 mg/ml.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die vorübergehende Erhöhung bestimmter proinflammatorischer Zytokine durch Epcoritamab kann die Aktivitäten der CYP450-Enzyme unterdrücken. Wenn bei Patienten, die mit CYP450-Substraten mit enger therapeutischer Breite behandelt werden, eine Therapie mit Epcoritamab eingeleitet wird, sollte ein therapeutisches Monitoring erwogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Vor Beginn der Behandlung mit Epcoritamab ist der Schwangerschaftsstatus bei Frauen im gebärfähigen Alter zu überprüfen.

Schwangerschaft

Aufgrund seines Wirkmechanismus könnte Epcoritamab bei Anwendung in der Schwangerschaft eine Schädigung des Fötus hervorrufen, darunter B-Zell-Lymphozytopenie und Veränderungen der normalen Immunantwort. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Epcoritamab bei Schwangeren vor. Mit Epcoritamab wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt. IgG1-Antikörper wie Epcoritamab können die Plazenta passieren und so zu einer Exposition des Fötus führen. Schwangere sind über das potenzielle Risiko für den Fötus zu informieren.
Epcoritamab wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung praktizieren, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epcoritamab in die Muttermilch übergeht oder Auswirkungen auf die Milchbildung hat. Da IgGs bekanntermaßen in der Muttermilch vorhanden sind, kann das Neugeborene über die Muttermilch mit Epcoritamab in Berührung kommen. Während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Mit Epcoritamab wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Die Auswirkungen von Epcoritamab auf die Fertilität von Männern und Frauen sind nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Epcoritamab hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund der Möglichkeit eines ICANS sind die Patienten darauf hinzuweisen, beim Autofahren, Radfahren oder Bedienen von schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen Vorsicht walten zu lassen (bzw. im Fall von Symptomen auf diese Tätigkeiten zu verzichten).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Epcoritamab wurde in einer nicht randomisierten einarmigen Studie bei 167 Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären LBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie untersucht. Berücksichtigt wurden alle Patienten, die in die 48-mg-Gruppe aufgenommen wurden und mindestens eine Dosis Epcoritamab erhielten.

Die Dauer der Behandlung mit Epcoritamab betrug im Median 3,7 Monate (Spannweite: 0 – 25 Monate).

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) waren CRS, Fatigue, Neutropenie, Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerzen des Bewegungsapparates, Abdominalschmerzen, Pyrexie, Übelkeit und Diarrhö.

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 52 % der Patienten auf. Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung (≥ 10 %) bestand in einem CRS (31 %). Bei 7 Patienten (4,2 %) kam es zu einer tödlichen Nebenwirkung (Pneumonie bei 3 Patienten (1,8 %), virale Infektionen bei 3 Patienten (1,8 %) und ICANS bei 1 Patienten (0,6 %)).

Nebenwirkungen, die zum Behandlungsabbruch führten, traten bei 6,6 % der Patienten auf. Die Behandlung mit Epcoritamab wurde bei 6 (3,6 %) Patienten aufgrund einer Pneumonie, bei 3 Patienten (1,8 %) aufgrund einer viralen Infektion und bei jeweils 1 (0,6 %) Patienten aufgrund eines CRS, ICANS oder Fatigue abgebrochen.

Bei 32 % der Patienten wurde die Anwendung aufgrund von Nebenwirkungen aufgeschoben. Nebenwirkungen, die zu einer Verzögerung der Anwendung (≥ 3 %) führten, waren virale Infektionen (9,6 %), CRS (7,2 %), Neutropenie (4,8 %), Pyrexie (3,0 %) und Thrombozytopenie (3,0 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Epcoritamab aus klinischen Studien (Tabelle 6) sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt und anhand folgender Konvention gegliedert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000) und sehr selten (< 1/10 000).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 6 rechts

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokinfreisetzungssyndrom
Bei 51 % (85/167) der mit Epcoritamab behandelten Patienten trat ein CRS jeglichen Grades auf. Die Inzidenz eines CRS des Grads 1 belief sich auf 31 %, des Grads 2 auf 17 % und des Grads 3 auf 3,0 % der Patienten. Bei 17 % der Patienten wurde ein wiederkehrendes CRS beobachtet. Ein CRS jeglichen Grades trat bei 6,6 % der Patienten nach der Initialdosis (Zyklus 1 Tag 1), bei 13 % nach der Zwischendosis (Zyklus 1 Tag 8), bei 44 % nach der ersten vollen Dosis (Zyklus 1 Tag 15), bei 4,6 % nach

Tabelle 6 Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem LBCL, die in der Studie GCT3013-01 mit Epcoritamab behandelt wurden

Systemorganklasse/bevorzugter Begriff oder Nebenwirkung	Alle Grade	Grad 3 – 4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
virale Infektion[a]	sehr häufig	häufig
Pneumonie[b]	sehr häufig	häufig
Infektion der oberen Atemwege[c]	häufig	häufig
Pilzinfektionen[d]	häufig	
Sepsis[e]	häufig	häufig
Cellulitis	häufig	häufig
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Tumor-Flare-Reaktion	häufig	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Neutropenie[f]	sehr häufig	sehr häufig
Anämie[g]	sehr häufig	sehr häufig
Thrombozytopenie[h]	sehr häufig	häufig
Lymphopenie[i]	häufig	häufig
febrile Neutropenie	häufig	häufig
Erkrankungen des Immunsystems		
Zytokinfreisetzungssyndrom[j]	sehr häufig	häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
verminderter Appetit	sehr häufig	gelegentlich
Hypophosphatämie	häufig	häufig
Hypokaliämie	häufig	gelegentlich
Hypomagnesiämie	häufig	
Tumorlysesyndrom[k]	häufig	häufig
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	sehr häufig	gelegentlich
Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom[j]	häufig	
Herzerkrankungen		
Herzrhythmusstörungen[l]	sehr häufig	häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Pleuraerguss	häufig	häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Abdominalschmerzen[m]	sehr häufig	häufig
Übelkeit	sehr häufig	häufig
Diarrhö	sehr häufig	
Erbrechen	sehr häufig	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag[n]	häufig	
Pruritus	häufig	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Schmerzen des Bewegungsapparates[o]	sehr häufig	häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fatigue[p]	sehr häufig	häufig
Reaktionen an der Injektionsstelle[q]	sehr häufig	
Pyrexie[r]	sehr häufig	gelegentlich
Ödem[s]	sehr häufig	häufig
Untersuchungen		
Alaninaminotransferase erhöht	häufig	gelegentlich
Aspartataminotransferase erhöht	häufig	häufig
Kreatininwert im Blut erhöht	häufig	
Natriumgehalt im Blut vermindert[t]	häufig	gelegentlich
Alkalische Phosphatase erhöht	häufig	

unerwünschte Ereignisse wurden anhand NCI CTCAE Version 5.0 eingestuft

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

[a] Virusinfektion umfasst asymptomatisches COVID-19, COVID-19, Cytomegalievirus-Infektion, Reaktivierung der Cytomegalievirus-Infektion, virale Gastroenteritis, Herpes simplex, Herpes zoster und oralen Herpes
[b] Pneumonie umfasst COVID-19-Pneumonie und Pneumonie
[c] Infektion der oberen Atemwege umfasst Laryngitis, Pharyngitis, Infektion mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus, Rhinitis, Rhinovirusinfektion und Infektion der oberen Atemwege
[d] Pilzinfektionen umfasst Candida-Infektionen, Ösophagus-Candidiasis und orale Candidiasis
[e] Sepsis umfasst Bakteriämie, Sepsis und septischen Schock
[f] Neutropenie umfasst Neutropenie und verringerte Neutrophilenzahl
[g] Anämie umfasst Anämie und Serumferritin vermindert
[h] Thrombozytopenie umfasst Thrombozytenzahl vermindert und Thrombozytopenie
[i] Lymphopenie umfasst verminderte Lymphozytenzahl und Lymphopenie
[j] unerwünschte Ereignisse durch CRS und ICANS wurden anhand der Kriterien der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) eingestuft
[k] Tumorlysesyndrom wurde nach Cairo-Bishop eingestuft
[l] Herzrhythmusstörungen umfasst Bradykardie, Sinusbradykardie, Sinustachykardie, supraventrikuläre Tachykardie und Tachykardie
[m] Abdominalschmerzen umfasst Bauchbeschwerden, Bauchschmerzen, Unterleibsschmerzen, Oberbauchschmerzen und Druckempfindlichkeit im Unterleib
[n] Ausschlag umfasst Ausschlag, erythematösen Ausschlag, makulopapulösen Ausschlag und pustulösen Ausschlag
[o] Schmerzen des Bewegungsapparates umfasst Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Flankenschmerzen, muskuloskelettale Brustschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Muskelschmerzen, Nackenschmerzen, nicht kardiale Brustschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten und Rückenschmerzen
[p] Fatigue umfasst Asthenie, Müdigkeit und Lethargie
[q] Reaktionen an der Injektionsstelle umfasst Hämatom an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Hypertrophie der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Raumforderung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle und Urtikaria an der Injektionsstelle
[r] Pyrexie umfasst erhöhte Körpertemperatur und Fieber
[s] Ödem umfasst Gesichtsödeme, generalisierte Ödeme, Ödeme, periphere Ödeme und periphere Schwellungen
[t] verminderter Natriumgehalt im Blut umfasst verringerten Natriumgehalt im Blut und Hyponatriämie

der zweiten vollen Dosis (Zyklus 1 Tag 22) und bei 2,8 % nach der dritten vollen Dosis (Zyklus 2 Tag 1) oder später auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS nach der letzten verabreichten Epcoritamab-Dosis betrug 2 Tage (Spannweite: 1 bis 11 Tage). Die mediane Dauer bis zum Auftreten des CRS nach der ersten vollen Dosis betrug 20,2 Stunden (Spannweite: 0,2 bis 7 Tage). Das CRS klang bei 100 % der Patienten wieder ab, und die mediane Dauer der CRS-Ereignisse lag bei 2 Tagen (Spannweite: 0,1 bis 27 Tage).

Bei den 85 Patienten, bei denen ein CRS auftrat, waren die häufigsten Anzeichen und Symptome eines CRS Pyrexie (99 %), Hypotonie (31 %) und Hypoxie (19 %). Weitere Anzeichen und Symptome eines CRS, die bei mehr als 2 Patienten beobachtet wurden, bestanden in Schüttelfrost (11 %), Tachykardie (einschließlich Sinustachykardie (9 %)), Dyspnoe (3,5 %) und Kopfschmerzen (3,5 %). Bei 2,4 % der Patienten ging das CRS mit vorübergehend erhöhten Leberenzymwerten (ALT oder AST > 3 x ULN) einher. Leitlinie für die Überwachung und Behandlung siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Immunzellassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom
Bei 6,0 % der mit Epcoritamab behandelten Patienten trat ein ICANS auf; bei 4,2 % handelte es sich um ein ICANS des Grads 1 und bei 1,2 % um ein ICANS des Grads 2. Bei einem Patienten (0,6 %) kam es zu einem ICANS-Ereignis des Grads 5 (tödlicher Verlauf). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines ICANS nach Beginn der Epcoritamab-Behandlung (Zyklus 1 Tag 1) betrug 16,5 Tage (Spannweite: 8 bis 141 Tage). Das ICANS klang bei 90 % (9/10) der Patienten unter unterstützender Behandlung ab. Die mediane Zeit bis zum Abklingen des ICANS lag bei 5 Tagen (Spannweite: 1 bis 9 Tage). Bei den 10 Patienten mit ICANS setzte das ICANS in 20 % der Fälle vor dem CRS ein, in 40 % parallel zum CRS, in 10 % nach dem CRS und in 30 % ohne CRS.

Schwerwiegende Infektionen
Schwerwiegende Infektionen jeglichen Grades wurden bei 25 % der mit Epcoritamab behandelten Patienten beobachtet. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen schlossen COVID-19 (6,6 %), COVID-19-Pneumonie (4,2 %), Pneumonie (3,6 %), Sepsis (2,4 %), Infektion der oberen Atemwege (1,8 %), Bakteriämie (1,2 %) und septischen Schock (1,2 %) ein. Die Zeitspanne von Beginn der Behandlung mit Epcoritamab (Zyklus 1 Tag 1) bis zum Auftreten der ersten schwerwiegenden Infektion betrug im Median 56 Tage (Spannweite: 4 bis 631 Tage); die mediane Dauer lag bei 15 Tagen (Spannweite: 4 bis 125 Tage). Bei 7 (4,2 %) Patienten traten Infektionen des Grads 5 auf.

Neutropenie
Bei 31 % der Patienten trat eine Neutropenie jeglichen Grades auf, darunter Ereignisse des Grads 3 – 4 in 23 % der Fälle. Die Zeitspanne bis zum Auftreten der ersten Neutropenie/verminderten Neutrophilenzahl betrug im Median 65 Tage (Spannweite: 1 bis 750 Tage); die mediane Dauer lag bei 15 Tagen (Spannweite: 2 bis 155 Tage). Von den 51 Patienten, bei denen es zu einer Neutropenie/verminderten Neutrophilenzahl kam, erhielten 51 % G-CSF zur Behandlung dieser Ereignisse.

Tumorlysesyndrom
Bei 1,8 % der Patienten trat ein TLS auf. Bei einem Patienten trat das TLS an Tag 14 auf und klang an Tag 17 wieder ab. Bei zwei weiteren Patienten trat das TLS an Tag 8 und Tag 33 auf und dauerte bis zum Zeitpunkt des Todes an; der Tod trat infolge einer Progression der Erkrankung ein.

Tumor-Flare-Reaktion
Bei 3,0 % der Patienten trat eine Tumor-Flare-Reaktion auf, in allen Fällen Grad 2. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 17 Tage (Bereich 9 bis 34 Tage) und die mediane Dauer betrug 15,5 Tage (Bereich 1 bis 50 Tage).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete unterstützende Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Epcoritamab ist ein humanisierter bispezifischer IgG1-Antikörper, der an ein spezifisches extrazelluläres Epitop von CD20 auf B-Zellen und an CD3 auf T-Zellen bindet. Die Wirkung von Epcoritamab beruht auf der gleichzeitigen Einbindung von CD20-exprimierenden Krebszellen und CD3-exprimierenden endogenen T-Zellen durch Epcoritamab, wodurch eine spezifische T-Zell-Aktivierung und eine T-Zell-vermittelte Abtötung von CD20-exprimierenden Zellen induziert werden.

Die Fc-Region von Epcoritamab wird ausgeschaltet, um zielunabhängige Immuneffektormechanismen zu verhindern, wie z. B. antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), komplementabhängige zelluläre Zytotoxizität (*complement-dependent cellular cytotoxicity*, CDC) und antikörperabhän-

gige zelluläre Phagozytose (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP).

Pharmakodynamische Wirkungen

Epcoritamab induzierte einen schnellen und anhaltenden Abbau zirkulierender B-Zellen (definiert als CD19-B-Zellzahl < 10 Zellen/µl bei den Probanden mit nachweisbaren B-Zellen zu Behandlungsbeginn). Es gab 21 % (n = 33) Probanden mit nachweisbaren B-Zellen zu Behandlungsbeginn. Eine vorübergehende Verringerung zirkulierender T-Zellen wurde unmittelbar nach jeder Dosis in Zyklus 1 beobachtet, gefolgt von einer T-Zell-Expansion in den nachfolgenden Zyklen.

Nach subkutaner Anwendung von Epcoritamab kam es zu einer vorübergehenden und moderaten Erhöhung der zirkulierenden Konzentrationen ausgewählter Zytokine (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 und IL-10), hauptsächlich nach der ersten vollen Dosis (48 mg), die 1 bis 4 Tage nach der Verabreichung ihren Spitzenwert erreichte. Die Zytokinwerte gingen vor der nächsten vollen Dosis wieder zur Baseline zurück, dennoch wurden auch nach Zyklus 1 erhöhte Zytokinwerte beobachtet.

Immunogenität

Anti-Drug-Antikörper (ADA) wurden häufig nachgewiesen. In den Studien GCT3013-01 und GCT3013-04 betrug die Inzidenz behandlungsbedingter ADAs im empfohlenen Dosierschema mit 48 mg bei der DLBCL-Zielpopulation 2,9 % (2,9 % positiv, 2,9 % unbestimmbar und 94,3 % negativ, N = 140 auswertbare Patienten) bzw. 2,6 % (2,6 % positiv, 2,6 % unbestimmbar und 94,9 % negativ, N = 39 auswertbare Patienten). Es wurden keine Hinweise auf einen Einfluss von ADA auf Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet, die Daten dazu sind jedoch noch begrenzt. Neutralisierende Antikörper wurden nicht untersucht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei der Studie GCT3013-01 handelte es sich um eine offene, multizentrische, einarmige Studie mit mehreren Kohorten, in der Epcoritamab als Monotherapie bei Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären großzelligen B-Zell-Lymphom (LBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, einschließlich Patienten mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), beurteilt wurde. Die Studie gliedert sich in einen Teil mit Dosiseskalation und in einen Erweiterungsteil. Der Erweiterungsteil der Studie umfasste eine Kohorte mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (aNHL), eine Kohorte mit indolentem NHL (iNHL) und eine Kohorte mit Mantelzell-Lymphom (MCL). Die pivotale aNHL-Kohorte bestand aus Patienten mit LBCL (N = 157), einschließlich Patienten mit DLBCL (N = 139, davon hatten 12 Patienten MYC-, BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements, d. h. DH/TH), mit hochgradigem B-Zell-Lymphom (HGBCL) (N = 9), mit follikulärem Lymphom Grad 3B (FL) (N = 5) und Patienten mit primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL) (N = 4). In der DLBCL-Kohorte wiesen 29 % (40/139) der Patienten ein aufgrund eines indolenten Lymphoms transformiertes DLBCL auf. In die Studie wurden Patienten aufgenommen, bei denen ein anhand eines repräsentativen Pathologieberichts dokumentiertes CD20-B-Zell-Neoplasma nach WHO-Klassifizierung 2016 oder 2008 vorlag, eine vorherige autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) fehlgeschlagen war oder die für eine autologe HSCT nicht in Frage kamen, sowie Patienten mit einer Lymphozytenzahl < 5 × 10^9/l und Patienten, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper erhalten hatten.
Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) durch ein Lymphom, Patienten mit vorheriger allogener HSCT oder Transplantation eines festen Organs, bestehenden chronischen Infektionen sowie Patienten mit bekannter beeinträchtigter T-Zell-Immunität, einer Kreatinin-Clearance von weniger als 45 ml/min, Alaninaminotransferase-Werten von über dem 3-Fachen der oberen Normgrenze, kardialer Auswurffraktion von weniger als 45 % und bekannten klinisch bedeutsamen kardiovaskulären Erkrankungen. Die Wirksamkeit wurde bei 139 Patienten mit DLBCL untersucht, die in Zyklen von 4 Wochen, d. h. 28 Tagen, mindestens eine Dosis Epcoritamab s. c. erhalten hatten. Die Epcoritamab-Monotherapie wurde wie folgt verabreicht:

- Zyklus 1: Epcoritamab 0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, 48 mg an Tag 15 und Tag 22
- Zyklus 2 – 3: Epcoritamab 48 mg an Tag 1, 8, 15 und 22
- Zyklus 4 – 9: Epcoritamab 48 mg an Tag 1 und 15
- Zyklus 10 und folgende: Epcoritamab 48 mg an Tag 1

Die Patienten erhielten Epcoritamab bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Die demografischen Daten und Ausgangsmerkmale sind in Tabelle 7 dargestellt.

Siehe Tabelle 7 unten

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR), die von einer unabhängigen Bewertungskommission (*independent review committee*, IRC) gemäß Lugano-Kriterien (2014) bewertet wurde. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 10,7 Monate (Spannweite: 0,3 – 17,9 Monate). Die mediane Expositionsdauer lag bei 4,1 Monaten (Spannweite: 0 – 18 Monate).

Siehe Tabelle 8 auf Seite 9 unten

Die mediane Zeit bis zum CR betrug 2,6 Monate (Spannweite: 1,2 – 10,2 Monate).

Tabelle 7 Demografische Daten und Ausgangsmerkmale der Patienten mit DLBCL in der Studie GCT3013-01

Merkmale	**(N = 139)**
Alter	
Median, Jahre (min., max.)	66 (22; 83)
< 65 Jahre, n (%)	66 (47)
65 bis < 75 Jahre, n (%)	44 (32)
≥ 75 Jahre, n (%)	29 (21)
Männer, n (%)	85 (61)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%):	
Weiß	84 (60)
Asiatisch	27 (19)
Sonstige	5 (4)
nicht berichtet	23 (17)
ECOG-Performance-Status, n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Krankheitsstadium[c] bei Erstdiagnose, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Anzahl der vorherigen Linien einer Lymphom-Therapie	
Median (min., max.)	3 (2; 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
DLBCL-Anamnese; n (%)	
de-novo-DLBCL	97 (70)
aus einem indolenten Lymphom transformiertes DLBCL	40 (29)
FISH-Analyse gemäß Zentrallabor[d], N = 88	
Double-Hit-/Triple-Hit-Lymphom, n (%)	12 (14)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 9

Fortsetzung der Tabelle

Merkmale	(N = 139)
vorherige autologe HSCT	26 (19)
vorherige Therapie; n (%)	
vorherige CAR-T	53 (38)
primär refraktäre Erkrankung[a]	82 (59)
refraktär gegenüber ≥ 2 aufeinander folgenden Linien einer vorherigen Lymphom-Therapie[b]	104 (75)
refraktär gegenüber der letzten Linie einer systemischen antineoplastischen Therapie[b]	114 (82)
refraktär gegenüber einer vorherigen Anti-CD20-Therapie	117 (84)
refraktär gegenüber CAR-T	39 (28)

[a] Eine Erkrankung gilt als primär refraktär, wenn der Patient auf eine Frontline-Lymphom-Therapie nicht angesprochen hat.
[b] Eine Erkrankung gilt als refraktär, wenn der Patient entweder eine Krankheitsprogression während der Therapie oder eine Krankheitsprogression innerhalb von < 6 Monaten nach Abschluss der Therapie erlitten hat. Eine Erkrankung gilt als rezidivierend, wenn sie ≥ 6 Monate nach Abschluss der Therapie wieder aufgetreten ist.
[c] Stadieneinteilung nach Ann-Arbor-Klassifikation.
[d] Anhand verfügbarer diagnostischer Baseline-Tumorgewebeschnitte von 88 DLBCL-Patienten wurde eine Post-hoc-FISH-Analyse im Zentrallabor durchgeführt.

Tabelle 8 Wirksamkeitsergebnisse in der Studie GCT3013-01 bei Patienten mit DLBCL[a]

Endpunkt IRC-Beurteilung	Epcoritamab (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), Monate	15,5 (9,7; n. e.)
DOCR[b]	
Median (95 %-KI), Monate	n. e. (12,0; n. e.)
TTR, Median (Spannweite), Monate	1,4 (1; 8,4)

KI = Konfidenzintervall; CR = komplettes Ansprechen (*complete response*); DOR = Ansprechdauer (*duration of response*); DOCR = Dauer des kompletten Ansprechens (*duration of complete response*); IRC = unabhängige Bewertungskommission (*independent review committee*); ORR = Gesamtansprechrate (*overall response rate*); PR = partielles Ansprechen (*partial response*); TTR = Zeit bis zum Ansprechen (*time to response*)
[a] gemäß Lugano-Kriterien (2014) nach Einschätzung einer unabhängigen Bewertungskommission (IRC)
[b] beinhaltete Patienten mit initialer Krankheitsprogression gemäß Lugano oder unbestimmtem Ansprechen nach LYRIC, die später PR/CR erreichten

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für die zugelassene Indikation eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Epcoritamab in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von reifen B-Zell-Malignomen gemäß pädiatrischem Prüfkonzept (*Paediatric Investigation Plan*, PIP) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen" zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Populationspharmakokinetik nach subkutaner Verabreichung von Epcoritamab wurde durch ein Zwei-Kompartiment-Modell mit subkutaner Resorption erster Ordnung und zielvermittelter Elimination des Wirkstoffs beschrieben. Es wurde eine mäßige bis hohe pharmakokinetische Variabilität von Epcoritamab beobachtet, die durch eine interindividuelle Variabilität (IIV) mit einem Variationskoeffizienten (VarK) zwischen 25,7 % und 137,5 % für die PK-Parameter von Epcoritamab gekennzeichnet ist.

Basierend auf individuell geschätzten Expositionen anhand populationspharmakokinetischer Modellierung beträgt der geometrische Mittelwert (% VarK) der C_{max} von Epcoritamab nach der empfohlenen s. c.-Dosis von 48 mg Epcoritamab 10,8 µg/ml (41,7 %) und die AUC_{0-7d} 68,9 Tag*µg/ml (45,1 %) am Ende des wöchentlichen Dosierungsschemas. Die C_{Trough} in Woche 12 beläuft sich auf 8,4 (53,3 %) µg/ml.

Am Ende des zweiwöchentlichen Schemas beträgt der geometrische Mittelwert (% VarK) der C_{max} von Epcoritamab 7,52 µg/ml (41,1 %) und die AUC_{0-14d} 82,6 Tag*µg/ml (49,3 %). Die C_{Trough} für das zweiwöchentliche Schema beläuft sich auf 4,1 (73,9 %) µg/ml.

Während des vierwöchentlichen Schemas liegt der geometrische Mittelwert (% VarK) der C_{max} von Epcoritamab bei 4,76 µg/ml (51,6 %) und die AUC_{0-28d} bei 74,3 Tag*µg/ml (69,5 %) im Fließgleichgewicht. Die C_{Trough} für das vierwöchentliche Schema beträgt 1,2 (130 %) µg/ml.

Resorption

Die Spitzenkonzentrationen wurden bei Patienten mit LBCL, die die volle Dosis von 48 mg erhielten, etwa nach 3–4 Tagen (T_{max}) erreicht.

Verteilung

Der geometrische Mittelwert (% VarK) des zentralen Verteilungsvolumens liegt bei 8,27 l (27,5 %) und das scheinbare Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht beträgt 25,6 l (81,8 %), basierend auf populationspharmakokinetischer Modellierung.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Epcoritamab wurde nicht direkt untersucht. Wie bei anderen Therapeutika auf Basis von Proteinen wird erwartet, dass Epcoritamab über katabole Stoffwechselwege in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Epcoritamab durchläuft wahrscheinlich eine saturierbare zielvermittelte Clearance. Der geometrische Mittelwert (% VarK) der Clearance (l/Tag) beträgt 0,441 (27,8 %). Die Halbwertzeit von Epcoritamab ist konzentrationsabhängig. Der aus der populationspharmakokinetischen Modellierung abgeleitete geometrische Mittelwert der Halbwertszeit von Epcoritamab (volle Dosis von 48 mg) lag je nach Anwendungshäufigkeit im Bereich von 22 bis 25 Tagen.

Besondere Patientengruppen

Nach Bereinigung um Unterschiede des Körpergewichts wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen des Alters (20–89 Jahre), Geschlechts oder der ethnischen Zugehörigkeit (weiß, asiatisch und sonstige), von leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (CrCl ≥ 30 ml/min bis CrCl < 90 ml/min) und leichter Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Gesamtbilirubin 1- bis 1,5-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert) auf die Pharmakokinetik von Epcoritamab beobachtet (AUC in Zyklus 1 innerhalb von etwa 36 %). Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) oder schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin > 3-Faches der ULN und jeg-

licher AST-Wert) wurden nicht untersucht. Es liegen nur sehr begrenzte Daten von Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert, N = 1) vor. Die Pharmakokinetik von Epcoritamab ist daher in diesen Populationen nicht bekannt.

Wie bei anderen Therapeutika auf Basis von Proteinen besitzt das Körpergewicht (39 – 144 kg) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Epcoritamab. Auf Basis einer Expositions-Wirkungs-Analyse und klinischer Daten ist die Auswirkung des Körpergewichts auf die Exposition bei Patienten mit entweder niedrigem Körpergewicht (z. B. 46 kg) oder hohem Körpergewicht (z. B. 105 kg) und über Körpergewichtskategorien hinweg (< 65 kg, 65 bis < 85 kg, ≥ 85 kg) nicht klinisch relevant.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Epcoritamab wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Pharmakologie und/oder Toxikologie

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität von Epcoritamab durchgeführt.
Bei Cynomolgusaffen wurden Wirkungen beobachtet, die im Allgemeinen mit dem pharmakologischen Wirkmechanismus von Epcoritamab in Einklang standen. Diese Befunde umfassten dosisabhängige klinische Anzeichen (u. a. Erbrechen, verminderte Aktivität und Mortalität bei hohen Dosen) sowie Zytokinfreisetzung, reversible hämatologische Veränderungen, reversible B-Zell-Depletion im peripheren Blut und reversible Verminderung der lymphatischen Zellularität im sekundären lymphatischen Gewebe.

Mutagenität

Mit Epcoritamab wurden keine Studien zur Mutagenität durchgeführt.

Kanzerogenität

Mit Epcoritamab wurden keine Studien zur Kanzerogenität durchgeführt.

Beeinträchtigung der Fertilität

Mit Epcoritamab wurden keine tierexperimentellen Studien zur Fertilität durchgeführt. In einer 5-wöchigen Studie zur allgemeinen Toxizität nach intravenöser Gabe verursachte Epcoritamab in Dosen von bis zu 1 mg/kg/Woche jedoch keine toxikologischen Veränderungen der Reproduktionsorgane von männlichen oder weiblichen Cynomolgusaffen. Die AUC-Expositionen (zeitlich gemittelt über 7 Tage) unter der hohen Dosis bei Cynomolgusaffen waren vergleichbar mit denen von Patienten (AUC_{0-7d}), die die empfohlene Dosis erhielten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure
Sorbitol (E 420)
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln und/oder Verdünnungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Verdünntes Epcoritamab

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Geschieht dies nicht, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und dürfen normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Die Exposition gegenüber Tageslicht ist zu minimieren. Vor der Anwendung soll die Epcoritamab-Lösung Raumtemperatur annehmen. Nach Ablauf des zulässigen Aufbewahrungszeitraums ist nicht verwendete Epcoritamab-Lösung zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Brombutylgummistopfen, der am Kontaktpunkt mit Fluorpolymer beschichtet ist, und einem Aluminiumsiegel mit hellblauer Flip-off-Kappe aus Plastik, die 4 mg pro 0,8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung enthält.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Epcoritamab muss von medizinischem Fachpersonal zubereitet und als subkutane Injektion verabreicht werden.
Jede Durchstechflasche Epcoritamab ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Jede Durchstechflasche enthält ein Überfüllungsvolumen, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.

Epcoritamab wird in Form von 28-tägigen Zyklen und gemäß dem Dosierungsschema in Abschnitt 4.2 angewendet.

Epcoritamab sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Das Konzentrat sollte eine farblose bis leicht gelbe Lösung sein. Nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt oder trüb ist oder wenn Fremdpartikel vorhanden sind.

Zubereitung von Epcoritamab
Die Zubereitung von Epcoritamab muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die verdünnte Lösung muss nicht filtriert werden.

Anweisungen zur Zubereitung der 0,16 mg- und 0,8 mg-Dosen von Epcoritamab

Anweisungen zur Zubereitung der Initialdosis (0,16 mg) – **2 Verdünnungsschritte erforderlich**

Für jeden Transferschritt eine Spritze, Durchstechflasche und Nadel geeigneter Größe verwenden.

1) Durchstechflasche mit Epcoritamab vorbereiten
   a) Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Epcoritamab 4 mg/0,8 ml mit der **hellblauen** Kappe aus dem Kühlschrank.
   b) Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen.
   c) Die Durchstechflasche mit Epcoritamab vorsichtig schwenken.

Die Durchstechflasche **NICHT** verwirbeln oder kräftig schütteln.

2) Durchführung der ersten Verdünnung
   a) Kennzeichnen Sie eine leere Durchstechflasche von geeigneter Größe als **„Verdünnung A“**.
   b) Überführen Sie **0,8 ml Epcoritamab** in die Durchstechflasche mit **Verdünnung A**.
   c) Überführen Sie **4,2 ml sterile 9 mg/ml- (0,9 %) -Natriumchlorid-Lösung** in die Durchstechflasche mit **Verdünnung A**. Die initial verdünnte Lösung enthält 0,8 mg/ml Epcoritamab.
   d) Die Durchstechflasche mit **Verdünnung A** 30 – 45 Sekunden lang sanft schwenken.

3) Durchführung der zweiten Verdünnung
   a) Kennzeichnen Sie eine leere Durchstechflasche von geeigneter Größe als **„Verdünnung B“**.
   b) Überführen Sie **2 ml Lösung** aus der als **Verdünnung A** gekennzeichneten Durchstechflasche in die Durchstechflasche mit **Verdünnung B**. Die Durchstechflasche mit **Verdünnung A** wird nicht mehr benötigt und sollte entsorgt werden.
   c) Überführen Sie **8 ml sterile 9 mg/ml- (0,9 %)-Natriumchloridlösung** in die Durchstechflasche mit **Verdünnung B**, um eine endgültige Konzentration von 0,16 mg/ml zu erreichen.
   d) Die Durchstechflasche mit **Verdünnung B** 30 – 45 Sekunden lang sanft schwenken.

4) Entnahme der Dosis
Ziehen Sie **1 ml der verdünnten Epcoritamab-Lösung** aus der Durchstechflasche mit **Verdünnung B** in eine Spritze auf. Die Durchstechflasche mit **Verdünnung B** wird nicht mehr benötigt und sollte entsorgt werden.

5) Spritze kennzeichnen Vermerken Sie die Produktbezeichnung, die Wirkstärke (0,16 mg), das Datum und die Tageszeit auf der Spritze. Zur Aufbewahrung von verdünntem Epcoritamab siehe Abschnitt 6.3.
6) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Epcoritamab sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anweisungen zur Zubereitung der Zwischendosis (0,8 mg) – **1 Verdünnungsschritt erforderlich**

Für jeden Transferschritt eine Spritze, Durchstechflasche und Nadel geeigneter Größe verwenden.

1) Durchstechflasche mit Epcoritamab vorbereiten a) Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Epcoritamab 4 mg/0,8 ml mit der **hellblauen** Kappe aus dem Kühlschrank. b) Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen. c) Die Durchstechflasche mit Epcoritamab vorsichtig schwenken. Die Durchstechflasche **NICHT** verwirbeln oder kräftig schütteln.
2) Durchführung der Verdünnung a) Kennzeichnen Sie eine leere Durchstechflasche von geeigneter Größe als **„Verdünnung A“**. b) Überführen Sie **0,8 ml Epcoritamab** in die Durchstechflasche mit **Verdünnung A**. c) Überführen Sie **4,2 ml sterile 9 mg/ml- (0,9 %) Natriumchloridlösung** in die Durchstechflasche mit **Verdünnung A**, um eine endgültige Konzentration von 0,8 mg/ml zu erreichen. d) Die Durchstechflasche mit **Verdünnung A** 30 – 45 Sekunden lang sanft schwenken.
3) Entnahme der Dosis Ziehen Sie **1 ml der verdünnten Epcoritamab-Lösung** aus der Durchstechflasche mit **Verdünnung A** in eine Spritze auf. Die Durchstechflasche mit **Verdünnung A** wird nicht mehr benötigt und sollte entsorgt werden.
4) Spritze kennzeichnen Vermerken Sie die Produktbezeichnung, die Wirkstärke (0,8 mg), das Datum und die Tageszeit auf der Spritze. Zur Aufbewahrung von verdünntem Epcoritamab siehe Abschnitt 6.3.
5) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Epcoritamab sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/23/1759/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt