

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TEPKİNLİ 48 mg enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 0.8 ml'lik flakon, 60 mg/ml konsantrasyonda 48 mg epcoritamab içerir.

Her bir flakon, etiketteki miktarın çekilmesine olanak sağlayacak şekilde fazla dolum içerir.

Epcoritamab, Çin hamsteri overi (CHO) hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen, CD3 ve CD20 antijenlerine karşı humanize immünoglobulin G1 (IgG1)-bispesifik bir antikordur.

Yardımcı maddeler:

Sodyum asetat trihidrat	3,53 mg
Sorbitol	21,9 mg
Polisorbat 80	0,42 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Enjeksiyonluk çözelti (enjeksiyon)

Renksiz ila hafif sarı renkte, pH'ı 5,5 ve osmolalitesi yaklaşık 211 mOsm/kg çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TEPKİNLİ, iki veya daha fazla basamak sistemik tedavi almış relaps veya refrakter Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoması (DBBHL) olan yetişkin hastaların tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

TEPKİNLİ, iki veya daha fazla basamak sistemik tedavi almış relaps veya refrakter Foliküler Lenfoması (FL) olan yetişkin hastaların tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

TEPKINLY yalnızca anti-kanser terapisinin kullanımında uzman bir sağlık uzmanının gözetimi altında uygulanmalıdır. Siklus 1 için epcoritamab uygulamasından önce, sitokin salınım sendromu (CRS) durumunda kullanılmak üzere en az 1 doz tosilizumab mevcut bulundurulmalıdır. Önceki tosilizumab dozunun kullanımından sonraki 8 saat içinde ek bir tosilizumab dozuna erişim mümkün olmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Epcoritamab için önerilen pre-medikasyon ve doz programı

TEPKINLY, diffüz büyük B hücreli lenfoması olan hastalar için Tablo 1'de ve foliküler lenfoması olan hastalar için Tablo-2'de özetlenen 28 günlük sikluslar halinde aşağıdaki artırma doz programına göre uygulanmalıdır.

Tablo 1 Diffüz büyük B hücreli lenfoması olan hastalar için Tepkinly'nin 2 basamaklı doz artırma programı

Dozaj programı	Tedavi siklusu	Gün	Epcoritamab dozu (mg) ^a
Haftalık	Siklus 1	1	0,16 mg (Artırma dozu 1)
		8	0,8 mg (Artırma dozu 2)
		15	48 mg (İlk tam doz)
		22	48 mg
Haftalık	Siklus 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
İki haftada bir	Siklus 4 - 9	1, 15	48 mg
Dört haftada bir	Siklus 10 +	1	48 mg

^a 0,16 mg başlangıç dozu, 0,8 mg ara doz ve 48 mg tam dozdur.

Tablo 2 Foliküler lenfoması olan hastalar için Tepkinly'nin 3 basamaklı doz artırma programı

Dozaj programı	Tedavi siklusu	Gün	Epcoritamab dozu (mg) ^a
Haftalık	Siklus 1	1	0,16 mg (Artırma dozu 1)
		8	0,8 mg (Artırma dozu 2)
		15	3 mg (Artırma dozu 3)
		22	48 mg (İlk tam doz)
Haftalık	Siklus 2 -3	1, 8, 15, 22	48 mg
İki haftada bir	Siklus 4 - 9	1, 15	48 mg
Dört haftada bir	Siklus 10+	1	48 mg

^a0,16 mg bir başlangıç dozu, 0,8 mg ara doz, 3 mg ikinci ara doz ve 48 mg tam dozdur.

TEPKINLY, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar uygulanmalıdır.

Sitokin salınım sendromu (CRS) için önerilen ilaç öncesi tedaviye ilişkin ayrıntılar Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3 Epcoritamab öncesi tedavi

Siklus	İlaç öncesi tedavi gerektiren hasta	İlaç öncesi tedavi	Uygulama
Siklus 1	Tüm hastalar	Deksametazon ^b (15 mg oral veya intravenöz) veya Prednizolon (100 mg oral veya intravenöz) veya eşdeğeri	- Haftalık epcoritamab uygulamasından 30-120 dakika önce - Ve Siklus 1'de haftalık epcoritamab uygulamasını takip eden üç ardışık gün boyunca
		- Difenhidramin (50 mg oral veya intravenöz) veya eşdeğeri - Parasetamol (650 - 1000 mg oral)	Her haftalık epcoritamab uygulamasından 30-120 dakika önce
Siklus 2 ve sonraki sikluslar	Önceki dozda Derece 2 veya 3 ^a CRS yaşayan hastalar	Deksametazon ^b (15 mg oral veya intravenöz) veya Prednizolon (100 mg oral veya intravenöz) veya eşdeğeri	- Derece 2 veya 3a CRS olayından sonra bir sonraki epcoritamab uygulamasından 30-120 dakika önce ve takip eden üç ardışık gün boyunca - Epcoritamab uygulandıktan sonra herhangi bir derece CRS görülme-yene kadar
^a Derece 4 CRS olayının ardından hastaların epcoritamab tedavisi kalıcı olarak sonlandırılacaktır.			
^b Deksametazon, GCT3013-01 Optimizasyon çalışmasına göre CRS profilaksisi için tercih edilen kortikosteroiddir.			

Özellikle steroidlerin eş zamanlı kullanımı sırasında *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) ve herpes virüsü enfeksiyonlarına karşı profilaksi şiddetle tavsiye edilir.

TEPKİNLİ, yeterli hidrasyon yapılmış hastalara uygulanmalıdır.

Tıbbi açıdan kontrendike olmadığı sürece, tüm hastaların Siklus 1 sırasında aşağıdaki sıvı kılavuzlarına uyması şiddetle tavsiye edilir.

- Her bir epcoritamab uygulaması öncesinde 24 saat boyunca 2 ila 3 L sıvı alımı
- Her bir epcoritamab uygulaması öncesinde 24 saat boyunca antihipertansif ilaçların kullanımına ara verilmesi

- *Epcoritamab gününde doz uygulanmadan önce 500 ml izotonik intravenöz (IV) sıvı uygulanması VE*
- *Her bir epcoritamab uygulaması sonrasında 24 saat boyunca 2 ila 3 L sıvı alımı.*

Klinik tümör lizis sendromu (CTLS) riski yüksek olan hastaların hidrasyon ve ürik asit düşürücü ajanlarla profilaktik tedavi almaları önerilir.

Hastalar, epcoritamab uygulamasını takiben CRS ve/veya immün efektör hücre ile ilişkili nörotoksisite sendromunun (ICANS) belirti ve semptomları açısından izlenme ve geçerli uygulama kılavuzlarına göre yönetilmelidir. Hastalara, CRS ve ICANS ile ilişkili belirti ve semptomlar ve herhangi bir zamanda belirti veya semptomların ortaya çıkması halinde derhal tıbbi yardım almaları konusunda danışmanlık verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

DBBHL hastaları, CRS ve/veya ICANS belirti ve semptomlarını izlemek için 48 mg'lık Siklus 1 15.gün dozunun uygulanmasından sonra 24 saat süreyle hastaneye yatırılmalıdır.

Doz değişiklikleri ve advers reaksiyonların tedavi edilmesi

Sitokin salınım sendromu (CRS)

Epcoritamab ile tedavi edilen hastalarda CRS gelişebilir. Ateş, hipoksi ve hipotansiyonun diğer nedenleri değerlendirilmelidir ve tedavi edilmelidir. CRS'den şüpheleniliyorsa Tablo 4'teki önerilere göre tedavi uygulanmalıdır. CRS yaşayan hastalar, planlanan bir sonraki epcoritamab uygulaması sırasında daha sık izlenmelidir.

Tablo 4 CRS sınıflandırması ve tedavi kılavuzu

Derece ^a	Önerilen tedavi	Epcoritamab doz değişikliği
Derece 1 Ateş (vücut ısısı ≥ 38 °C)	Ateş düşürücüler ve intravenöz hidrasyon gibi destekleyici tedavi veriniz. Deksametazon^b başlanabilir. İleri yaş, yüksek tümör yükü, dolaşımdaki tümör hücreleri, antipiretiklere dirençli ateş durumlarında Anti-sitokin tedavisi olarak tosilizumab^d düşünülmelidir. ICANS'ın eşlik ettiği CRS için Tablo 5'e bakınız.	CRS olayı düzelene kadar epcoritamabı durdurunuz.

Derece ^a	Önerilen tedavi	Epcoritamab doz değişikliği
Derece 2 - Ateş (vücut ısısı ≥ 38 °C) - ve - Vazopresör gerektirmeyen hipotansiyon - ve/veya - Nazal kanül veya darbe yoluyla düşük akışlı oksijen^e gerektiren hipoksi	Ateş düşürücüler ve intravenöz hidrasyon gibi destekleyici tedavi veriniz. Deksametazon^b düşünülmelidir. Anti-sitokin tedavisi olarak tosilizumab^d önerilir. CRS deksametazon ve tosilizumaba dirençli ise: Alternatif immünosupresanlar^g ve metilprednizolon 1000 mg/gün intravenöz olarak klinik iyileşme sağlanana kadar uygulanmalıdır. ICANS'ın eşlik ettiği CRS için Tablo 5'e bakınız.	CRS olayı düzelene kadar epcoritamabı durdurunuz.
Derece 3 - Ateş (vücut ısısı ≥ 38 °C) - ve - Vazopressin ile birlikte veya vazopressin olmadan bir vazopresör gerektiren hipotansiyon - ve/veya - Nazal kanül, yüz maskesi, geri solumasız maske veya venturi maskesi yoluyla yüksek akışlı oksijen^f gerektiren hipoksi	Ateş düşürücüler ve intravenöz hidrasyon gibi destekleyici tedavi veriniz. Deksametazon^c uygulanmalıdır. Anti-sitokin tedavisi olarak tosilizumab^d önerilir. CRS deksametazon ve tosilizumaba dirençli ise: Alternatif immünosupresanlar^g ve metilprednizolon 1000 mg/gün intravenöz olarak klinik iyileşme sağlanana kadar uygulanmalıdır. ICANS'ın eşlik ettiği CRS için Tablo 5'e bakınız.	CRS olayı düzelene kadar epcoritamabı durdurunuz. Derece 3 CRS'nin 72 saatten uzun sürmesi durumunda epcoritamab kesilmelidir. 2'den fazla ayrı Derece 3 CRS olayı gelişirse, her olay 72 saat içinde Derece 2'ye gerilese de epcoritamab kesilmelidir.

Derece ^a	Önerilen tedavi	Epcoritamab doz değişikliği
Derece 4 - Ateş (vücut ısısı $\geq 38^{\circ}\text{C}$) - ve ≥ 2 vazopresör (vazopressin hariç) gerektiren hipotansiyon - ve/veya - Pozitif basınçlı ventilasyon (örn. CPAP, BiPAP, entübasyon ve mekanik ventilasyon) gerektiren hipoksi	Ateş düşürücüler ve intravenöz hidrasyon gibi destekleyici tedavi veriniz. Deksametazon^c uygulanmalıdır. Anti-sitokin tedavisi olarak tosilizumab^d önerilir. CRS deksametazon ve tosilizumaba dirençli ise: Alternatif immünosupresanlar^g ve metilprednizolon 1000 mg/gün intravenöz olarak klinik iyileşme sağlanana kadar uygulanmalıdır. ICANS'ın eşlik ettiği CRS için Tablo 5'e bakınız.	Epcoritamabı kalıcı olarak kesiniz.

^a ASTCT konsensüs kriterlerine göre derecelendirilen CRS

^b Deksametazon günde 10-20 mg (veya eşdeğeri) olarak uygulanmalıdır.

^c Deksametazon 6 saatte bir 10-20 mg intravenöz olarak uygulanmalıdır.

^d Tosilizumab 1 saat boyunca intravenöz olarak 8 mg/kg (doz başına 800 mg'ı geçmeyecek şekilde). Gerektiğinde en az 8 saat sonra tosilizumabı tekrarlayınız. 24 saatlik sürede maksimum 2 doz

^e Düşük akışlı oksijen, < 6 L/dakika verilen oksijen olarak tanımlanır.

^f Yüksek akışlı oksijen, ≥ 6 L/dakika verilen oksijen olarak tanımlanır.

^g Riegler L et al. 2019)

İmmün efektör hücre ile ilişkili nörotoksisite sendromu (ICANS)

Hastalar ICANS belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Nörolojik semptomların diğer nedenleri dışlanmalıdır. ICANS'tan şüpheleniliyorsa Tablo 5'teki önerilere göre tedavi edilmelidir.

Tablo 5 ICANS derecelendirmesi ve tedavi kılavuzu

Derece ^a	Önerilen tedavi	Epcoritamab doz değişikliği
Derece 1^b ICE puanı ^c 7-9 ^b veya azalmış bilinç düzeyi ^b : kendiliğinden uyanır.	Deksametazon ile tedavi^d ICANS düzelene kadar sedatif olmayan nöbet önleyici tıbbi ürünleri (örn. levetirasetam) düşünülmelidir. Eşzamanlı CRS bulunmuyorsa:	Olay düzelene kadar epcoritamabı durdurunuz.

Derece ^a	Önerilen tedavi	Epcoritamab doz değişikliği
	- Anti-sitokin tedavisi önerilmez. Eşzamanlı CRS ile birlikte ICANS için: - Deksametazon ile tedavi^d - Mümkünse tosilizumaba alternatif immün baskılayıcıları^e seçiniz.	
Derece 2^b ICE puanı ^c 3-6 veya azalmış bilinç düzeyi ^b : sese uyanır.	Deksametazon ile tedavi^f ICANS düzelene kadar sedatif olmayan nöbet önleyici tıbbi ürünleri (örn. levetirasetam) düşününüz. Eşzamanlı CRS bulunmuyorsa: - Anti-sitokin tedavisi önerilmez. Eşzamanlı CRS ile birlikte ICANS için: - Deksametazon ile tedavi^d - Mümkünse tosilizumaba alternatif immün baskılayıcıları^e seçiniz.	Olay düzelene kadar epcoritamabı durdurunuz.
Derece 3^b ICE puanı ^c 0-2 veya azalmış bilinç düzeyi ^b : yalnızca dokunsal uyaranlarla uyanır, veya nöbetler ^b : hızlı düzelen fokal veya jeneralize herhangi bir klinik nöbet, veya Elektroensefalogramda (EEG) müdahale ile düzelen konvülsif olmayan nöbetler, veya kafa içi basınç artışı: nörogörüntüleme ^c fokal/lokal ödem ^b	Deksametazon ile tedavi^g - Yanıt yoksa 1000 mg/gün metilprednizolon tedavisine başlayınız. ICANS düzelene kadar sedatif olmayan nöbet önleyici tıbbi ürünleri (örn. levetirasetam) düşününüz. Eşzamanlı CRS bulunmuyorsa: - Anti-sitokin tedavisi önerilmez. Eşzamanlı CRS ile birlikte ICANS için: - Deksametazon ile tedavi - Yanıt yoksa 1000 mg/gün metilprednizolon tedavisine başlayınız. - Mümkünse tosilizumaba alternatif immün baskılayıcıları^e seçiniz.	Epcoritamabı kalıcı olarak kesiniz.

Derece ^a	Önerilen tedavi	Epcoritamab doz değişikliği
Derece 4^b ICE puanı ^{c, b} 0 veya azalmış bilinç düzeyi ^b : - Hasta uyandırılmaz veya uyanmak için güçlü veya tekrarlayan dokunsal uyaranlara ihtiyaç duyar, veya - Sersemlik veya koma, Veya Nöbetler ^b : - Yaşamı tehdit eden uzun süreli nöbet (> 5 dakika), veya - Arada başlangıç düzeyine dönmeyen tekrarlayan klinik veya elektriksel nöbetler, veya motor bulgular ^b : - Hemiparezi veya paraparezi gibi derin fokal motor fonksiyon güçsüzlüğü, veya aşağıdaki gibi belirti/semptomlarla birlikte artan kafa içi basıncı/serebral ödem ^b : - Nörogörüntülemeye yaygın beyin ödemi, veya - deserebre veya dekortike postür, veya VI. kranial sinir felci, veya - Papilödem, veya - Cushing üçlüsü	Deksametazon ile tedavi ^g - Yanıt yoksa 1000 mg/gün metilprednizolon tedavisine başlayınız. - ICANS düzelene kadar sedatif olmayan nöbet önleyici tıbbi ürünleri (örn. levetirasetam) düşününüz. Eşzamanlı CRS bulunmuyorsa: - Anti-sitokin tedavisi önerilmez. Eşzamanlı CRS ile birlikte ICANS için: - Deksametazon ile tedavi - Yanıt yoksa 1000 mg/gün metilprednizolon tedavisine başlayınız. - Mümkünse tosilizumaba alternatif immün baskılayıcıları^e seçiniz.	Epcoritamabı kalıcı olarak kesiniz.

^a ICANS, ASTCT ICANS Konsensüs Derecelendirmesine göre derecelendirilmiştir.

^b ICANS derecesi, başka herhangi bir nedene bağlanamayan en şiddetli olaya (ICE puanı, bilinç düzeyi, nöbetler, motor bulgular, artmış KİB/serebral ödem) göre belirlenir.

^c Hasta uyandırılabilirse ve İmmün Eftör Hücre ile İlişkili Ensefalopati (ICE) Değerlendirmesini gerçekleştirebiliyorsa, şunları değerlendiriniz: Oryantasyon (yıl, ay, şehir, hastaneye uyumlanma= 4 puan); Adlandırma (3 nesneyi adlandırmak, örneğin saati, kalemi, düğmeyi işaret ederek= 3 puan); Komutları Takip Etme (örneğin, “bana 2 parmağını göster” veya “gözlerini kapat ve dilini çıkar” = 1 puan); Yazma (standart cümle yazma yeteneği = 1 puan); ve Dikkat (100'den geriye doğru 10'a kadar saymak = 1 puan). Hasta uyanamıyorsa ve ICE Değerlendirmesini yapamıyorsa (Derece 4 ICANS) = 0 puan.

Derece ^a	Önerilen tedavi	Epcoritamab doz değişikliği
^d Deksametazon her 12 saatte bir 10 mg intravenöz olarak uygulanmalıdır. ^e Riegler L et al. (2019) ^f Deksametazon 10-20 mg intravenöz olarak her 12 saatte bir ^g Deksametazon 10-20 mg intravenöz olarak her 6 saatte bir		

Tablo 6 Diğer advers reaksiyonlar için önerilen doz değişiklikleri

Advers Reaksiyon ¹	Şiddet ¹	Eylem
Enfeksiyonlar (bölüm 4.4)	Derece 1-4	- Aktif enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyon düzelene kadar epcoritamab tedavisine ara veriniz. - Derece 4 için epcoritamab'ı kalıcı olarak kesmeyi düşününüz.
Nötropeni veya febril nötropeni (bölüm 4.8)	Mutlak nötrofil sayısı $0,5 \times 10^9/L$ 'den az	Mutlak nötrofil sayısı $0,5 \times 10^9/L$ veya daha yüksek olana kadar epcoritamab tedavisine ara veriniz.
Trombositopeni (bölüm 4.8)	Trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ 'den az	Trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ veya daha yüksek olana kadar epcoritamab tedavisine ara veriniz.
Diğer advers reaksiyonlar (bölüm 4.8)	Derece 3 veya daha yüksek	Toksosite Derece 1'e veya başlangıç düzeyine gerileyene kadar epcoritamab tedavisine ara veriniz.
¹ Ulusal Kanser Enstitüsü Yaygın Advers Olaylar Terminoloji Kriterleri (NCI CTCAE), Versiyon 5.0'a dayanmaktadır.		

Unutulan veya geciken doz
Diffüz büyük B hücreli lenfoma

Aşağıdaki durumlarda tekrar doz artırma siklusu başlatılmalıdır (standart CRS profilaksisi içeren Siklus 1 ile aynı):

- Başlangıç dozu (0,16 mg) ile ara doz (0,8 mg) arasında 8 günden fazla süre geçmiş ise, veya
- Ara doz (0,8 mg) ile ilk tam doz (48 mg) arasında 14 günden fazla süre geçmiş ise, veya
- Tam dozlar (48 mg) arasında 6 haftadan fazla süre geçmiş ise.

Tekrar doz artırma siklusu tamamlandıktan sonra, hasta planlanan bir sonraki tedavi siklusunun 1. günü (dozun geciktirildiği siklusu takip eden siklus) ile tedaviye devam etmelidir.

Foliküler lenfoma

Aşağıdaki durumlarda tekrar doz artırma siklusu başlatılmalıdır (standart CRS profilaksisi içeren Siklus 1 ile aynı):

- *Başlangıç dozu (0,16 mg) ile ara doz (0,8 mg) arasında 8 günden fazla süre geçmiş ise veya*
- *Ara doz (0,8 mg) ile ikinci ara doz (3 mg) arasında 8 günden fazla süre geçmiş ise veya*
- *İkinci ara doz (3 mg) ile ilk tam doz (48 mg) arasında 14 günden fazla süre geçmiş ise veya*
- *Herhangi iki tam doz (48 mg) arasında 6 haftadan fazla süre geçmiş ise*

Tekrar doz artırma siklusu tamamlandıktan sonra, hasta planlanan bir sonraki tedavi siklusunun 1. günü (dozun geciktirildiği siklusu takip eden siklus) ile tedaviye devam etmelidir

Uygulama şekli:

TEPKİNLİ subkütan kullanım içindir. Tercihen alt karın kısmına veya uyluğa yalnızca subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanmalıdır. Özellikle haftalık uygulama programı sırasında (yani Siklus 1-3) enjeksiyon yerinin soldan sağa veya tam tersi şekilde değiştirilmesi önerilir. Tıbbi ürünün uygulamadan önce seyreltilmesine ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olduğu düşünülmemektedir. Epcoritamab'ın etkililik çalışmalarında, kreatinin klerensi 45 ml/dk'dan daha düşük olan hastalar dahil edilmemiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği ve son evre böbrek hastalığı olan hastalar için herhangi bir doz önerisi yapılamamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olduğu düşünülmemektedir. Epcoritamab, şiddetli karaciğer yetmezliği (total bilirubin > 3 kat ULN ve herhangi bir AST olarak tanımlanır) olan hastalarda çalışılmamıştır ve orta derecede karaciğer yetmezliği (total bilirubin > 1,5 ila 3 kat ULN ve herhangi bir AST olarak tanımlanır) olan hastalarda veriler sınırlıdır. Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için herhangi bir doz önerisi yapılamamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

≥ 65 yaş hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

TEPKİNLİ'nin 18 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sitokin salınım sendromu (CRS)

Epcoritamab alan hastalarda hayatı tehdit eden veya ölümcül olabilen CRS meydana gelebilir. CRS'nin en yaygın belirti ve semptomları arasında ateş, hipotansiyon ve hipoksi yer almaktadır. İkiden fazla hastada görülen diğer CRS belirti ve semptomları arasında üşüme, taşikardi, baş ağrısı ve nefes darlığı yer almaktadır.

Çoğu CRS olayı Siklus 1'de meydana gelmiştir ve epcoritamabın ilk tam dozuyla ilişkilendirilmiştir. Profilaktik kortikosteroid uygulanması CRS riskini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Epcoritamab uygulamasını takiben hastalar CRS belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. CRS'nin ilk belirti veya semptomlarında, uygun şekilde tosilizumab ve/veya kortikosteroidlerle destekleyici bakım tedavisi başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, Tablo 4). Hastalara CRS ile ilişkili belirti ve semptomlar konusunda danışmanlık verilmeli ve hastalara herhangi bir zamanda belirti veya semptomların ortaya çıkması durumunda sağlık uzmanlarıyla iletişime geçmeleri ve derhal tıbbi yardım almaları talimatı verilmelidir. CRS'nin yönetimi, CRS'nin şiddetine bağlı olarak epcoritamabın geçici olarak ertelenmesini veya kesilmesini gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2).

DBBHL hastaları, CRS belirti ve semptomlarını izlemek için 48 mg'lık Siklus 1 15. gün dozunun uygulanmasından sonra 24 saat süreyle hastaneye yatırılmalıdır.

Hemofagositik Lenfhistiyositoz (HLH)

Epcoritamab alan hastalarda ölümcül olaylar da dahil olmak üzere hemofagositik lenfhistiyositoz (HLH) bildirilmiştir. HLH; ateş, deri döküntüsü, lenfadenopati, hepatomegali ve/veya splenomegali ve sitopenilerle karakterize, hayatı tehdit eden bir sendromdur. CRS'nin seyri atipik veya uzamış ise HLH göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalar HLH'nin klinik belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. HLH şüphesi varlığında, epcoritamab tedavisi tanısal değerlendirme için derhal kesilmeli ve HLH tedavisine başlanmalıdır. HLH tanısı doğrulanırsa, Tepkinly uygulaması kesilmelidir.

İmmün efektör hücre ile ilişkili nörotoksisite sendromu (ICANS)

Epcoritamab alan hastalarda ölümcül olaylar da dahil olmak üzere ICANS meydana gelmiştir. ICANS, afazi, bilinç düzeyinde değişiklik, bilişsel becerilerde bozulma, motor fonksiyonlarda güçsüzlük, nöbetler ve beyin ödemi olarak kendini gösterebilir.

ICANS vakalarının çoğunluğu epcoritamab tedavisi Siklus 1'de meydana gelmiştir, ancak bazıları gecikmiş başlangıçla ortaya çıkmıştır.

Epcoritamab uygulamasını takiben hastalar ICANS belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. ICANS'ın ilk belirti ve semptomlarında, uygun şekilde kortikosteroidler ve sedatif olmayan nöbet önleyici tıbbi ürünlerle tedavi başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, Tablo 5). Hastalara ICANS'ın belirti ve semptomları ve olayların başlamasının gecikebileceği konusunda danışmanlık verilmelidir. Hastalara, herhangi bir zamanda belirti veya semptomların ortaya çıkması durumunda sağlık uzmanlarıyla iletişime geçmeleri ve derhal tıbbi yardım almaları talimatı verilmelidir. Epcoritamab önerildiği şekilde ertelenmeli veya kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

DBBHL hastaları, ICANS belirti ve semptomlarını izlemek için 48 mg'lık Siklus 1 15. gün dozunun uygulanmasından sonra 24 saat süreyle hastaneye yatırılmalıdır.

Ciddi enfeksiyonlar

Epcoritamab tedavisi enfeksiyon riskinde artışa neden olabilir. Klinik çalışmalarda epcoritamab ile tedavi edilen hastalarda ciddi veya ölümcül enfeksiyonlar gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Klinik olarak anlamlı aktif sistemik enfeksiyonu olan hastalarda epcoritamab uygulamasından kaçınılmalıdır.

Epcoritamab tedavisi öncesinde ve sırasında profilaktik antimikrobiyaller uygun şekilde uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Hastalar, epcoritamab uygulamasından önce ve sonra enfeksiyon belirti ve semptomları açısından izlenmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. Febril nötropeni durumunda hastalar enfeksiyon açısından değerlendirilmeli ve yerel kılavuzlara göre antibiyotikler, sıvılar ve diğer destekleyici bakımlarla tedavi edilmelidir.

Epcoritamab alan hastalarda hipogamaglobülinemi de bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Tedavi öncesinde ve tedavi sırasında immünoglobulin (Ig) düzeyleri izlenmelidir. Hastalar, enfeksiyon önlemleri ve antimikrobiyal profilaksi dahil olmak üzere yerel kurumsal yönergelere göre tedavi edilmelidir.

Epcoritamab ile tedavi edilen ve daha önce diğer immünosüpresif ilaçlarla da tedavi edilmiş hastalarda, ölümle sonuçlanan vakalar da dâhil olmak üzere progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir. Epcoritamab tedavisi sırasında PML'yi düşündüren nörolojik semptomlar ortaya çıkarsa, epcoritamab tedavisi kesilmeli ve uygun tanısal değerlendirmeler başlatılmalıdır.

Tümör lizis sendromu (TLS)

Epcoritamab alan hastalarda TLS bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). TLS riski yüksek olan hastaların hidrasyon ve ürik asit düşürücü ajanlarla profilaktik tedavi almaları önerilir. Hastalar, özellikle yüksek tümör yükü veya hızlı proliferatif tümörleri olan hastalar ve böbrek fonksiyonu azalmış hastalar olmak üzere TLS belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. Hastalar kan kimyası açısından izlenmeli ve anormallikler derhal tedavi edilmelidir.

Tümör alevlenmesi

Epcoritamab ile tedavi edilen hastalarda tümör alevlenmesi rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Belirtiler lokalize ağrı ve şişlik içerebilir. Epcoritamabın etki mekanizmasıyla tutarlı olarak, tümör alevlenmesi muhtemelen epcoritamab uygulamasını takiben T hücrelerinin tümör bölgelerine akışından kaynaklanmaktadır.

Tümör alevlenmesi için tanımlanmış spesifik bir risk faktörü yoktur; ancak hava yollarına ve/veya hayati bir organa yakın yerleşimli büyük tümörleri olan hastalarda tümör alevlenmesine sekonder kitle etkisine bağlı olarak yüksek risk ve morbidite riski vardır. Epcoritamab ile tedavi edilen hastalar, kritik anatomik bölgelerdeki tümör alevlenmesi açısından izlenmeli ve değerlendirilmelidir.

CD20-negatif hastalık

Epcoritamab ile tedavi edilen CD20-negatif DBBHL ve CD20-negatif FL hastalarına ilişkin sınırlı veri mevcuttur ve CD20-negatif DBBHL ve CD20-negatif FL hastalarının, CD20-pozitif DBBHL ve CD20-pozitif FL hastalarına kıyasla daha az fayda görmesi mümkündür. CD20

negatif DBBHL ve FL hastalarının epcoritamab tedavisiyle ilişkili potansiyel riskler ve faydalar dikkate alınmalıdır.

Hasta kartı

Doktor, hastayı CRS ve ICANS riski ile CRS ve ICANS'ın tüm belirti ve semptomları konusunda bilgilendirmelidir. Hastalara, CRS ve/veya ICANS belirti ve semptomları yaşamaları halinde derhal tıbbi yardım almaları talimatı verilmelidir. Hastalara bir hasta kartı verilmeli ve kartı her zaman yanlarında taşımaları söylenmelidir. Bu kart, yaşanması durumunda hastayı derhal tıbbi yardıma başvurmaya sevk edecek CRS ve ICANS semptomlarını açıklamaktadır.

İmmünizasyon

Epcoritamab tedavisi sırasında canlı ve/veya canlı zayıflatılmış aşılardan yapılmamalıdır. Canlı aşı yapılan hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Etkisi bilinen yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

Bu tıbbi ürün her flakonda 27,33 mg/ml'ye eşdeğer 21,9mg sorbitol içerir.

Bu tıbbi ürün, her flakonda 0,42 mg polisorbata 80 içerir, bu da 0,4 mg/ml'ye eşdeğerdir. Polisorbata 80 alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Belirli proinflatuar sitokinlerin epcoritamab tarafından geçici olarak yükseltilmesi, CYP450 enzim aktivitelerini baskılayabilir. Terapötik indeksi dar olan CYP450 substratları ile tedavi edilen hastalarda epcoritamab tedavisi başlatıldığında terapötik izlem düşünülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara, epcoritamab tedavisi sırasında ve son dozdan sonra en az 4 ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmelidir. Epcoritamab tedavisine başlamadan önce üreme potansiyeli bulunan kadınlarda gebelik durumu doğrulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Etki mekanizmasına bağlı olarak, epcoritamab gebe kadınlara uygulandığında B hücreli lenfositopeni ve normal immün yanıtlarda değişiklikler dahil olmak üzere fetal zarara neden olabilir. Epcoritamabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Epcoritamab ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Epcoritamab gibi IgG1 antikorları plasentayı geçerek fetal maruziyete neden olabilir. Gebe kadınlara fetüse yönelik potansiyel risk konusunda bilgi verilmelidir. Epcoritamabın gebelik sırasında ve doğum kontrolü kullanmayan/çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Epcoritamabın insan sütüne geçip geçmediği veya süt üretimine etkisi bilinmemektedir. IgG'lerin sütte mevcut olduğu bilindiğinden, epcoritamaba neonatal maruziyet emzirme şeklinde geçişle meydana gelebilir. Epcoritamab tedavisi sırasında ve son dozdan sonra en az 4 ay süreyle emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Epcoritamab ile herhangi bir fertilite çalışması yapılmamıştır (bkz. Bölüm 5.3). Epcoritamabın erkek ve kadın fertilitesi üzerinde etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

Epcoritamabın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde majör etkisi vardır. ICANS potansiyeli nedeniyle, epcoritamab alan hastalarda bilinç düzeyinde değişiklik riski bulunmaktadır (bkz. bölüm 4.4). Hastalara araç kullanırken, bisiklete binerken veya ağır veya potansiyel olarak tehlikeli makineler kullanırken dikkatli olmaları (veya semptomatikse kaçınmaları) tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Epcoritamabın güvenliliği, iki veya daha fazla basamak sistemik tedavi sonrasında relaps ve refrakter büyük B hücreli lenfoma (N=167), foliküler lenfoma (N=129) ve foliküler lenfoma (3 adımlı artırma dozlama programı N=86) hastalığı olan 382 hastada yapılan randomize olmayan, tek kollu GCT3013-01 çalışmasında değerlendirilmiştir ve 48 mg doza kaydolan ve en az bir doz epcoritamab alan tüm hastaları içermiştir.

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyim sırasında epcoritamab ile ilişkili olarak aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Medyan epcoritamab maruziyet süresi 4,9 ay (aralık: <1 ila 30 ay) olmuştur.

En yaygın advers reaksiyonlar ($\geq$ %20) arasında CRS, enjeksiyon yeri reaksiyonları, yorgunluk, viral enfeksiyon, nötropeni, kas-iskelet sistemi ağrısı, ateş ve ishal yer almıştır.

Hastaların %50'sinde ciddi advers reaksiyonlar meydana gelmiştir. En sık görülen ciddi advers reaksiyon ($\geq$ %10) sitokin salınım sendromudur (%34). 14 hasta (%3,7) ölümcül bir advers

reaksiyon yaşamıştır (9 hastada (%2,4) pnömoni, 4 hastada (%1,0) viral enfeksiyon ve 1 hastada (%0,3) ICANS).

Hastaların %6,8'inde tedavinin kesilmesine neden olan advers reaksiyonlar meydana gelmiştir. 14 hastada (%3,7) pnömoni, 8 hastada (%2,1) viral enfeksiyon, 2 hastada yorgunluk (% 0,5) ve 1'er hastada (%0,3) CRS, ICANS veya ishal nedeniyle epcoritamab tedavisi kesilmiştir.

Hastaların %42'sinde advers reaksiyonlar nedeniyle doz gecikmeleri meydana gelmiştir. Doz gecikmelerine ($\geq$ %3) yol açan advers reaksiyonlar viral enfeksiyonlar (%17), CRS (%11), nötropeni (%5,2), pnömoni (%4,7), üst solunum yolu enfeksiyonu (%4,2) ve ateş (%3,7)'dir

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Epcoritamab için klinik çalışmalardan elde edilen advers reaksiyonlar (Tablo 7) MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir ve aşağıdaki kurallara dayanmaktadır: çok yaygın ($\geq$ 1/10); yaygın ($\geq$ 1/100 ila $<$ 1/10); yaygın olmayan ($\geq$ 1/1000 ila $<$ 1/100); seyrek ($\geq$ 1/10.000 ila $<$ 1/1000); çok seyrek ($<$ 1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 7 Epcoritamab ile tedavi edilen relaps veya refrakter BBHL ve FL hastalarında bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı / tercihli terim veya advers reaksiyon	Tüm dereceler	Derece 3-4
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
Viral enfeksiyon ^a	Çok yaygın	Yaygın
Pnömoni ^b	Çok yaygın	Yaygın
Üst solunum yolu enfeksiyonları ^c	Çok yaygın	Yaygın
Fungal enfeksiyon ^d	Yaygın	
Sepsis ^e	Yaygın	Yaygın
Selülit	Yaygın	Yaygın
İyi huylu, kötü huylu ve belirlenmemiş neoplazmalar (kist ve polipler de dahil olmak üzere)		
Tümör alevlenmesi	Yaygın	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Nötropeni ^f	Çok yaygın	Çok yaygın
Anemi ^g	Çok yaygın	Yaygın
Trombositopeni ^h	Çok yaygın	Yaygın
Lenfopeni ⁱ	Çok yaygın	Yaygın
Febril nötropeni	Yaygın	Yaygın
Hemofagositik lenfositik lenfositosis ^j	Yaygın olmayan	Seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları		
Sitokin salınımı sendromu ^j	Çok yaygın	Yaygın
Hipogamaglobülinemi	Çok yaygın	Yaygın olmayan
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		
İştah azalması	Çok yaygın	Yaygın olmayan

Sistem organ sınıfı / tercihli terim veya advers reaksiyon	Tüm dereceler	Derece 3-4
Hipokalemi	Yaygın	Yaygın
Hipofosfatemi	Yaygın	Yaygın
Hipomagnezemi	Yaygın	Yaygın olmayan
Tümör lizis sendromu ^k	Yaygın	Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları		
Baş ağrısı	Çok yaygın	Yaygın olmayan
İmmün efektör hücre ile ilişkili nörotoksisite sendromu ^j	Yaygın	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar		
Kardiyak aritmiler ^l	Yaygın	Yaygın olmayan
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		
Plevral efüzyon	Yaygın	Yaygın
Gastrointestinal hastalıkları		
İshal	Çok yaygın	Yaygın olmayan
Abdominal ağrı ^m	Çok yaygın	Yaygın
Mide bulantısı	Çok yaygın	Yaygın olmayan
Kusma	Yaygın	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Döküntü ⁿ	Çok yaygın	
Kaşıntı	Yaygın	
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		
Kas-iskelet sistemi ağrısı ^o	Çok yaygın	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi koşulları		
Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ^p	Çok yaygın	
Yorgunluk ^q	Çok yaygın	Yaygın
Ateş ^r	Çok yaygın	Yaygın
Ödem ^s	Çok yaygın	Yaygın
Araştırmalar		
Alanin aminotransferaz artışı	Yaygın	Yaygın
Aspartat aminotransferaz artışı	Yaygın	Yaygın
Kan kreatinin artışı	Yaygın	
Plazma sodyum düzeyinde azalma ^t	Yaygın	Yaygın olmayan
Alkalen fosfataz artışı	Yaygın	

Advers reaksiyonlar NCI CTCAE versiyon 5.0 kullanılarak derecelendirilmiştir.

^a Viral enfeksiyon; COVID-19, sitomegalovirüs koryoretinit, sitomegalovirüs kolit, sitomegalovirüs enfeksiyonu, sitomegalovirüs enfeksiyonu reaktivasyonu, viral gastroenterit, Herpes simpleks, Herpes simpleks reaktivasyonu, Herpes virüs enfeksiyonu, Herpes zoster, oral herpes, post-akut COVID-19 sendromu ve Varisella zoster virüsü enfeksiyonu içerir.

^b Pnömoni, COVID-19 pnömonisi ve pönomoni içerir.

^c Üst solunum yolu enfeksiyonu larenjit, faranjit, solunum sinsityal virüs enfeksiyonu, rinit, rinovirüs enfeksiyonu ve üst solunum yolu enfeksiyonunu içerir.

^d Fungal enfeksiyon kandida enfeksiyonu, özofageal kandidiyaz, oral kandidiya ve orofaringeal kandidiyazı içerir.

^e Sepsis bakteriyemi, sepsis ve septik şoku içerir.

^f Nötropeni, nötropeni ve nötrofil sayısının azalmasını içerir.

^G Anemi, anemiyi ve serum ferritin düzeyinin azalmasını içerir.

^H Trombositopeni, trombosit sayısında azalma ve trombositopeniyi içerir.

ⁱ Lenfopeni, lenfosit sayısında azalma ve lenfopeniyi içerir.

^J Olayların dereceleri,, Amerikan Transplantasyon ve Hücrel Tedavi Derneği (ASTCT) konsensus kriterlerine göre derecelendirilmiştir.

^k Klinik Tümör Lizis Sendromu Cairo-Bishop'a göre derecelendirilmiştir.

^l Kardiyak aritmiler arasında bradikardi, sinüs bradikardisi, sinüs taşikardisi, supraventriküler taşikardi ve taşikardi bulunur.

^m Abdominal ağrı; abdominal rahatsızlık, abdominal ağrı, alt abdominal ağrı, üst abdominal ağrı ve abdominal hassasiyeti içerir.

ⁿ Döküntü; döküntü, eritematöz döküntü, makular döküntü, makülo-papüler döküntü, papüler döküntü, pruritik döküntü, püstüler döküntüyü ve veziküler döküntüyü içerir.

^o Kas-iskelet sistemi ağrısı; sırt ağrısı, kemik ağrısı, yan ağrısı, kas-iskelet sistemi göğüs ağrısı, kas-iskelet sistemi ağrısı, miyalji, boyun ağrısı, kalp dışı göğüs ağrısı, ağrı, ekstremita ağrısı ve omurga ağrısını içerir.

^p Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları arasında enjeksiyon bölgesinde morarma, enjeksiyon bölgesinde eritem, enjeksiyon bölgesinde hipertrofi, enjeksiyon bölgesinde inflamasyon, enjeksiyon bölgesinde kitle, enjeksiyon bölgesinde nodül, enjeksiyon bölgesinde ödem, enjeksiyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon bölgesinde kaşıntı, enjeksiyon bölgesinde döküntü, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, enjeksiyon bölgesinde şişme ve enjeksiyon bölgesinde ürtiker yer alır.

^q Yorgunluk asteni, bitkinlik ve uyuşukluğu içerir.

^r Ateş, vücut ısısının yükselmesini ve ateşi içerir.

^s Ödem yüzde ödem, genel ödem, ödem, periferik ödem periferik şişlik, şişlik ve yüzde şişmeyi içerir.

^t Kan sodyumunda azalma, kan sodyumunda azalma ve hiponatremiyi içerir.

Seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar

Sitokin salınım sendromu

2 basamaklı doz artırma programı (büyük B hücreli lenfoma ve foliküler lenfoma)

Çalışma GCT3013-01'de 2 basamaklı doz artırma programında epcoritamab ile tedavi edilen büyük B hücreli lenfoma ve foliküler lenfoma hastalarının %58'inde (171/296) herhangi bir dereceden CRS meydana gelmiştir. Derece 1 insidansı %35, Derece 2 insidansı %21'dir ve Derece 3 hastaların %2,4'ünde meydana gelmiştir. Hastaların %21'inde tekrarlayan CRS meydana gelmiştir. Başlangıç dozundan sonra hastaların %9,8'inde (Siklus 1, 1. gün); ara dozdan sonra %13'ünde (Siklus 1, 8. gün); ilk tam dozdan sonra %51'inde (Siklus 1, 15. gün), ikinci tam dozdan sonra %6,5'inde (Siklus 1, 22. gün) ve üçüncü tam dozdan veya sonraki dozlardan sonra %3,7'sinde (Siklus 2, 1. gün) herhangi bir dereceden CRS meydana gelmiştir. En son uygulanan epcoritamab dozundan itibaren CRS'nin başlamasına kadar geçen medyan süre 2 gün (aralık: 1-12 gün) olmuştur. İlk tam dozdan sonra başlangıca kadar geçen medyan süre 19,3 saat (aralık: <0,1 -7 gün) olmuştur. CRS hastaların %99'unda düzelmiştir ve CRS olaylarının medyan süresi 2 gün (aralık: 1-54 gün) olmuştur.

CRS yaşayan 171 hastada en yaygın görülen CRS belirti ve semptomları %99 ateş, %32 hipotansiyon ve %16 hipoksi olmuştur. Hastaların $\geq$ %3'sında CRS'nin diğer belirti ve

semptomları arasında üşüme (%11), taşikardi (sinüs taşikardisi dahil (%11)), baş ağrısı (%8,2), bulantı (%4,7) ve kusma (%4,1) yer almıştır. CRS'li hastaların %4,1'inde karaciğer enzimlerinde geçici yükselme (ALT veya AST > 3xULN) CRS ile eşzamanlı görülmüştür. İzlem ve tedavi kılavuzu için Bölüm 4.2 ve 4.4'e bakınız.

3 basamaklı doz artırma programı (foliküler lenfoma)

Çalışma GCT3013-01'de 3 basamaklı doz artırma programında epcoritamab ile tedavi edilen foliküler lenfoma hastalarının %49'unda (42/86) herhangi bir dereceden CRS meydana gelmiştir. Derece 1 insidansı %40, Derece 2 insidansı %9 idi. Derece ≥ 3 CRS olayı hiç bildirilmemiştir. Hastaların %23'ünde tekrarlayan CRS, meydana gelmiştir. Çoğu CRS olayı, Siklus 1 sırasında meydana gelmiş ve hastaların %48'i bir olay yaşamıştır. Siklus 1'de hastaların %12'sinde başlangıç dozundan sonra (Siklus 1 Gün 1), hastaların %5,9'unda ara dozdan sonra (Siklus 1 Gün 8), hastaların %15'inde ikinci ara dozdan sonra (Siklus 1 Gün 15) ve hastaların %37'sinde ilk tam dozdan sonra (Siklus 1 Gün 22) CRS, meydana gelmiştir. En son uygulanan epcoritamab dozundan CRS başlangıcına kadar geçen medyan süre 59 saattir (aralık: 1 ila 8 gün). İlk tam dozdan sonra başlangıca kadar geçen medyan süre 61 saattir (aralık: 1 ila 8 gün). CRS, hastaların %100'ünde düzelmiştir ve CRS olaylarının medyan süresi 2 gün (aralık 1 ila 14 gün) olmuştur.

CRS kaynaklı ciddi advers reaksiyonlar, epcoritamab alan hastaların %28'inde meydana gelmiştir.

CRS kaynaklı doz gecikmeleri, epcoritamab alan hastaların %19'unda meydana gelmiştir.

Tavsiye edilen dozda CRS yaşayan 42 hasta arasında en yaygın ($\geq$ %10) CRS belirti ve semptomları pireksi (%100) ve hipotansiyon (%14) olmuştur. Hastaların %12'sinde CRS olayını yönetmek için kortikosteroid kullanımına ek olarak tosilizumab kullanılmıştır.

İmmün efektör hücre ile ilişkili nörotoksisite sendromu

Çalışma GCT3013-01'de ICANS, epcoritamab ile tedavi edilen hastaların %4,7'sinde (18/382) meydana gelmiştir; %3,1'i Derece 1 ve %1,3'ü Derece 2 yaşamıştır. Bir hasta (%0,3) Derece 5 (ölümcül) olan bir ICANS olayı yaşamıştır. Epcoritamab tedavisinin başlangıcından itibaren ilk ICANS'ın başlangıcına kadar geçen medyan süre (Siklus 1, 1. gün) 18 gün (aralık: 8-141 gün) olmuştur. ICANS, destekleyici tedavi ile hastaların %94'ünde (17/18) düzelmiştir. ICANS'ın düzelmesine kadar geçen medyan süre 2 gün (aralık: 1-9 gün) olmuştur. ICANS'li 18 hastada, ICANS'ın başlangıcı hastaların %11'inde CRS'den önce, %44'ünde CRS ile eşzamanlı olarak, %17'sinde CRS'nin başlangıcından sonra ve %28'inde CRS yokluğunda olmuştur.

Ciddi enfeksiyonlar

Büyük B hücreli lenfoma

Çalışma GCT3013-01'de epcoritamab ile tedavi edilen büyük B hücreli lenfoma hastalarının %25'inde (41/167) herhangi bir derecede ciddi enfeksiyonlar meydana gelmiştir. En sık görülen ciddi enfeksiyonlar arasında COVID-19 (%6,6), COVID-19 pnömonisi (%4,2), pnömoni (%3,6), sepsis (%2,4), üst solunum yolu enfeksiyonu (%1,8), bakteriyemi (%1,2), ve septik şok (%1,2) yer almıştır. Epcoritamab tedavisinin başlangıcından itibaren ilk ciddi enfeksiyonun başlangıcına kadar geçen medyan süre (Siklus 1, 1. gün) 56 gün (aralık: 4-631 gün) ve ciddi enfeksiyonun medyan süresi 15 gün (aralık: 4-125 gün) olmuştur. Yedi (%4,2) hastada Derece 5 enfeksiyon olayları meydana gelmiştir.

Foliküler lenfoma

Çalışma GCT3013-01'de, epcoritamab ile tedavi edilen foliküler lenfomahastalarının %32'sinde (68/215) herhangi bir derecede ciddi enfeksiyonlar meydana gelmiştir. En sık görülen ciddi enfeksiyonlar arasında COVID-19 (%8,8), COVID-19 pnömonisi (%5,6), pnömoni (%3,7), idrar yolu enfeksiyonu (%1,9) ve Pneumocystis jirovecii pnömonisi (%1,4) yer almıştır. Epcoritamab tedavisinin başlangıcından (Siklus 1 Gün 1) itibaren ilk ciddi enfeksiyonun başlangıcına kadar geçen medyan süre 81 gün (aralık: 1 ila 636 gün), ilk ciddi enfeksiyonun medyan süresi 18 gün (aralık: 4 ila 249 gün) olmuştur 8 (%3,7) hastada Derece 5 enfeksiyon olayları meydana gelmiş, bunların 6'sı (%2,8) COVID-19 veya COVID-19 pnömonisine atfedilmiştir.

Nötropeni

Çalışma GCT3013-01'de hastaların %28'inde (105/382) herhangi bir derecede nötropeni meydana gelmiştir; buna %23'ü Derece 3-4 olaylar da dahildir. İlk nötropeni/nötrofil sayısında azalma olayının başlamasına kadar geçen medyan süre 65 gün (aralık: 2-750 gün) ve nötropeni/nötrofil sayısında azalma olayının medyan süresi 15 gün (aralık: 2-415 gün) olmuştur. Nötropeni/nötrofil sayısında azalma olayları olan 105 hastanın %61'i, olayları tedavi etmek için G-CSF almıştır.

Tümör lizis sendromu

Çalışma GCT3013-01'de hastaların %1,0 'inde (4/382) TLS meydana gelmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 18 gün (8 ila 33 gün arası) medyan süresi 3 gün (2 ila 4 gün arası) olmuştur.

Tümör alevlenmesi

Çalışma GCT3013-01'de hastaların %1,6 'sında (6/382) tümör alevlenmesi meydana gelmiş ve bunların tamamı derece 2 olarak görülmüştür. Başlangıca kadar geçen medyan süre 19,5 gün (9-34 gün arası) ve tümör alevlenmesinin medyan süresi 9 gün (1 ila 50 gün arası) olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda, hastayı advers reaksiyonların herhangi bir belirtisi veya semptomu açısından izleyiniz ve uygun destekleyici tedaviyi uygulayınız.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, diğer monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugatları

ATC kodu: L01FX27

Etki mekanizması

Epcoritamab, B hücrelerinde CD20'nin spesifik bir hücre dışı epitopuna ve T hücrelerinde CD3'e bağlanan hümanize IgG1-bispesifik bir antikordur. Epcoritamabın aktivitesi, CD20 eksprese eden kanser hücrelerinin ve CD3 eksprese eden endojen T hücrelerinin epcoritamab tarafından eşzamanlı olarak birleştirilmesine bağlıdır, böylece spesifik T hücresi aktivasyonunu ve CD20 eksprese eden hücrelerin T hücresi aracılı öldürülmesini indükler.

Epcoritamab Fc bölgesi, hedef bağımsız immün efektör mekanizmaları önlemek amacıyla susturulmuştur; bu mekanizmalar arasında antikor bağımlı hücrel sitotoksiste (ADCC), kompleman bağımlı hücrel sitotoksiste (CDC) ve antikor bağımlı hücrel fagositoz (ADCP) bulunmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Epcoritamab, dolaşımdaki B hücrelerinin hızlı ve sürekli tükenmesini tetiklemiştir (tedavi başlangıcında saptanabilir B hücreleri olan hastalarda CD19 B hücresi sayısının ≤ 10 hücre/mikrolitre olması olarak tanımlanır). Tedavi başlangıcında %21 DBBHL'li hastada (n=33) ve %50 FL hastasında (n=56) dolaşımda B hücresi tespit edilebilmiştir. Siklus 1'deki her dozdan hemen sonra dolaşımdaki T hücrelerinde geçici azalma gözlemlenmiş ve bunu sonraki siklularda T hücresi artışı izlemiştir.

Çalışma GCT3013-01'de BBHL hastalarında tavsiye edilen 2 basamaklı doz artırma programında epcoritamabın subkütan uygulanmasını takiben, seçili sitokinlerin (IFN- γ , TNFa, IL-6, IL-2 ve IL-10) dolaşımdaki seviyelerinde geçici ve orta derecede artışlar çoğunlukla ilk tam dozdan (48 mg) sonra meydana gelmiştir; dozdan sonraki 1 ila 4 gün arasında pik seviyelere ulaşmıştır. Sitokin seviyeleri bir sonraki tam dozdan önce başlangıç düzeyine dönmüştür, ancak Siklus 1'den sonra da sitokinlerde artışlar gözlemlenebilmiştir.

Çalışma GCT3013-01'de, 2 basamaklı artırma dozu alan hastalara kıyasla, FL hastalarında, tavsiye edilen 3 basamaklı doz artırma programında epcoritamabın subkütan uygulamasını takiben, Siklus 1 ve sonrasında her bir dozdan sonra, özellikle birinci tam dozdan sonra, CRS riskiyle ilişkili medyan IL-6 seviyeleri tutarlı olarak düşük seyretmiştir

İmmünojenisite

Anti-ilacı antikorları (ADA) yaygın olarak tespit edilmiştir. DBBHL ve FL kombine popülasyonunda 2 basamaklı doz artırma programıyla birlikte (0,16/0,8/48 mg tedaviyle ortaya çıkan ADA'ların insidansı, GCT3013-01 ve GCT3013-04 çalışmalarında sırasıyla %3,4 (%3,4 pozitif, %93,9 negatif ve %2,7 belirsiz N=261 değerlendirilebilir hasta) ve %3,3 (%3,3 pozitif, %95 negatif ve %1,7 belirsiz, N= 60 değerlendirilebilir hasta) bulunmuştur. ADA'nın farmakokinetik, etkililik veya güvenlik üzerinde etkisine dair bir kanıt gözlemlenmemiş olsa da veriler hala sınırlıdır. Nötralize edici antikorlar değerlendirilmemiştir.

FL optimizasyon kohortunda 3 adımlı arttırım doz planıyla birlikte (0,16/0,8/3/48 mg) tedaviyle ortaya çıkan ADA'ların insidansı, çalışma GCT3013-01'de %7 (%7 pozitif, %91,5 negatif ve %1,4 belirsiz, N=71 değerlendirilebilir hasta) bulunmuştur. Hasta, başlangıçta ADA pozitif olarak doğrulandığı, ancak doğrulanmış bir pozitif tedavi periyodu kaydı olmadığı ya da doğrulanmış ADA pozitif tedavi periyodu kaydı titresi, başlangıç değerine eşit veya daha düşük olduğu takdirde bir belirsiz olarak sınıflandırılır.

Klinik etkililik ve güvenlik
Diffüz büyük B hücreli lenfoma

GCT3013-01 çalışması, iki veya daha fazla basamak sistemik tedavi almış, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) da dahil olmak üzere relaps veya refrakter Büyük B Hücreli Lenfoma (BBHL) hastalarında, epcoritamabın monoterapi olarak değerlendirildiği açık etiketli, birden fazla kohortlu, çok merkezli, tek kollu bir çalışmadır. Çalışma bir doz artırma kısmı ve bir uzatma kısmı içermektedir. Çalışmanın uzatma kısmı agresif bir non-Hodgkin lenfoma (aNHL) kohortunu, bir indolent (yavaş seyirli) NHL (iNHL) kohortunu ve bir mantle hücreli lenfoma (MHL) kohortunu içermiştir. Pivotal aNHL kohortu, DBBHL hastaları da (N=139, 12 hastada MYC, BCL2 ve/veya BCL6 rearanjman yani DH/TH bulunuyordu) içeren BBHL (N=157) hastalarını, yüksek dereceli B hücreli lenfoma (HGBCL) (N=9), derece 3B foliküler lenfoma (FL) (N=5) ve primer mediastinal B hücreli lenfoma (PMBCL) (N=4) hastaları dahil olmak üzere BBHL hastalarından (N=157) oluşmuştur. DBBHL kohortunda hastaların %29'u (40/139), indolent (yavaş seyirli) lenfomadan DBBHL'ye dönüşmüş hastalardır. Çalışmaya, temsili patoloji raporuna dayalı olarak WHO sınıflandırması 2016 veya WHO sınıflandırması 2008'e göre CD20+ olgun B hücreli neoplazmı olduğu belgelenen, daha önceki otolog hematopoietik kök hücre naklinin (HSCT) başarı gösteremediği veya otolog HSCT için uygun olmayan hastalar, lenfosit sayısı $5 \times 10^9/L$ olan hastalar ve daha önce en az 1 anti-CD20 monoklonal antikor içeren tedavi görmüş hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya, merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumlu lenfoması olan, allojenik HSCT veya solid organ nakli ile önceden tedavi gören, kronik devam eden enfeksiyöz hastalıkları olan, bilinen hasarlı T hücresi immünitesi bulunan ve kreatinin klirensi 45 ml/dak'dan az, alanin aminotransferaz normalin üst sınırının > 3 katı, kardiyak ejeksiyon fraksiyonu %45'ten az olan ve bilinen klinik olarak anlamlı kardiyovasküler hastalığı bulunan hastaları dahil edilmemiştir. Etkililik, 4 haftalık, yani 28 günlük siklularda en az bir doz subkütan epcoritamab almış olan DBBHL'li 139 hastada değerlendirilmiştir. Epcoritamab monoterapisi önerilen 2 basamaklı doz artırma programında aşağıdaki gibi uygulanmıştır:

- Siklus 1: epcoritamab 1. günde 0,16 mg, 8. günde 0,8 mg, 15. gün ve 22. günde 48 mg
- Siklus 2-3: epcoritamab 1., 8., 15. ve 22. günlerde 48 mg
- Siklus 4-9: epcoritamab 1. ve 15. günlerde 48 mg
- Siklus 10 ve sonraki sikluslar: epcoritamab 1. günde 48 mg

Hastalar, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar epcoritamab almaya devam etmiştir.

Demografik bilgiler ve başlangıç özellikleri Tablo 8'de gösterilmektedir.

Tablo 8 GCT3013-01 çalışmasında DBBHL hastalarının demografik bilgileri ve başlangıç özellikleri

Özellikler	(N=139)
Yaş	
Medyan, yaş (min, maks)	66 (22, 83)
< 65 yaş, n (%)	66 (47)
65 - < 75 yaş, n (%)	44 (32)
≥ 75 yaş, n (%)	29 (21)
Erkek, n (%)	85 (61)

İrk, n (%)	
Beyaz	84 (60)
Asyalı	27 (19)
Diğer	5 (4)
Bildirilmeyen	23 (17)
ECOG performans durumu; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
İlk tanıda hastalık evresi ^c , n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Önceki anti-lenfoma tedavisi basamaklarının sayısı	
Medyan (min, maks)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
DBBHL Hastalık öyküsü; n (%)	
De Novo DBBHL	97 (70)
İndolent (yavaş seyirli) lenfomadan DBBHL'ye dönüşen	40 (29)
Merkezi laboratuvara göre FISH Analizi ^d , N=88	
Çift vuruşlu/üçlü vuruşlu lenfoma, n (%)	12 (14)
Daha önceki otolog HSCT	26 (19)
Daha önceki tedavi; n (%)	
Daha önceki CAR-T	53 (38)
Primer refrakter hastalık ^a	82 (59)
Daha önceki ≥ 2 ardışık basamak anti-lenfoma tedavisine refrakter ^b	104 (75)
Son basamak sistemik antineoplastik tedaviye refrakter ^b	114 (82)
Daha önceki anti-CD20 tedavisine refrakter	117 (84)
CAR-T'ye refrakter	39 (28)
^a Hastanın birinci basamak anti-lenfoma tedavisine refrakter olması durumunda hasta primer refrakter olarak kabul edilir. ^b Hastanın tedavi sırasında hastalık progresyonu yaşaması ya da tedavinin tamamlanmasından < 6 ay sonra hastalık progresyonu yaşaması durumunda hasta refrakter olarak kabul edilir. Hastanın, tedavinin tamamlanmasından ≥ 6 ay sonra hastalığı tekrarlamış olması halinde hasta relaps olarak kabul edilir. ^c Ann Arbor Evrelemesine göre. ^d 88 DBBHL hastasından alınan mevcut tanısal temel tümör dokusu kesitleri üzerinde post hoc merkezi laboratuvar FISH analizi yapılmıştır.	

Primer etkililik sonlanım noktası, Bağımsız İnceleme Komitesi (IRC) tarafından değerlendirilen, Lugano kriterlerine (2014) göre belirlenmiş genel yanıt oranıdır (ORR). Medyan takip süresi 15,7 ay (aralık: 0,3-23,5 ay) bulunmuştur. Medyan maruziyet süresi 4,1 ay (aralık: 0-23 ay) olmuştur.

Tablo 9 DBBHL hastalarında GCT3013-01 çalışmasının etkililik sonuçları^a

Sonlanım noktası IRC değerlendirmesi	Epcoritamab (N=139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(%95 GA)	(53,3, 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(%95 GA)	(30,7, 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(%95 GA)	(16,3, 30,9)
DOR ^b	
Medyan (%95 GA), ay	15,5 (9,7, NR)
DOCR ^b	
Medyan (%95 GA), ay	NR (12, NR)
TTR, medyan (aralık), ay	1,4 (1, 8,4)
GA = güven aralığı; CR = tam yanıt; DOR = yanıt süresi; DOCR = tam yanıt süresi; IRC = bağımsız inceleme komitesi; ORR = genel yanıt oranı rate; PR = kısmi yanıt; TTR = yanıt kadar geçen süre	
^a Bağımsız inceleme komitesi (IRC) tarafından değerlendirilen Lugano kriterlerine (2014) göre belirlenmiştir.	
^b Başlangıçta Lugano tarafından PD veya LYRIC tarafından IR olan ve daha sonra PR/CR elde edilen hastaları dahil etmiştir.	

CR'ye kadar geçen medyan süre 2,6 ay (aralık: 1,2-10,2 ay) bulunmuştur.

Foliküler lenfoma

GCT3013-01 çalışması, iki veya daha fazla basamak sistemik tedavi almış, relaps veya refrakter foliküler lenfoması (FL) olan hastalarda, epcoritamabın monoterapi olarak değerlendirildiği açık etiketli, birden fazla kohortlu, çok merkezli, tek kollu bir çalışmadır. Çalışma, bir doz eskalasyon kısmı, bir uzatma kısmı ve bir 3 basamaklı doz artırma program optimizasyonu kısmından oluşmaktadır. Çalışmanın uzatma kısmı agresif bir non-Hodgkin lenfoma (aNHL) kohortunu, bir indolent (yavaş seyirli) NHL (iNHL) kohortunu ve bir mantle hücreli lenfoma (MHL) kohortunu içermiştir. Pivotal aNHL kohortu, FL hastalarını kapsamıştır. Çalışmaya alınan hastaların, dönüşüme dair klinik veya patolojik kanıtları olmaksızın, ilk teşhiste histolojik doğrulanmış FL 1-3A ile temsili patoloji raporuna dayalı olarak DSÖ sınıflandırması 2016 veya DSÖ sınıflandırması 2008'e göre CD20+ olgun B hücreli neoplazmı olduğunun belgelenmesi gerekmiştir. Tüm hastalar son geçmiş tedavi basamağından sonra relaps veya refrakter hastalık sergilerken, daha önce en az 1 anti-CD20 monoklonal antikor içeren tedavi ve bir alkilleyici ajan veya lenalidomid dahil olmak üzere en az 2 basamak sistemin anti-neoplastik tedaviyle tedavi edilmiştir. merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumlu lenfoması olan, allojenik HSCT veya solid organ nakli alan, aktif enfeksiyöz hastalığı devam eden hastalar, bilinen hasarlı T hücre immünitesi bulunan, kreatinin klirensi 45 ml/dk'dan az olan, alanin

aminotransferaz değeri normalin üst sınırının >3 katı olan ve kardiyak ejeksiyon fraksiyonu %45'ten az olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Etkililik, 4 haftalık, yani 28 günlük sikluslarda subkütan (SC) yolla epcoritamab almış olan 128 hastada etkililik değerlendirilmiştir., 2 adımlı bir artırım doz planında epcoritamab monoterapisi aşağıdaki gibi uygulanmıştır:

- Siklus 1: epcoritamab 1. günde 0,16 mg, 8. günde 0,8 mg, 15. günde 48 mg ve 22. günde 48 mg
- Siklus 2-3: epcoritamab 1., 8., 15. ve 22. günlerde 48 mg
- Siklus 4-9: epcoritamab 1. ve 15. Günlerde 48 mg
- Siklus 10 ve sonrası: epcoritamab 1. günde 48 mg

Hastalar, hastalık progresyonuna ya da kabul edilemez toksisiteye kadar epcoritamab almaya devam etmiştir.

Başlatılan siklusların medyan sayısı 8 iken hastaların %60'ı 6 siklus almıştır.

Demografik özellikler ve başlangıç özellikleri Tablo 10'da gösterilmektedir.

Tablo 10 GCT3013-01 çalışmasında FL hastalarının demografik bilgileri ve başlangıç özellikleri

Özellikler	<u>(N = 128)</u>
Yaş	
Medyan, yıl (min, maks)	65 (39, 84)
< 65 yaş, n (%)	61 (48)
65 ila < 75 yaş, n (%)	50 (39)
≥ 75 yaş, n (%)	17 (13)
Erkek, (%)	79 (62)
İrk, n (%)	
Beyaz	77 (60)
Asyalı	7 (6)
Diğer	2 (1,6)
Bildirilmeyen	42 (33)
ECOG performans durumu; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Geçmiş tedavi basamağı sayısı, n (%)	
Medyan (min, maks)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥4	40 (31)
Ann Arbor Evrelendirmesi; (%)	
Evre III/IV	109 (85)
Başlangıçtaki FLIPI, n (%)	
2	31 (24)
3 - 5	78 (61)
Bulky Hastalık, n (%)	33 (26)

Özellikler	<u>(N = 128)</u>
Geçmiş tedavi; n (%)	
Otolog kök hücre nakli	24 (19)
Kimerik antijen reseptörü (CAR)-T hücresi tedavisi	6 (5)
Rituksimab artı lenalidomid tedavisi	27 (21)
PI3K inhibitörü	29 (23)
Birinci sistemik tedavinin 24 ayında hastalık progresyonu	67 (52)
Daha önceki ≥ 2 ardışık basamak anti-lenfoma tedavisine refrakter	70 (55)
Son basamak sistemik antineoplastik tedaviye refrakter	88 (69)
Daha önceki anti-CD20 monoklonal antikor tedaviye refrakter	101 (79)
Hem anti-CD20 monoklonal antikor hem alkilleyici tedaviye refrakter	90 (70)

Etkililik, Bağımsız İnceleme Komitesi (IRC) tarafından değerlendirilen, Lugano kriterlerine (2014) göre belirlenmiş genel yanıt oranıdır (ORR). DOR için medyan takip süresi 16,2 ay bulunmuştur. Etkililik sonuçları, Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11 FL Hastalarındaki GCT3013-01 Çalışmasının Etkililik Sonuçları

Sonlanım noktası^a IRC değerlendirmesi	Epcoritamab (N=128)
ORR ^b , n (%)	106 (83)
(%95 GA)	(75,1, 88,9)
CR ^b , n (%)	81 (63)
(%95 GA)	(54,3, 71,6)
PR ^b , n (%)	25 (20)
(%95 GA)	(13,1, 27,5)
DOR ^b	
Medyan (%95 GA), ay	21,4 (13,7, NR)
DOCR ^b	
Medyan (%95 GA), ay	NR (21,4, NR)
12 aylık tahmin, % (%95 GA)	78,6 (67,3, 86,4)
TTR, medyan (aralık), ay	1,4 (1, 3)
GA = güven aralığı; CR = tam yanıt; DOR = yanıt süresi; DOCR = tam yanıt süresi; IRC = bağımsız inceleme komitesi; ORR = genel yanıt oranı; PFS = progresyonsuz sağkalım; TTR = yanıt kadar geçen süre	
^a Bağımsız inceleme komitesi (IRC) tarafından değerlendirilen Lugano kriterlerine (2014) göre belirlenmiştir.	
^b Başlangıçta Lugano tarafından PD veya LYRIC tarafından IR olan ve daha sonra PR/CR elde edilen hastaları dahil etmiştir.	

CR’ye kadarki medyan süre 1,5 ay (aralık: 1,2 ila 11,1 ay) bulunmuştur.

Pediyatrik popölasyon

Pediyatrik araştırma planı (PIP) kararı uyarınca, verilen endikasyon için olgun B hücreli malignitelerin tedavisinde pediyatrik popölasyonun bir veya daha fazla alt grubunda epcoritamab ile yapılan çalışmaların sonuçlarının sunulması yükümlülüğü ertelenmiştir (Pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için Bölüm 4.2'ye bakınız).

Koşullu Ruhsatlandırma

Bu tıbbi ürüne "Koşullu Ruhsatlandırma" adı verilen bir düzenleme doğrultusunda onay verilmiştir. Bu, tıbbi ürüne ilişkin daha fazla kanıtın beklendiği anlamına gelmektedir. Bu tıbbi ürüne ilişkin yeni bilgiler en az yılda bir gözden geçirilecek ve bu KÜB gerektiği şekilde güncellenecektir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Epcoritamabın subkütan uygulamasını takiben popölasyon farmakokinetiği, birinci dereceden subkütan emilimi ve hedef aracılı ilaç eliminasyonunu içeren iki bölmeli bir modelle tanımlanmıştır. Epcoritamab için orta ila yüksek farmakokinetik değişkenlik gözlemlenmiş ve epcoritamab PK parametreleri için %25,7 ila %137,5 varyasyon katsayısı (CV) arasında değişen bireyler arası değişkenlik (IIV) ile karakterize edilmiştir.

BBHL'li hastalarda GCT3013-01 çalışmasında, popölasyon farmakokinetik modellemesi kullanılarak bireysel olarak tahmin edilen maruziyetler temel alınarak, önerilen 2 basamaklı doz artırma programında subkütan epcoritamab 48 mg dozunun ardından, epcoritamabın haftalık dozlama programının sonunda geometrik ortalama (% CV) C_{maks} 'ı 10,8 mcg/ml (%41,7) ve $EAA_{0-7gün}$ 'ü 68,9 gün*mcg/ml (%45,1)'dir. 12. haftadaki $C_{çukur}$ 8,4 (%53,3) mcg/ml'dir.

Epcoritamabın 2 haftada bir programı sonunda geometrik ortalama (% CV) C_{maks} 'sı 7,52 mcg/ml (%41,1) ve $EAA_{0-14gün}$ 'ü 82,6 gün*mcg/ml (%49,3)'tir. İki haftada bir programı için $C_{çukur}$ 4,1 (%73,9) mcg/ml'dir.

Epcoritamabın 4 haftada bir programı sırasında geometrik ortalama (% CV) C_{maks} 'sı 4,76 mcg/ml (%51,6) ve kararlı durumda $EAA_{0-28gün}$ 'ü 74,3 gün*mcg/ml (%69,5)'tir. Dört haftada bir program için $C_{çukur}$ 1,2 (%130) mcg/ml'dir.

FL hastalarında epcoritamab maruziyet parametreleri, BBHL hastalarında görülen maruziyet parametreleriyle tutarlı bulunmuştur. 2 basamaklı doz artırma programıyla ilk tam 48 mg doza kıyasla 3 adımlı artırım doz programıyla Siklus 1 15.günde ikinci ara doz (3 mg) sonrasında beklendiği üzere geçici olarak daha düşük dip konsantrasyonları haricinde, epcoritamab maruziyetleri, 3 basamaklı doz artırma programı ve 2 basamaklı doz artırma programı alan FL hastaları arasında benzerdir.

Emilim:

Doruk konsantrasyonları, 48 mg'lık tam dozu alan BBHL hastalarında yaklaşık 3-4 günde (T_{maks}) meydana gelmiştir.

Dağılım:

Popölasyon PK modellemesine göre geometrik ortalama (%CV) merkezi dağılım hacmi 8,27 L (%27,5) ve görünür kararlı durum dağılım hacmi 25,6 L (%81,8)'dir.

Biyotransformasyon:

Epcoritamabın metabolik yolağı doğrudan araştırılmamıştır. Diğer protein terapötikleri gibi, epcoritamabın da katabolik yollarla yoluyla küçük peptitlere ve amino asitlere parçalanması beklenmektedir.

Eliminasyon:

Epcoritamabın doyurulabilir hedef aracılı klirens tabi tutulması beklenmektedir. Geometrik ortalama (%CV) klirens (L/gün) 0,441'dir (%27,8). Epcoritamabın yarılanma ömrü konsantrasyona bağlıdır. Popülasyon PK modelinden türetilen tam doz epcoritamabın (48 mg) geometrik ortalama yarılanma ömrü, dozlama sıklığına bağlı olarak 22 ila 25 gün arasında değişmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Epcoritamab, R/R B-NHL hastalarında 1,5 ila 48 mg arasındaki dozlarda oransal olana göre daha fazla artan maruziyetle doğrusal olmayan farmakokinetik özellikler göstermiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş (20-89 yaş), cinsiyet veya ırk/etnik köken (beyaz, Asyalı ve diğer), hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği kreatinin klirensi ($CL_{cr} \geq 30$ ml/dak ila $CL_{cr} < 90$ ml/dak) ve hafif karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin $\leq$ ULN ve AST $>$ ULN veya total bilirubin 1-1,5 kat ULN ve herhangi bir AST) açısından epcoritamabın farmakokinetiğinde vücut ağırlığındaki farklılıklar dikkate alındıktan sonra klinik olarak önemli bir etki gözlemlenmemiştir (Siklus 1 EAA yaklaşık %36 içinde). Şiddetli ila son evre böbrek hastalığı ($CL_{cr} < 30$ ml/dak) veya şiddetli karaciğer yetmezliği (total bilirubin $>$ 3 kat ULN ve herhangi bir AST) olan hiçbir hasta incelenmemiştir. Orta derecede karaciğer yetmezliğinde çok sınırlı veri mevcuttur (total bilirubin $>$ 1,5 ila 3 kat ULN ve herhangi bir AST, N=1). Bu nedenle bu popülasyonlarda epcoritamabın farmakokinetiği bilinmemektedir.

Diğer terapötik proteinler gibi vücut ağırlığının (39 ila 172 kg) epcoritamabın farmakokinetiği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi vardır. Maruziyet-yanıt analizi ve klinik verilere dayanarak, düşük vücut ağırlığı (örn. 46 kg) veya yüksek vücut ağırlığı (örn. 105 kg) ve tüm vücut ağırlığı kategorilerindeki (< 65 kg, $65- < 85$, ≥ 85) hastalardaki maruziyetler dikkate alındığında maruziyetler üzerindeki etki klinik olarak anlamlı değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda epcoritamabın farmakokinetiği belirlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Hayvan farmakolojisi ve/veya toksikolojisi

Epcoritamab ile hayvanlarda üreme veya gelişimsel toksisite çalışmaları yapılmamıştır. Sinomolgus maymunlarında epcoritamabın farmakolojik etki mekanizmasıyla genel olarak tutarlı etkiler gözlemlenmiştir. Bu bulgular arasında doza bağlı advers klinik belirtileri (yüksek dozlarda kusma, azalmış aktivite ve mortalite dahil) ve sitokin salınımını, düzelebilir hematolojik değişiklikleri, periferik kanda düzelebilir B hücresi tükenmesi ve sekonder lenfoid dokularda düzelebilir azalmış lenfoid selülarite yer almıştır.

Mutajenisite

Epcoritamab ile mutajenisite çalışmaları yapılmamıştır.

Kanserojenisite

Epcoritamab ile karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır.

Fertilitenin bozulması

Epcoritamab ile hayvan doğurganlığı çalışmaları yapılmamıştır ancak epcoritamab, 5 haftalık intravenöz genel toksisite çalışmasında 1 mg/kg/hafta'ya kadar dozlarda erkek veya dişi sinomolgus maymunların üreme organlarında toksikolojik değişikliklere neden olmamıştır. Sinomolgus maymunlarında yüksek dozda EAA maruziyetlerinin (ortalama 7 gün boyunca), önerilen dozu alan hastalardaki (EAA_{0-7gün}) EAA maruziyetlerine benzer olduğu görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat trihidrat

Asetik asit

Sorbitol (E420)

Polisorbat 80

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmalarının bulunmaması durumunda bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da listelenenler dışındaki diğer tıbbi ürünler ve/veya seyrelticilerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf Ömrü

Açılmamış flakon

24 ay

Hazırlanmış epcoritamab

Kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi, oda sıcaklığında (20-25°C) 12 saate kadar dahil olmak üzere 2°C ila 8°C'de 24 saat süreyle gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa kullanım sırasındaki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve preparasyon kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadığı sürece normalde 2°C ila 8°C'de 24 saatten uzun olmayacaktır.

Gün ışığına maruziyeti en aza indiriniz. Uygulamadan önce epcoritamab çözeltisinin oda sıcaklığına gelmesine izin veriniz. Kullanılmayan epcoritamab çözeltisini izin verilen saklama süresinden sonra atınız.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız ve taşıyınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için flakonu dış karton kutusunda saklayınız.

Tıbbi ürünün ilk açılmasından sonraki saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Temas yeri floropolimerle kaplanmış bromobutil kauçuk tıpa ve plastik turuncu geçme kapaklı alüminyum conta olan ve enjeksiyonluk çözelti için 0,8 ml konsantre başına 48 mg içeren Tip I cam flakon.

Her bir kutuda bir flakon bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Epcoritamab, bir sağlık uzmanı tarafından subkütan enjeksiyon olarak hazırlanmalıdır ve uygulanmalıdır.

Her bir epcoritamab flakonu yalnızca tek kullanımlıktır.

Her bir flakon, etiketteki miktarın çekilmesine olanak sağlayacak şekilde fazla dolum içerir.

Epcoritamabın uygulanması, bölüm 4.2'deki doz programına uygun olarak 28 günlük sikluslar halinde gerçekleştirilir.

Epcoritamab, uygulamadan önce partikülat madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir. Enjeksiyonluk çözelti renksiz ila hafif sarı renkte bir çözelti olmalıdır. Çözeltinin rengi değişirse, bulanıksa ya da yabancı partiküller mevcutsa kullanmayınız.

48 mg tam doz hazırlama talimatları – Seyreltme gerekmez

TEPKİNLİ 48 mg flakon, uygulama öncesinde seyreltme gerektirmeyen, kullanıma hazır çözelti olarak sunulmaktadır.

Epcoritamab aseptik teknik kullanılarak hazırlanmalıdır. Çözeltinin filtrelenmesi gerekli değildir.

1) Epcoritamab flakonun hazırlanması a) Turuncu kapaklı bir adet 48 mg epcoritamab flakonunu buzdolabından çıkarınız. b) Flakonun oda sıcaklığına gelmesi için 1 saat kadar bekleyiniz. c) Epcoritamab flakonunu yavaşça döndürünüz. Flakonun girdap oluşturacak şekilde ÇALKALAMAYINIZ veya kuvvetli bir şekilde SALLAMAYINIZ .
2) Dozun çekilmesi 0,8 ml epcoritamabı enjektöre çekiniz.
3) Enjektörün etiketlenmesi Enjektörü ürün adı, dozaj (48 mg), tarih ve saat içerecek şekilde etiketleyiniz. Hazırlanmış epcoritamabın saklanması için bölüm 6.3'e bakınız.
4) Flakonu ve epcoritamabın kullanılmayan kısmını yerel yönetmeliklere uygun şekilde atınız.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbvie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Barbaros Mah. Begonya Sk.
Nidakule Ataşehir Batı Blok No: 1 İç Kapı No: 33
Ataşehir / İstanbul

Tel : 0216 636 06 00
Faks : 0216 425 85 39

8. RUHSAT NUMARASI

2025-KSR/2

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.07.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ