

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrEPKINLY^{MC}

epcoritamab pour injection

Solution concentrée à diluer pour injection sous-cutanée

4 mg dans 0,8 mL (5 mg/mL)

epcoritamab injectable

Solution pour injection sous-cutanée

48 mg dans 0,8 mL (60 mg/mL)

Agent antinéoplasique, anticorps bispécifique

EPKINLY, indiqué pour :

- le traitement des patients adultes qui sont atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autres précisions, d'un LDGCB découlant d'un lymphome indolent, d'un lymphome à cellules B de haut grade, d'un lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LFG3b), récidivants ou réfractaires, après au moins 2 lignes de traitement systémique et qui ont déjà reçu une thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (thérapie cellulaire CAR-T) ou qui ne peuvent pas recevoir ce traitement,

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur EPKINLY, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – Médicaments : www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html.

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
Saint Laurent (Québec) H4S 1Z1

Date de l'autorisation initiale :
13 octobre 2023
Date de révision :
23 avril 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 282767

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement invalidante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de haute qualité et présentent un profil d'innocuité acceptable d'après l'évaluation des risques et des avantages. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont démontré un profil bienfaits-risques significativement meilleur que celui des produits existants. Santé Canada a donc autorisé ce produit à la condition que les fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour confirmer les bienfaits escomptés dans les délais convenus.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet	
------------	--

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Pédiatrie	5
1.2 Gériatrie.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.3 Reconstitution.....	10
4.4 Administration	13
4.5 Dose oubliée	13
5 SURDOSAGE	14
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	15

7.1	Populations particulières.....	23
7.1.1	Femmes enceintes	23
7.1.2	Femmes qui allaitent.....	24
7.1.3	Enfants et adolescents	24
7.1.4	Personnes âgées	24
8	EFFETS INDÉSIRABLES	24
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	24
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	25
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	28
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	28
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	29
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	29
9.3	Interactions médicament-comportement	29
9.4	Interactions médicament-médicament	29
9.5	Interactions médicament-aliment	29
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	30
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	30
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
10.1	Mode d'action.....	30
10.2	Pharmacodynamie	30
10.3	Pharmacocinétique	30
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		33
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	33
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	34
14.1	Études cliniques par indication.....	34
	Lymphome à grandes cellules B (LGCB).....	34
14.4	Immunogénicité.....	36
15	MICROBIOLOGIE	36
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	36

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	37
directives d'utilisation	46
directives d'utilisation	49

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

EPKINLY (epcoritamab injectable / epcoritamab pour injection) est indiqué pour :

- le traitement des patients adultes qui sont atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autres précisions, d'un LDGCB découlant d'un lymphome indolent, d'un lymphome à cellules B de haut grade, d'un lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LFG3b), récidivants ou réfractaires, après au moins 2 lignes de traitement systémique et qui ont déjà reçu une thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (thérapie cellulaire CAR-T) ou qui ne peuvent pas recevoir ce traitement.

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : EPKINLY n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents, car l'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence cliniquement significative sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité n'a été observée entre les patients de 65 ans ou plus et les patients adultes plus jeunes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et pathologies particulières](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

EPKINLY est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas de **syndrome de libération de cytokines (SLC)**, un état qui pourrait être grave ou menacer le pronostic vital, sont survenus chez des patients traités par EPKINLY. Il faut amorcer le traitement en suivant le schéma d'augmentation graduelle de la dose d'EPKINLY afin de réduire le risque d'apparition d'un SLC. Suspendre l'administration d'EPKINLY jusqu'à ce que le SLC se soit résolu, appliquer des mesures de soutien et administrer un traitement au besoin, ou cesser le traitement de façon définitive selon la sévérité du syndrome (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Des cas de **syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices** (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* ou **ICANS**), dont certains ont menacé le pronostic vital et entraîné la mort, sont survenus chez des patients traités par EPKINLY. L'ICANS peut se manifester en concomitance avec un SLC, après la résolution d'un SLC ou en l'absence

d'un SLC. Suspandre l'administration d'EPKINLY jusqu'à ce que l'ICANS se soit résolu ou cesser le traitement de façon définitive selon la sévérité du syndrome (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Il faut surveiller les patients pendant les 24 heures suivant l'administration de la première dose complète d'EPKINLY afin de déceler les signes et les symptômes du SLC et de l'ICANS.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- EPKINLY ne doit être administré que sous la supervision d'un professionnel de la santé qui a de l'expérience dans le traitement des patients atteints d'un cancer et qui a accès au soutien médical approprié lui permettant de prendre en charge les réactions sévères comme le SLC et l'ICANS.
- EPKINLY ne doit pas être administré aux patients atteints d'une infection évolutive.
- EPKINLY ne doit pas être administré aux patients qui ont récemment (au cours des 4 dernières semaines) reçu un vaccin vivant ou vivant atténué (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Prémédication et prophylaxie

- Il faut envisager d'administrer un traitement prophylactique contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et contre les infections herpétiques avant l'instauration du traitement par EPKINLY.
- EPKINLY doit être administré à des patients suffisamment hydratés. La prémédication recommandée pour le SLC est décrite au [Tableau 1](#).

Tableau 1. Prémédication pour le SLC chez les patients traités par l'epcoritamab

Cycle	Patients qui doivent recevoir une prémédication	Prémédication	Administration
Cycle 1	Tous	<ul style="list-style-type: none">• Prednisolone (100 mg par voie orale ou intraveineuse) ou l'équivalent	<ul style="list-style-type: none">• De 30 à 120 minutes avant chaque administration hebdomadaire d'EPKINLY• Et durant 3 jours consécutifs après chaque administration hebdomadaire d'EPKINLY pendant le cycle 1

		<ul style="list-style-type: none"> • Diphenhydramine (50 mg par voie orale ou intraveineuse) ou l'équivalent • Acétaminophène (de 650 à 1 000 mg par voie orale) 	<ul style="list-style-type: none"> • De 30 à 120 minutes avant l'administration d'EPKINLY
À compter du cycle 2	Patients ayant présenté un SLC de grade 2 ou 3 ^a après l'administration de la dose précédente	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisolone (100 mg par voie orale ou intraveineuse) ou l'équivalent 	<ul style="list-style-type: none"> • De 30 à 120 minutes avant l'administration de la dose suivante d'EPKINLY après la survenue d'un SLC de grade 2 ou 3^a • Et durant 3 jours consécutifs après l'administration de la dose suivante d'EPKINLY jusqu'à ce que ce dernier soit administré sans qu'un autre SLC de grade 2 ou plus se déclare
<p>Abréviation : SLC = syndrome de libération de cytokines. a. Le traitement par EPKINLY doit être arrêté définitivement après la survenue d'un SLC de grade 4.</p>			

Surveillance

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler l'apparition possible d'un SLC et d'un ICANS après l'administration d'EPKINLY pendant le cycle 1 et, au besoin, pendant les cycles suivants à la discrétion du professionnel de la santé. Pendant les 24 heures suivant l'administration de la première dose complète de 48 mg (jour 15 du cycle 1), les patients doivent rester à proximité d'un établissement de soins de santé et faire l'objet d'une surveillance visant à déceler les signes et les symptômes du SLC et de l'ICANS. Une hospitalisation peut également être envisagée. Il faut informer les patients des signes et des symptômes associés au SLC et à l'ICANS et leur dire de consulter immédiatement un médecin s'ils notent leur apparition (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- EPKINLY s'administre par injection sous-cutanée uniquement en cycles de 28 jours.
- Les patients reçoivent une première dose croissante le jour 1 du cycle 1 (0,16 mg) et la deuxième dose croissante le jour 8 du cycle 1 (0,8 mg); ces doses sont préparées à l'aide d'un flacon d'EPKINLY à 4 mg/0,8 mL (5 mg/mL) muni d'un capuchon de couleur bleu pâle dont le contenu **doit être dilué** avant l'administration (voir [4.3 Reconstitution](#) et [4.4 Administration](#)).
- La première dose **complète** d'EPKINLY (48 mg) est administrée le jour 15 du cycle 1; cette dose est prélevée dans un flacon d'EPKINLY à 48 mg/0,8 mL (60 mg/mL) muni d'un capuchon de couleur orange dont le contenu **ne doit pas** être dilué (voir [4.3 Reconstitution](#) et [4.4 Administration](#)).

- L'administration hebdomadaire d'une dose de 48 mg d'EPKINLY, prélevée dans un flacon d'EPKINLY muni d'un capuchon de couleur orange, se poursuit pendant les cycles 2 et 3.
- À compter du cycle 4 et ce, jusqu'au cycle 9 inclusivement, la dose de 48 mg d'EPKINLY est administrée toutes les 2 semaines (jour 1 et jour 15 de chaque cycle).
- À compter du cycle 10, la dose de 48 mg d'EPKINLY est administrée toutes les 4 semaines (jour 1 de chaque cycle de 28 jours).
- EPKINLY doit être administré selon le calendrier ci-dessous jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Tableau 2. Calendrier d'administration

Calendrier d'administration	Cycle de traitement ^a	Jours	Dose d'EPKINLY
Chaque semaine	Cycle 1	1	0,16 mg ^b
		8	0,8 mg ^b
		15, 22	48 mg
Chaque semaine	Cycles 2 et 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Toutes les 2 semaines	Cycles 4 à 9	1, 15	48 mg
Toutes les 4 semaines	À partir du cycle 10	1	48 mg

a. Un cycle compte 28 jours.
b. Les doses de 0,16 mg et de 0,8 mg sont des doses croissantes. La dose complète est de 48 mg.

Tableau 3. Modifications de la dose recommandées en raison d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité	Action
SLC (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	Grades 1 à 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement par EPKINLY jusqu'à la résolution du SLC. • Voir 4.5 Dose oubliée pour savoir comment reprendre le traitement correctement.
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement par EPKINLY.
ICANS (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	Grades 1 et 2	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement par EPKINLY jusqu'à la résolution de l'ICANS. • Voir 4.5 Dose oubliée pour savoir comment reprendre le traitement correctement.
	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Premier épisode : Suspendre le traitement par EPKINLY jusqu'à la résolution complète du syndrome.

Effet indésirable	Sévérité	Action
		<ul style="list-style-type: none"> • Voir 4.5 Dose oubliée pour savoir comment reprendre le traitement correctement. • Second épisode : Arrêter définitivement le traitement par EPKINLY.
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement par EPKINLY.
Infections ¹ (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	Grades 1 à 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement par EPKINLY chez les patients atteints d'une infection évolutive jusqu'à la résolution complète de l'infection. • Voir 4.5 Dose oubliée pour savoir comment reprendre le traitement correctement.
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Envisager d'arrêter définitivement le traitement par EPKINLY. • Si le traitement par EPKINLY est repris après la résolution complète des symptômes, voir 4.5 Dose oubliée pour savoir comment reprendre le traitement correctement.
Neutropénie ou neutropénie fébrile ¹ (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES)	Nombre absolu de neutrophiles inférieur à $0,5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement par EPKINLY jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit supérieur ou égal à $0,5 \times 10^9/L$. • Voir 4.5 Dose oubliée pour savoir comment reprendre le traitement correctement.
Thrombocytopénie ¹ (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES)	Nombre de plaquettes inférieur à $50 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement par EPKINLY jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit supérieur ou égal à $50 \times 10^9/L$. • Voir 4.5 Dose oubliée pour savoir comment reprendre le traitement correctement.
Autres effets indésirables ¹ (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES)	Grade 3 ou plus	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement par EPKINLY jusqu'à ce que la toxicité passe à un grade ≤ 1.

Effet indésirable	Sévérité	Action
		<ul style="list-style-type: none"> Dans le cas d'effets associés à des conséquences graves, envisager l'arrêt définitif du traitement.
<p>Abréviations : SLC : syndrome de libération de cytokines; ICANS : <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> (syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices). Grades du SLC et de l'ICANS d'après les critères consensuels de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT). 1. D'après la version 5.0 des critères NCI CTCAE (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – critères terminologiques standards pour les effets indésirables du National Cancer Institute).</p>		

Posologie dans les populations particulières

Enfants et adolescents (< 18 ans)

EPKINLY n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents, car l'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Dans le cadre de l'étude EPCORE NHL-1, 48 (31 %) des patients étaient âgés de 65 ans à moins de 75 ans, et 29 (18 %), de 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement significative sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité n'a été observée entre les patients de 65 ans ou plus et les patients adultes plus jeunes.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est jugé nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée. Les patients atteints d'une insuffisance rénale grave ont été exclus des études cliniques sur EPKINLY, et aucune recommandation quant à la dose ne peut être formulée pour ces patients.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est jugé nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à grave ont été exclus des études cliniques sur EPKINLY, et aucune recommandation quant à la dose ne peut être formulée pour ces patients.

4.3 Reconstitution

Préparation de la dose

Il convient d'utiliser des techniques aseptiques pour préparer EPKINLY. Il n'est pas recommandé de filtrer la solution diluée, car cela pourrait entraîner une perte de l'ingrédient actif.

Le tableau qui suit décrit le matériel nécessaire à la préparation des doses croissantes.

Tableau 4. Matériel nécessaire pour la préparation des doses croissantes

Matériel nécessaire	
Dose croissante 1 (0,16 mg)	Dose croissante 2 (0,8 mg)
Flacon d'EPKINLY à 4 mg/0,8 mL (5 mg/mL) muni d'un capuchon de couleur bleu pâle	Flacon d'EPKINLY à 4 mg/0,8 mL (5 mg/mL) muni d'un capuchon de couleur bleu pâle
Solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable, USP	Solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable, USP
2 flacons stériles vides de 10 à 20 mL	1 flacon stérile vide de 10 à 20 mL
Tailles de seringues recommandées :	Tailles de seringues recommandées :
<ul style="list-style-type: none"> • 2 seringues de 1 mL • 1 seringue de 3 mL • 1 seringue de 5 mL • 1 seringue de 10 mL 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 seringues de 1 mL • 1 seringue de 5 mL

Directives de préparation de la **dose croissante 1** (0,16 mg) – (2 dilutions requises)

Utiliser une seringue, un flacon et une aiguille de tailles appropriées à chaque étape du transfert.

<p>1) Préparer le flacon d'EPKINLY</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Sortir du réfrigérateur 1 flacon d'EPKINLY (epcoritamab pour injection) à 4 mg/0,8 mL (5 mg/mL) muni d'un capuchon de couleur bleu pâle. b) Laisser le flacon atteindre la température ambiante pendant une période ne dépassant pas 1 heure. c) Faire tourner doucement le flacon. <p>NE PAS retourner, faire tourbillonner ou agiter vigoureusement le flacon.</p>
<p>2) Procéder à la 1^{re} dilution</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Étiqueter un flacon vide de taille appropriée « Dilution A ». b) À l'aide d'une seringue de 1 mL, transférer 0,8 mL d'EPKINLY dans le flacon appelé Dilution A. c) À l'aide d'une seringue de 5 mL, transférer 4,2 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % injectable dans le flacon appelé Dilution A. d) Faire tourner doucement le flacon appelé Dilution A pendant 30 à 45 secondes. <p>À la fin de cette 1^{re} dilution réalisée dans le cadre de la préparation de la dose croissante 1, la concentration est de 0,8 mg/mL.</p>
<p>3) Procéder à la 2^e dilution</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Étiqueter un flacon vide de taille appropriée « Dilution B ». b) À l'aide d'une seringue de 3 mL, transférer 2,0 mL de la solution contenue dans le flacon appelé Dilution A vers le flacon appelé Dilution B. Le flacon appelé Dilution A ne sera plus utilisé. c) À l'aide d'une seringue de 10 mL, transférer 8,0 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % injectable dans le flacon appelé Dilution B. d) Faire tourner doucement le flacon appelé Dilution B pendant 30 à 45 secondes. <p>À la fin de cette 2^e dilution réalisée dans le cadre de la préparation de la dose croissante 1, la concentration est de 0,16 mg/mL.</p>
<p>4) Prélever la dose</p> <ol style="list-style-type: none"> a) À l'aide d'une seringue de 1 mL pour injection sous-cutanée, prélever 1 mL d'EPKINLY à partir du flacon appelé Dilution B.

5) Étiqueter la seringue

Étiqueter la seringue en indiquant 0,16 mg et l'heure à laquelle la seringue a été préparée.

Jeter le flacon et toute portion inutilisée d'EPKINLY conformément aux exigences locales en vigueur.

Utiliser EPKINLY immédiatement après avoir préparé la solution ou conserver la solution au réfrigérateur, à l'abri de la lumière, pendant une période maximale de 24 heures après la préparation (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

Directives de préparation de la **dose croissante 2** (0,8 mg) – (1 dilution requise)

Utiliser une seringue, un flacon et une aiguille de tailles appropriées à chaque étape du transfert.

1) Préparer le flacon d'EPKINLY

- a) Sortir du réfrigérateur 1 flacon d'EPKINLY (epcoritamab **pour injection**) à 4 mg/0,8 mL (5 mg/mL) muni d'un capuchon **de couleur bleu pâle**.
- b) Laisser le flacon atteindre la température ambiante pendant une période ne dépassant pas 1 heure.
- c) Faire tourner doucement le flacon.

NE PAS retourner, faire tourbillonner ou agiter vigoureusement le flacon.

2) Procéder à la dilution

- a) Étiqueter un flacon vide de taille appropriée « **Dilution A** ».
- b) Transférer **0,8 mL d'EPKINLY** dans le flacon appelé **Dilution A**.
- c) Transférer **4,2 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % injectable** dans le flacon appelé **Dilution A**.
- d) Faire tourner doucement le flacon appelé **Dilution A** pendant 30 à 45 secondes.

À la fin de cette dilution réalisée dans le cadre de la préparation de la dose croissante 2, la concentration est de 0,8 mg/mL.

3) Prélever la dose

- a) À l'aide d'une seringue de 1 mL pour injection sous-cutanée, prélever **1 mL d'EPKINLY** à partir du flacon appelé **Dilution A**.

4) Étiqueter la seringue

Étiqueter la seringue en indiquant 0,8 mg et l'heure à laquelle la seringue a été préparée.

Jeter le flacon et toute portion inutilisée d'EPKINLY conformément aux exigences locales en vigueur.

Utiliser EPKINLY immédiatement après avoir préparé la solution ou conserver la solution au réfrigérateur, à l'abri de la lumière, pendant une période maximale de 24 heures après la préparation (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

Directives de préparation de la **dose complète de 48 mg** – (Aucune dilution nécessaire)

Le flacon d'EPKINLY à 48 mg/0,8 mL (60 mg/mL) contient une solution prête à l'emploi qui ne nécessite pas de dilution avant l'administration.

<p>1) Préparer le flacon d'EPKINLY</p> <p>a) Sortir du réfrigérateur 1 flacon d'EPKINLY (epcoritamab injectable) à 48 mg/0,8 mL (60 mg/mL) muni d'un capuchon de couleur orange.</p> <p>b) Laisser le flacon atteindre la température ambiante pendant une période ne dépassant pas 1 heure.</p> <p>c) Faire tourner doucement le flacon d'EPKINLY.</p> <p>NE PAS retourner, faire tourbillonner ou agiter vigoureusement le flacon.</p>
<p>2) Prélever la dose</p> <p>Prélever 0,8 mL d'EPKINLY dans une seringue.</p>
<p>3) Étiqueter la seringue</p> <p>Étiqueter la seringue en indiquant 48 mg et l'heure à laquelle la seringue a été préparée.</p>

Jeter le flacon et toute portion inutilisée d'EPKINLY conformément aux exigences locales en vigueur.

4.4 Administration

EPKINLY doit être administré par injection sous-cutanée par un professionnel de la santé. Chaque flacon d'EPKINLY est destiné à la préparation d'une seule dose.

EPKINLY s'administre en cycles de 28 jours, conformément au calendrier d'administration décrit à la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

Avant d'être administré, EPKINLY doit faire l'objet d'une inspection visuelle afin de détecter toute particule en suspension ou toute coloration anormale.

Point d'administration

L'injection doit être pratiquée de préférence dans le bas de l'abdomen ou dans la cuisse. Il est recommandé d'alterner entre les côtés gauche et droit, surtout durant la période d'administration hebdomadaire (cycles 1 à 3).

4.5 Dose oubliée

Tableau 5. Recommandations quant à la reprise du traitement par EPKINLY après l'administration tardive d'une dose

Dernière dose administrée	Temps écoulé depuis l'administration de la dernière dose	Action – Dose(s) suivante(s) ^a
0,16 mg le jour 1 du cycle 1	Plus de 8 jours	Administrer de nouveau la dose de 0,16 mg, passer à la dose de 0,8 mg la semaine suivante et poursuivre en administrant 2 doses hebdomadaires de 48 mg. Ensuite, reprendre le traitement selon le calendrier d'administration prévu à compter du jour 1 du cycle suivant.

Dernière dose administrée	Temps écoulé depuis l'administration de la dernière dose	Action – Dose(s) suivante(s)^a
0,8 mg le jour 8 du cycle 1	14 jours ou moins	Administer une dose de 48 mg, puis reprendre le traitement selon le calendrier d'administration recommandé.
	Plus de 14 jours	Administer de nouveau la dose de 0,16 mg, passer à la dose de 0,8 mg la semaine suivante et poursuivre en administrant 2 doses hebdomadaires de 48 mg. Ensuite, reprendre le traitement selon le calendrier d'administration prévu à compter du jour 1 du cycle suivant.
À partir de la dose de 48 mg administrée le jour 15 du cycle 1	6 semaines ou moins	Administer une dose de 48 mg, puis reprendre le traitement selon le calendrier d'administration recommandé.
	Plus de 6 semaines	Administer de nouveau la dose de 0,16 mg, passer à la dose de 0,8 mg la semaine suivante et poursuivre en administrant 2 doses hebdomadaires de 48 mg. Ensuite, reprendre le traitement selon le calendrier d'administration prévu à compter du jour 1 du cycle suivant.
a. Administer la médication préalable au traitement avant la dose d'EPKINLY et assurer la surveillance appropriée des patients (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).		

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage, surveiller l'apparition de tout signe ou symptôme d'effet indésirable chez le patient et administrer le traitement de soutien approprié.

Pour la prise en charge d'une surdose présumée, contactez le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
sous-cutanée	solution concentrée à diluer pour injection / 5 mg/mL 4 mg d'epcoritamab dans 0,8 mL de solution	acide acétique, polysorbate 80, acétate de sodium trihydraté, D-sorbitol et eau pour injections

sous-cutanée	solution pour injection / 60 mg/mL 48 mg d'epcoritamab dans 0,8 mL de solution	acide acétique, polysorbate 80, acétate de sodium trihydraté, D-sorbitol et eau pour injections
--------------	---	---

EPKINLY en solution concentrée à diluer pour injection sous-cutanée (4 mg [5 mg/mL]) et EPKINLY en solution pour injection sous-cutanée (48 mg [60 mg/mL]) sont des solutions stériles, sans agent de conservation, limpides à légèrement opalescentes, incolores à jaunâtres, pratiquement exemptes de particules visibles, offertes en flacons de verre et présentées comme suit :

- 4 mg dans 0,8 mL (5 mg/mL) dans 1 flacon à dose unique, à diluer avant utilisation;
- 48 mg dans 0,8 mL (60 mg/mL) dans 1 flacon à dose unique.

Le bouchon du flacon ne contient pas de caoutchouc naturel (latex).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

EPKINLY pourrait avoir un effet sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. Il convient de dire aux patients qui présentent des symptômes qui pourraient rendre difficile la réalisation de ces activités (p. ex. symptômes du SLC ou de l'ICANS tels que pyrexie, tachycardie, hypotension, frissons, hypoxie et baisse du niveau de conscience) de ne pas conduire un véhicule ou utiliser des machines jusqu'à ce que ces symptômes disparaissent.

Système endocrinien et métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT) ont été signalés chez des patients traités par EPKINLY (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il est recommandé que les patients présentant un risque accru de SLT aient recours à l'hydratation et qu'ils reçoivent un traitement prophylactique par un antihyperuricémique. Il faut surveiller les patients afin de déceler les signes et les symptômes d'un SLT, particulièrement les patients ayant une charge tumorale élevée ou des tumeurs à prolifération rapide, ainsi que ceux présentant une diminution de la fonction rénale. Il faut surveiller les paramètres biochimiques du sang et corriger les anomalies sans délai.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

L'innocuité et l'efficacité d'EPKINLY chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à grave n'ont pas été évaluées (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et pathologies particulières](#)).

Système immunitaire

Syndrome de libération de cytokines

Des cas de syndrome de libération de cytokines (SLC), un état qui peut menacer le pronostic vital et

entraîner la mort, sont survenus chez des patients traités par EPKINLY. Les signes et symptômes les plus fréquents de ce syndrome comprennent la pyrexie, l'hypotension et l'hypoxie. Les frissons, la tachycardie, les céphalées et la dyspnée comptent parmi d'autres signes et symptômes observés chez plus de 2 patients.

Le temps médian écoulé avant l'apparition du syndrome à compter de la dernière dose d'EPKINLY administrée a été de 2 jours (plage de 1 à 11 jours). Le temps médian écoulé avant l'apparition suivant l'administration de la première dose complète a été de 20,6 heures (plage de 0,2 à 7 jours). La plupart des cas de SLC ont été observés durant le cycle 1, en relation avec la première dose complète d'EPKINLY. La durée médiane du syndrome a été de 3 jours (plage de 1 à 27 jours). Il convient d'administrer un traitement prophylactique, y compris des corticostéroïdes, pour réduire le risque de SLC (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). En plus des corticostéroïdes, le tocilizumab a été utilisé pour prendre en charge le SLC chez 15 % des patients.

Il convient de surveiller la survenue d'un SLC après l'administration d'EPKINLY pendant le cycle 1 et, au besoin, pendant les cycles subséquents à la discrétion du professionnel de la santé. Pendant les 24 heures suivant l'administration de la première dose complète de 48 mg, les patients doivent rester en proximité d'un établissement de soins de santé et faire l'objet d'une surveillance visant à détecter les signes et les symptômes du SLC. Une hospitalisation peut également être envisagée. Dès les premiers signes ou symptômes, il faut instaurer un traitement de soutien par le tocilizumab et (ou) des corticostéroïdes selon les lignes directrices de l'établissement, en tenant compte des recommandations figurant au [Tableau 7](#). Il faut informer les patients des signes et symptômes associés au SLC et leur dire de communiquer avec leur professionnel de la santé et d'obtenir une assistance médicale immédiate s'ils notent leur apparition.

La prise en charge du SLC pourrait nécessiter le report ou l'arrêt du traitement par EPKINLY selon la gravité du syndrome, conformément aux recommandations présentées au [Tableau 7](#). Les patients qui présentent un SLC doivent faire l'objet d'une surveillance plus fréquente durant la prochaine administration prévue d'EPKINLY. Suspendre ou arrêter le traitement par EPKINLY selon les directives figurant au [Tableau 3](#) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Tableau 7. Grades du SLC et prise en charge dans le cadre des études cliniques sur EPKINLY^a

Grade	Traitement recommandé
Grade 1 <ul style="list-style-type: none"> Fièvre (température ≥ 38 °C) sans hypotension ni hypoxie 	Traitement par des anticytokines Envisager un traitement par des anticytokines dans certains cas (p. ex. âge avancé, charge tumorale élevée, présence de cellules tumorales dans la circulation, fièvre réfractaire aux antipyrétiques) : tocilizumab à 8 mg/kg par voie i.v. pendant 1 heure (sans dépasser 800 mg par dose). Répéter le traitement par le tocilizumab après au moins 8 heures, au besoin. Maximum de 2 doses par période de 24 heures.

Grade	Traitement recommandé
	<p>En cas d'ICANS concomitant, opter pour un autre agent que le tocilizumab (p. ex. le siltuximab ou l'anakinra). Voir le Tableau 8.</p> <p>Corticostéroïdes Envisager la dexaméthasone à raison de 10 à 20 mg par jour (ou l'équivalent). En cas d'ICANS concomitant, l'instauration d'une corticothérapie est fortement recommandée.</p>
<p>Grade 2^b</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre (température ≥ 38 °C) <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension ne nécessitant pas la prise de vasopresseurs <p>ET (OU)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxie nécessitant le recours à une oxygénothérapie à faible débit (≤ 6 L/minute) au moyen d'une canule nasale ou d'un jet d'oxygène dirigé (« <i>blow-by</i> ») 	<p>Traitement par des anticytokines Tocilizumab à 8 mg/kg par voie i.v. pendant 1 heure (sans dépasser 800 mg par dose). Répéter le traitement par le tocilizumab après au moins 8 heures, au besoin. Maximum de 2 doses par période de 24 heures.</p> <p>Si le SLC est réfractaire au premier traitement par des anticytokines, instaurer une corticothérapie ou augmenter la dose de corticostéroïdes, et envisager un différent traitement par des anticytokines.</p> <p>En cas d'ICANS concomitant, opter pour un autre agent que le tocilizumab (p. ex. le siltuximab, l'anakinra). Voir le Tableau 8.</p> <p>Corticostéroïdes Envisager la dexaméthasone à raison de 10 à 20 mg par jour (ou l'équivalent). En cas d'ICANS concomitant, l'instauration d'une corticothérapie est fortement recommandée.</p>
<p>Grade 3^b</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre (température ≥ 38 °C) <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension nécessitant la prise de 1 vasopresseur, avec ou sans vasopressine <p>ET (OU)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxie nécessitant le recours à une oxygénothérapie à débit élevé (> 6 L/minute) au moyen d'une canule nasale, d'un masque 	<p>Traitement par des anticytokines Tocilizumab à 8 mg/kg par voie i.v. pendant 1 heure (sans dépasser 800 mg par dose). Répéter le traitement par le tocilizumab après au moins 8 heures, au besoin. Maximum de 2 doses par période de 24 heures.</p> <p>Si le SLC est réfractaire au premier traitement par des anticytokines, instaurer une corticothérapie ou augmenter la dose de corticostéroïdes, et envisager un différent traitement par des anticytokines.</p>

Grade	Traitement recommandé
facial, d'un masque sans réinspiration ou d'un masque Venturi	<p>En cas d'ICANS concomitant, opter pour un autre agent que le tocilizumab (p. ex. le siltuximab, l'anakinra). Voir le Tableau 8.</p> <p>Corticostéroïdes Dexaméthasone (p. ex. 10 à 20 mg par voie i.v. toutes les 6 heures). En l'absence de réponse, amorcer un traitement par la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour.</p>
<p>Grade 4</p> <ul style="list-style-type: none"> Fièvre (température ≥ 38 °C) <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypotension nécessitant la prise d'au moins 2 vasopresseurs (excluant la vasopressine) <p>ET (OU)</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypoxie nécessitant une ventilation en pression positive (p. ex. ventilation en pression positive continue, ventilation en pression positive à 2 niveaux, intubation et ventilation mécanique) 	<p>Traitement par des anticytokines Tocilizumab à 8 mg/kg par voie i.v. pendant 1 heure (sans dépasser 800 mg par dose). Répéter le traitement par le tocilizumab après au moins 8 heures, au besoin. Maximum de 2 doses par période de 24 heures.</p> <p>Si le SLC est réfractaire au premier traitement par des anticytokines, instaurer une corticothérapie ou augmenter la dose de corticostéroïdes, et envisager un différent traitement par des anticytokines.</p> <p>En cas d'ICANS concomitant, opter pour un autre agent que le tocilizumab (p. ex. le siltuximab, l'anakinra). Voir le Tableau 8.</p> <p>Corticostéroïdes Dexaméthasone (p. ex. 10 à 20 mg par voie i.v. toutes les 6 heures). En l'absence de réponse, amorcer un traitement par la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour.</p>
<p>Abréviations : i.v. = intraveineux; ICANS = <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> (syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices); SLC = syndrome de libération de cytokines. Grades du SLC d'après les critères consensuels de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT). a. Les recommandations décrivent la prise en charge du SLC dans le cadre de l'étude EPCORE NHL-1. Traiter le SLC conformément aux lignes directrices de l'établissement. b. Lorsqu'un SLC de grade 2 ou 3 est survenu à compter de la deuxième dose complète dans les études cliniques, un traitement prophylactique a été administré avec chaque dose subséquente jusqu'à ce qu'EPKINLY soit administré sans qu'un autre SLC (tous grades confondus) se déclare.</p>	

Infections graves

Le traitement par EPKINLY augmente le risque d'infections. Des infections graves, dont certaines mortelles, des infections par des agents pathogènes opportunistes et des cas de réactivation virale, ont été observées chez des patients traités par EPKINLY dans le cadre des études cliniques. Les types d'infections graves le plus fréquemment observés avec EPKINLY ont été la pneumonie, la sepsie, la

COVID-19, la pneumonie associée à la COVID-19, la cellulite, la bactériémie, le choc septique et l'infection des voies respiratoires supérieures.

L'administration d'EPKINLY aux patients présentant une infection générale évolutive cliniquement importante doit être évitée. Il faut administrer au besoin des antimicrobiens à titre prophylactique et envisager des épreuves de surveillance pour déceler toute réactivation durant le traitement par EPKINLY (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance, avant et pendant le traitement, visant à déceler les signes et symptômes d'une infection et recevoir un traitement conforme à la pratique et aux lignes directrices standards/régionales.

Vaccins

Les patients qui avaient reçu des vaccins vivants ont été exclus des études cliniques sur EPKINLY. L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués n'est pas autorisée pendant au moins 4 semaines avant le début du traitement par EPKINLY ou à un quelconque moment pendant ce dernier.

Systeme nerveux

Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices

Des cas de syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS), dont un cas mortel, sont survenus chez des patients traités par EPKINLY. L'ICANS, un événement neurologique grave ou menaçant le pronostic vital, peut se manifester par une aphasie, une altération de l'état de conscience, une détérioration des capacités cognitives, une faiblesse motrice, des convulsions et un œdème cérébral.

Le temps médian écoulé avant l'apparition de l'ICANS à compter du début du traitement par EPKINLY (jour 1 du cycle 1) a été de 16,5 jours (plage de 8 à 141 jours). La majorité des cas sont survenus pendant le cycle 1 du traitement par EPKINLY, mais certains ont été d'apparition tardive. La durée médiane du syndrome a été de 5 jours (plage de 1 à 9 jours). L'ICANS peut se manifester parallèlement au SLC, après la résolution ou en l'absence de ce dernier.

Il convient de surveiller les patients à la recherche des signes et des symptômes d'un ICANS après l'administration d'EPKINLY pendant le cycle 1 et, au besoin, pendant les cycles subséquents à la discrétion du professionnel de la santé. Pendant les 24 heures suivant l'administration de la première dose complète de 48 mg, les patients doivent rester à proximité d'un établissement de soins de santé et faire l'objet d'une surveillance visant à déceler les signes et les symptômes de l'ICANS. Une hospitalisation peut également être envisagée. Dès les premiers signes et symptômes, il faut amorcer l'administration de corticostéroïdes et d'anticonvulsivants non sédatifs, selon les lignes directrices de l'établissement, en tenant compte des recommandations figurant au [Tableau 8](#).

Il faut informer les patients des signes et symptômes associés à l'ICANS et leur préciser que leur apparition peut être tardive. Il faut également leur dire de communiquer avec leur professionnel de la santé et d'obtenir une assistance médicale immédiate dès l'apparition des signes ou symptômes, lesquels peuvent se manifester à n'importe quel moment. Il faut reporter ou arrêter le traitement par EPKINLY, selon les recommandations figurant au [Tableau 3](#) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Tableau 8. Grades de l'ICANS et prise en charge dans le cadre des études cliniques sur EPKINLY¹

Grade ^a	Traitement recommandé
<p>Grade 1 Score ICE^c de 7 à 9^b</p> <p>OU</p> <p>diminution du niveau de conscience^b : réveil spontané</p>	<p>Dexaméthasone à raison de 10 mg par voie i.v. toutes les 12 heures</p> <p>Envisager l'administration d'un anticonvulsivant non sédatif (p. ex. le lévétiracétam) jusqu'à la disparition du syndrome.</p> <p><u>Traitement par des anticytokines</u> <i>Absence de SLC concomitant</i> : Le traitement par des anticytokines n'est pas recommandé.</p> <p><i>Présence d'un SLC concomitant</i> : Un traitement par des anticytokines est recommandé. Opter pour un autre agent que le tocilizumab (p. ex. le siltuximab, l'anakinra) dans la mesure du possible.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Envisager l'anakinra à une dose quotidienne de 100 mg par voie s.-c. ou de 200 mg (100 mg toutes les 12 heures) par voie s.-c. selon la gravité de la neurotoxicité et les autres toxicités concomitantes. L'anakinra doit être administré jusqu'à la résolution de la neurotoxicité et des autres toxicités concomitantes sur lesquelles l'anakinra pourrait exercer un effet bénéfique. • Envisager le recours, 1 seule fois, au siltuximab à raison de 11 mg/kg par voie i.v. pendant 1 heure.
<p>Grade 2 Score ICE^c de 3 à 6</p> <p>OU</p> <p>diminution du niveau de conscience^b : réveil en réaction à la voix</p>	<p>Dexaméthasone à raison de 10 à 20 mg par voie i.v. toutes les 12 heures</p> <p>Envisager l'administration d'un anticonvulsivant non sédatif (p. ex. le lévétiracétam) jusqu'à la disparition du syndrome.</p> <p><u>Traitement par des anticytokines</u> <i>Absence de SLC concomitant</i> : Le traitement par des anticytokines n'est pas recommandé.</p> <p><i>Présence d'un SLC concomitant</i> : Un traitement par des anticytokines est recommandé. Opter pour un autre agent que le tocilizumab (p. ex. le siltuximab, l'anakinra) dans la mesure du possible.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Envisager l'anakinra à une dose quotidienne de 100 mg par voie s.-c. ou de 200 mg (100 mg toutes les 12 heures) par voie s.-c. selon la gravité de la neurotoxicité et les autres toxicités concomitantes. L'anakinra doit être administré jusqu'à la résolution de la neurotoxicité et des autres toxicités concomitantes sur lesquelles l'anakinra pourrait exercer un effet bénéfique.

Grade ^a	Traitement recommandé
<p>Grade 3 Score ICE^c de 0 à 2</p> <p>OU</p> <p>diminution du niveau de conscience^b : réveil seulement après un stimulus tactile</p> <p>OU</p> <p>crises convulsives^b, à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • toute crise clinique, focale ou généralisée, qui cède rapidement, ou • crises non convulsives visibles à l'électroencéphalogramme (EEG) qui cèdent après intervention <p>OU</p> <p>hausse de la pression intracrânienne : œdème^b focal/local visible à la neuro-imagerie^c</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Envisager le recours, 1 seule fois, au siltuximab à raison de 11 mg/kg par voie i.v. pendant 1 heure. <p>Dexaméthasone à raison de 10 à 20 mg par voie i.v. toutes les 6 heures. En l'absence de réponse, amorcer un traitement par la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour.</p> <p>Envisager l'administration d'un anticonvulsivant non sédatif (p. ex. le lévétiracétam) jusqu'à la résolution du syndrome.</p> <p><u>Traitement par des anticytokines</u> <i>Absence de SLC concomitant</i> : Le traitement par des anticytokines n'est pas recommandé.</p> <p><i>Présence d'un SLC concomitant</i> : Un traitement par des anticytokines est recommandé. Opter pour un autre agent que le tocilizumab (p. ex. le siltuximab, l'anakinra) dans la mesure du possible.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Envisager l'anakinra à une dose quotidienne de 100 mg par voie s.-c. ou de 200 mg (100 mg toutes les 12 heures) par voie s.-c. selon la gravité de la neurotoxicité et les autres toxicités concomitantes. L'anakinra doit être administré jusqu'à la résolution de la neurotoxicité et des autres toxicités concomitantes sur lesquelles l'anakinra pourrait exercer un effet bénéfique. • Envisager le recours, 1 seule fois, au siltuximab à raison de 11 mg/kg par voie i.v. pendant 1 heure.
<p>Grade 4 Score ICE^{c, b} de 0</p> <p>OU</p> <p>diminution du niveau de conscience^b, à savoir l'une des situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le patient ne peut être réveillé ou a besoin de stimuli tactiles intenses ou 	<p>Dexaméthasone à raison de 10 à 20 mg par voie i.v. toutes les 6 heures. En l'absence de réponse, amorcer un traitement par la méthylprednisolone à 1 000 mg/jour.</p> <p>Envisager l'administration d'un anticonvulsivant non sédatif (p. ex. le lévétiracétam) jusqu'à la résolution du syndrome.</p> <p><u>Traitement par des anticytokines</u> <i>Absence de SLC concomitant</i> : Le traitement par des anticytokines n'est pas recommandé.</p> <p><i>Présence d'un SLC concomitant</i> : Un traitement par des anticytokines est recommandé. Opter pour un autre agent que le tocilizumab (p. ex. le siltuximab, l'anakinra) dans la mesure du possible.</p>

Grade ^a	Traitement recommandé
<p>répétitifs pour se réveiller, ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • le patient est dans un état de stupeur ou de coma <p>OU</p> <p>crises convulsives^b, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une crise convulsive prolongée menaçant le pronostic vital (> 5 minutes), ou • des crises convulsives cliniques ou électriques répétitives, sans retour à l'état initial entre les crises <p>OU</p> <p>observations motrices^b :</p> <ul style="list-style-type: none"> • faiblesse motrice focale profonde comme une hémiparésie ou une paraparésie, ou hausse de la pression intracrânienne/œdème cérébral^b, avec des signes ou symptômes tels que : <ul style="list-style-type: none"> ○ œdème cérébral diffus visible à la neuro-imagerie, ou ○ postures de décérébration ou de décortication, ou ○ paralysie du 6^e nerf crânien, ou 	<ul style="list-style-type: none"> • Envisager l'anakinra à une dose quotidienne de 100 mg par voie s.-c. ou de 200 mg (100 mg toutes les 12 heures) par voie s.-c. selon la gravité de la neurotoxicité et les autres toxicités concomitantes. L'anakinra doit être administré jusqu'à la résolution de la neurotoxicité et des autres toxicités concomitantes sur lesquelles l'anakinra pourrait exercer un effet bénéfique. • Envisager le recours, 1 seule fois, au siltuximab à raison de 11 mg/kg par voie i.v. pendant 1 heure.

Grade ^a	Traitement recommandé
<ul style="list-style-type: none"> • œdème papillaire, ou • triade de Cushing 	
<p>Abréviations : ICE = <i>Immune effector cell-associated Encephalopathy</i> (encéphalopathie associée aux cellules immunitaires effectrices); i.v. = intraveineux; s.-c. = sous-cutané; ICANS = <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> (syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices); SLC = syndrome de libération de cytokines.</p> <p>1. Les recommandations décrivent la prise en charge de l'ICANS dans le cadre de l'étude EPCORE NHL-1. Traiter l'ICANS conformément aux lignes directrices de l'établissement.</p> <p>a. Grades de l'ICANS d'après les critères consensuels de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).</p> <p>b. Le grade de l'ICANS est déterminé par la manifestation la plus sévère (score ICE, niveau de conscience, crises convulsives, observations motrices, hausse de la pression intracrânienne/œdème cérébral) qui n'est pas attribuable à une autre cause.</p> <p>c. Si le patient peut être réveillé et peut effectuer l'évaluation de l'encéphalopathie associée aux cellules immunitaires effectrices (ICE), évaluer les éléments suivants : Orientation (orientation sur l'année, le mois, la ville, l'hôpital = 4 points); Désignation d'objets (nommer 3 objets, p. ex. pointer une horloge, un stylo, un bouton = 3 points); Suivi des consignes (par exemple « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point); Écriture (capacité à écrire une phrase standard = 1 point; et Attention (compter à rebours à partir de 100 par palier de 10 = 1 point). Si le patient ne peut pas être réveillé et n'est pas en mesure d'effectuer l'évaluation ICE (ICANS de grade 4) = 0 point.</p>	

Fonction rénale

L'innocuité et l'efficacité d'EPKINLY chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave n'ont pas été évaluées (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et pathologies particulières](#)).

Appareil reproducteur : effets sur le potentiel reproducteur

• Fertilité

Aucune étude visant à déterminer l'effet d'EPKINLY sur la fertilité n'a été réalisée. L'effet de l'epcoritamab sur la fertilité des hommes et des femmes n'est pas connu.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les femmes aptes à procréer doivent subir un test de grossesse avant d'entreprendre le traitement par EPKINLY.

En raison de son mode d'action, EPKINLY pourrait nuire au fœtus et provoquer notamment une lymphopénie des cellules B et une altération des réponses immunitaires normales lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Étant donné que les anticorps de type IgG1, comme l'epcoritamab, peuvent traverser la barrière placentaire, le fœtus pourrait y être exposé. Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'EPKINLY chez les femmes enceintes. L'epcoritamab n'a fait l'objet d'aucune étude sur le développement et la reproduction chez les animaux. Il convient d'informer les femmes enceintes de l'existence d'un risque possible pour le fœtus.

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par EPKINLY et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si EPKINLY est excrété dans le lait maternel chez l'humain ou s'il exerce des effets sur la production de lait. Étant donné que la présence d'IgG dans le lait est connue, il pourrait y avoir exposition néonatale à l'epcoritamab par transfert lactationnel. Il faut interrompre l'allaitement pendant le traitement par EPKINLY et pendant au moins 4 mois après l'administration de la dernière dose.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : EPKINLY n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents, car l'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) ayant participé à l'étude EPCORE NHL-1, 48 (31 %) étaient âgés de 65 ans à moins de 75 ans, et 29 (18 %), de 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement significative sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients adultes plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'EPKINLY a été évaluée dans le cadre d'une étude à groupe unique (étude EPCORE NHL-1) menée chez des patients atteints d'un LGCB récidivant ou réfractaire qui ont reçu au moins 2 lignes de traitement systémique. L'étude comprenait des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B sans autres précisions, d'un lymphome diffus à grandes cellules B découlant d'un lymphome indolent, d'un lymphome à cellules B de haut grade, d'un lymphome médiastinal primitif à cellules B ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B. Au total, 157 patients ont reçu au moins 1 dose d'EPKINLY (48 mg) durant la phase d'augmentation de la cohorte, qui sert de base à l'analyse de l'innocuité et de l'efficacité dans cette étude à groupe unique.

La durée médiane de l'exposition à EPKINLY a été de 4,1 mois (plage de 0 à 18 mois).

Des effets indésirables graves ont été observés chez 57 % des patients. Les effets indésirables graves (≥ 2 %) comprenaient les suivants : SLC, infections (notamment sepsie, COVID-19 et pneumonie), épanchement pleural, neutropénie fébrile, pyrexie et ICANS.

Des effets indésirables mortels sont survenus chez 3,8 % des patients traités par EPKINLY et comprenaient les suivants : COVID-19 (1,3 %), hépatotoxicité (0,6 %), ICANS (0,6 %), infarctus du myocarde (0,6 %) et embolie pulmonaire (0,6 %). Le pourcentage de patients qui ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables a été de 7,6 %. Les effets indésirables qui ont chacun entraîné l'abandon du traitement par EPKINLY par 2 patients ou plus ont été la COVID-19 et le syndrome myélodysplasique (1,3 %).

Le pourcentage de patients chez qui l'administration du traitement a été reportée en raison d'effets indésirables a été de 34 %. Les effets indésirables ayant mené le plus fréquemment au report de

l'administration (≥ 2 % de façon globale) ont été le SLC ($n = 11$ [7,0 %]), la neutropénie ($n = 7$ [4,5 %]), la thrombocytopénie ($n = 4$ [2,5 %]), la pyrexie ($n = 4$ [2,5 %]) et l'épanchement pleural ($n = 4$ [2,5 %]).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Étude EPCORE NHL-1

Le **Tableau 9** présente les effets indésirables signalés chez les patients atteints d'un LGCB récidivant ou réfractaire qui devaient recevoir la dose complète d'EPKINLY, soit 48 mg, et qui ont reçu au moins 1 dose. Les effets indésirables sont présentés selon le taux, la fréquence et la classification par discipline médicale du MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) (en anglais).

Tableau 9. Effets indésirables (≥ 5 %) signalés chez les patients atteints d'un LGCB récidivant ou réfractaire traités par EPKINLY en monothérapie dans le cadre de l'étude EPCORE NHL-1

Effets indésirables par discipline médicale	EPKINLY N = 157	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Neutropénie ^a	44 (28,0)	33 (21,0)
Anémie ^b	29 (18,5)	16 (10,2)
Thrombocytopénie ^c	24 (15,3)	11 (7,0)
Troubles cardiaques		
Arythmies cardiaques ^d	18 (11,5)	1 (0,6)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleurs abdominales ^e	36 (22,9)	3 (1,9)
Diarrhée	32 (20,4)	0
Nausées	31 (19,7)	2 (1,3)
Constipation	20 (12,7)	0
Vomissements	19 (12,1)	1 (0,6)

Effets indésirables par discipline médicale	EPKINLY N = 157	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Fatigue ^f	47 (29,9)	5 (3,2)
Réactions au point d'injection ^g	44 (28,0)	0
Pyrexie ^h	37 (23,6)	0
Œdème ⁱ	22 (14,0)	3 (1,9)
Frissons	8 (5,1)	0
Douleur	8 (5,1)	0
Troubles du système immunitaire		
Syndrome de libération de cytokines (SLC) ^j	78 (49,7)	4 (2,5)
Infections et infestations		
Infections bactériennes ^k	28 (17,8)	8 (5,1)
Infections virales ^l	28 (17,8)	9 (5,7)
Pneumonie ^m	13 (8,3)	5 (3,2)
Infections fongiques ⁿ	9 (5,7)	0
Anomalies des résultats des examens		
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALT)	9 (5,7)	1 (0,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	19 (12,1)	1 (0,6)
Hypokaliémie	12 (7,6)	1 (0,6)
Hypomagnésémie	10 (6,4)	0
Hypophosphatémie	8 (5,1)	2 (1,3)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	16 (10,2)	1 (0,6)
Arthralgie	11 (7,0)	1 (0,6)
Troubles du système nerveux		

Effets indésirables par discipline médicale	EPKINLY N = 157	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Céphalées	21 (13,4)	1 (0,6)
Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) ^j	10 (6,4)	1 (0,6)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	15 (9,6)	1 (0,6)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Épanchement pleural	14 (8,9)	6 (3,8)
Toux	11 (7,0)	0
Dyspnée	11 (7,0)	3 (1,9)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée ^o	23 (14,6)	1 (0,6)
Prurit	11 (7,0)	0
Troubles vasculaires		
Hypotension	11 (7,0)	3 (1,9)
<p>Grades des effets indésirables d'après la version 5.0 des critères NCI CTCAE (<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – critères terminologiques standards pour les effets indésirables du National Cancer Institute).</p> <p>a. Le terme « neutropénie » comprend les termes suivants : neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles.</p> <p>b. Le terme « anémie » comprend les termes suivants : anémie et diminution du taux sérique de ferritine.</p> <p>c. Le terme « thrombocytopénie » comprend les termes suivants : diminution du nombre de plaquettes et thrombocytopénie.</p> <p>d. Le terme « arythmies cardiaques » comprend les termes suivants : fibrillation auriculaire, bradycardie, syndrome du QT long, bradycardie sinusale, tachycardie sinusale, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie supraventriculaire et tachycardie.</p> <p>e. Le terme « douleurs abdominales » comprend les termes suivants : gêne abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et sensibilité abdominale.</p> <p>f. Le terme « fatigue » comprend les termes suivants : asthénie, fatigue et malaise.</p> <p>g. Le terme « réactions au point d'injection » comprend les termes suivants : ecchymose au point d'injection, érythème au point d'injection, hypertrophie au point d'injection, inflammation au point d'injection, masse au point d'injection, douleur au point d'injection, prurit au point d'injection, éruption cutanée au point d'injection, réaction au point d'injection, enflure au point d'injection et urticaire au point d'injection.</p> <p>h. Le terme « pyrexie » comprend les termes suivants : élévation de la température corporelle et pyrexie.</p> <p>i. Le terme « œdème » comprend les termes suivants : œdème du visage, œdème généralisé, œdème, œdème périphérique et enflure périphérique.</p> <p>j. Grades des effets indésirables d'après les critères consensuels de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).</p>		

Effets indésirables par discipline médicale	EPKINLY N = 157	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
<p>k. Le terme « infections bactériennes » comprend les termes suivants : pyélonéphrite bactérienne, gastroentérite à <i>Campylobacter</i>, infection à <i>Campylobacter</i>, cellulite, infection liée au dispositif, infection à entérocoque, entérocolite infectieuse, infection des voies urinaires à <i>Escherichia</i>, folliculite, gastroentérite, infection à <i>Helicobacter</i>, omphalite, ostéomyélite, pyélonéphrite, éruption cutanée pustuleuse, infection cutanée, bactériémie à staphylocoque, infection à staphylocoque, infection des voies urinaires, infection des voies urinaires à entérocoque et infection des voies urinaires à <i>Pseudomonas</i>.</p> <p>l. Le terme « infections virales » comprend les termes suivants : COVID-19 asymptomatique, bronchite, COVID-19, infection à cytomégalovirus, réactivation de l'infection à cytomégalovirus, gastroentérite virale, infection à herpès simplex, zona, laryngite, myringite, herpès buccal, pharyngite, infection par le virus respiratoire syncytial, infection à rhinovirus, sialadénite et infection des voies respiratoires supérieures.</p> <p>m. Le terme « pneumonie » comprend les termes suivants : pneumonie liée à la COVID-19, infection des voies respiratoires inférieures, pneumonie et infection des voies respiratoires.</p> <p>n. Le terme « infections fongiques » comprend les termes suivants : tinea corporis, infection à <i>Candida</i>, candidose œsophagienne, candidose buccale et infection fongique des voies urinaires.</p> <p>o. Le terme « éruption cutanée » comprend les termes suivants : dermatite bulleuse, érythème, érythème palmaire, érythème pénien, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculopapulaire, phénomène de rappel, dermatite séborrhéique et desquamation.</p>		

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : lymphopénie (4,5 %), leucopénie (3,2 %), neutropénie fébrile (2,5 %)

Infections et infestations : sepsie (4,5 %)

Troubles du système immunitaire : hypogammaglobulinémie (2,5 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : syndrome de lyse tumorale (1,3 %)

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés : flambée tumorale (2,5 %)

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Le tableau ci-dessous résume les variations des anomalies des résultats de laboratoire survenues en cours de traitement par rapport au début de l'étude EPCORE NHL-1.

Tableau 10. Aggravation des anomalies des résultats des examens de laboratoire de grade 3 ou 4 par rapport au début de l'étude chez au moins 10 % des patients atteints d'un LGCB récidivant ou réfractaire et traités par EPKINLY en monothérapie dans le cadre de l'étude EPCORE NHL-1

Anomalie du résultat de l'examen de laboratoire ^a	EPKINLY Grade selon les critères NCI CTCAE	
	Tous grades confondus (%) ^b	Grade 3 ou 4 (%) ^{b,c}
Diminution du nombre de lymphocytes	87,0	77,4
Diminution du nombre de neutrophiles	50,0	31,8
Diminution du nombre de globules blancs	52,9	22,2
Diminution du taux d'hémoglobine	62,1	12,4
Diminution du nombre de plaquettes	48,4	12,4

Abréviations : LGCB = lymphome à grandes cellules B; NCI CTCAE = National Cancer Institute *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères terminologiques standards pour les effets indésirables du National Cancer Institute).

a. Pourcentages fondés sur les patients ayant subi une évaluation en début d'étude et au moins une évaluation après le début de l'étude pour le paramètre de laboratoire donné.

b. N = 146 pour la diminution du nombre de lymphocytes; N = 148 pour la diminution du nombre de neutrophiles; N = 153 pour la diminution du nombre de globules blancs; N = 153 pour la diminution du taux d'hémoglobine; N = 153 pour la diminution du nombre de plaquettes.

c. Comprend le passage d'un grade 0 à 2 en début d'étude à un grade 3 ou 4 après le début de l'étude et le passage d'un grade 3 en début d'étude à un grade 4 après le début de l'étude.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude officielle n'a été menée pour évaluer les interactions médicamenteuses associées à EPKINLY.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions entre le médicament et le comportement n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude officielle n'a été menée pour évaluer les interactions médicament-médicament.

EPKINLY provoque la libération de cytokines (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)) qui pourraient inhiber l'activité des enzymes du cytochrome P (CYP), entraînant une exposition accrue aux substrats de ces enzymes. Au moment de l'instauration du traitement par EPKINLY chez des patients qui reçoivent des substrats du CYP450 ayant un faible indice thérapeutique, il faut envisager la surveillance du traitement par ces produits.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'epcoritamab est un anticorps humanisé bispécifique de type IgG1 qui se lie à un épitope extracellulaire spécifique de la protéine CD20 à la surface des lymphocytes B et à la protéine CD3 à la surface des lymphocytes T. L'activité de l'epcoritamab dépend de l'engagement simultané des cellules exprimant la protéine CD20 et des lymphocytes T endogènes exprimant la protéine CD3 par l'epcoritamab, lequel induit l'activation spécifique de lymphocytes T et la destruction des cellules exprimant la protéine CD20 médiée par ces lymphocytes T.

10.2 Pharmacodynamie

L'epcoritamab diminue le nombre de lymphocytes B dans la circulation à un niveau indécélable (nombre de lymphocytes B CD19 < 10 cellules/microlitre) après l'administration de la première dose complète (48 mg). Cette diminution s'est maintenue aussi longtemps que les patients ont poursuivi le traitement.

Après l'administration d'epcoritamab par voie sous-cutanée, une élévation modeste et transitoire des taux de certaines cytokines (interféron [IFN] gamma, facteur de nécrose tumorale [TNF] alpha, interleukine [IL] 6, IL-2 et IL-10) dans la circulation a été observée, surtout après l'administration de la première dose complète (48 mg). Ces taux ont culminé entre 24 et 72 heures après l'administration de la dose, pour revenir à leur niveau initial avant l'administration de la dose complète suivante.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de population de l'epcoritamab après l'administration par voie sous-cutanée a été caractérisée à l'aide d'un modèle à 2 compartiments avec absorption sous-cutanée de premier ordre et élimination du médicament médiée par la cible.

L'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) de l'epcoritamab a augmenté de façon plus que proportionnelle pour la plage de doses allant de 1,5 à 60 mg (de 0,03125 à 1,25 fois la dose recommandée approuvée).

Après l'administration par voie sous-cutanée de la dose recommandée (48 mg), la moyenne géométrique (CV en %) de la concentration maximale (C_{max}) de l'epcoritamab est de 10,8 mcg/mL (41,7 %), et celle de l'aire sous la courbe du temps zéro au jour 7 (ASC_{0-7j}), de 68,9 jours*mcg/mL (45,1 %), à la fin du calendrier d'administration hebdomadaire.

La moyenne géométrique (CV en %) de la C_{max} de l'epcoritamab est de 7,52 mcg/mL (41,1 %), et celle de l'aire sous la courbe du temps zéro au jour 14 (ASC_{0-14j}), de 82,6 jours*mcg/mL (49,3 %), à la fin du calendrier d'administration toutes les 2 semaines.

La moyenne géométrique (CV en %) de la C_{max} de l'epcoritamab est de 4,76 mcg/mL (51,6 %), et celle de

l'aire sous la courbe du temps zéro au jour 28 (ASC_{0-28j}) de 74,3 jours*mcg/mL (69,5 %) à l'état d'équilibre durant le calendrier d'administration toutes les 4 semaines.

Absorption

Le temps médian (plage) avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) de l'epcoritamab après l'administration de la première dose complète et à la fin de la période d'administration des doses hebdomadaires du traitement (fin du cycle 3) était de 4 (0,3 à 7) jours et de 2,3 (0,3 à 3,2) jours, respectivement, d'après le modèle pharmacocinétique de population.

Distribution

La moyenne géométrique (CV en %) du volume de distribution central est de 8,27 L (27,5 %), celle du volume de distribution apparent à l'état d'équilibre, de 25,6 L (81,8 %), et celle de la clairance intercompartimentale apparente, de 0,5 L/jour (72,5 %), d'après le modèle pharmacocinétique de population.

Métabolisme

Le métabolisme de l'epcoritamab n'a pas été directement étudié. On s'attend à ce que l'epcoritamab soit dégradé en petits peptides et en acides aminés par catabolisme.

Élimination

La moyenne géométrique (CV en %) de la clairance est de 0,441 L/jour (27,8 %). La moyenne géométrique de la demi-vie tirée du modèle pharmacocinétique de population associée à la dose complète d'epcoritamab (48 mg) variait de 22 à 25 jours selon la fréquence d'administration.

Populations et pathologies particulières

Les facteurs suivants n'ont eu aucun effet cliniquement important sur le comportement pharmacocinétique de l'epcoritamab : âge (de 20 à 89 ans), sexe, race / origine ethnique (blanche, asiatique ou autre), insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 mL/min à < 90 mL/min) et insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST] $>$ LSN, ou bilirubine totale de 1 à 1,5 fois la LSN, peu importe le taux d'AST) après prise en compte des différences de poids corporel.

Aucun patient présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou une insuffisance hépatique modérée à grave (bilirubine totale $> 1,5$ fois la LSN, peu importe le taux d'AST) n'a été étudié, si bien que le comportement pharmacocinétique de l'epcoritamab dans ces populations n'est pas connu.

Le poids corporel exerce un effet statistiquement significatif sur le comportement pharmacocinétique de l'epcoritamab. La concentration moyenne médiane au cycle 1 était 13 % plus faible chez les patients dont le poids corporel était plus élevé (85 à 144 kg) et 37 % plus élevée chez les patients dont le poids corporel était plus faible (39 à 65 kg), comparativement aux patients dont le poids corporel était de 65 à moins de 85 kg. Cet effet n'est toutefois pas pertinent sur le plan clinique dans toutes les catégories de poids corporel (< 65 kg, de 65 à < 85 kg, ≥ 85 kg).

- **Enfants et adolescents**

Le comportement pharmacocinétique de l'epcoritamab chez les enfants et les adolescents n'a pas été évalué.

- **Immunogénicité**

Dans le cadre de l'étude clinique EPCORE NHL-1, 4 patients sur 158 (2,5 %) qui ont reçu la dose complète d'EPKINLY (48 mg) et chez qui la présence d'anticorps dirigés contre le médicament a pu être évaluée ont obtenu un résultat positif au test de dépistage des anticorps anti-epcoritamab (titres d'anticorps de 1:320 ou moins). Aucun test de dépistage des anticorps neutralisants n'a été effectué. Aucun signe d'altération du profil pharmacocinétique n'a été associé à la formation d'anticorps de liaison anti-epcoritamab d'après une analyse pharmacocinétique de population. Les données sont insuffisantes pour évaluer l'effet des anticorps dirigés contre le médicament sur l'innocuité ou sur l'efficacité de l'epcoritamab.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Réfrigérer pendant la conservation et le transport à une température comprise entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F).

Garder le médicament dans sa boîte d'origine afin de le protéger de la lumière. Ne pas congeler ni agiter EPKINLY.

Conservation d'EPKINLY après la préparation

Utiliser immédiatement la solution d'EPKINLY ou la garder au réfrigérateur, à l'abri de la lumière, pendant une période maximale de 24 heures après la préparation, à une température comprise entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F). Durant cette période de 24 heures, la solution d'EPKINLY peut être gardée à la température ambiante pendant 12 heures à compter du début de la préparation de la dose jusqu'à son administration. Réduire au minimum l'exposition à la lumière du jour. Laisser la solution d'EPKINLY revenir à la température ambiante avant de l'administrer. Jeter toute portion inutilisée de la solution d'EPKINLY après la période de conservation autorisée.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune	Epcoritamab (INN)
Nom chimique	Anticorps bispécifique recombinant dirigé contre l'antigène CD20 humain et l'antigène CD3 humain
Formule moléculaire et masse moléculaire	Selon la séquence d'acides aminés, la formule moléculaire de la molécule d'epcoritamab liée par des ponts disulfure sans modifications post-traductionnelles est $C_{6583}H_{10157}N_{1743}O_{2088}S_{44}$. La masse moléculaire prévue de l'epcoritamab non glycosylé est d'environ 149 kDa.
Formule développée	L'epcoritamab est une glycoprotéine appartenant à la superfamille des immunoglobulines (Ig), composée de 2 chaînes lourdes et de 2 chaînes légères.
Propriétés physicochimiques	Liquide limpide à légèrement opalescent, incolore à jaunâtre

Caractéristiques du produit

L'epcoritamab est fabriqué à partir de 2 intermédiaires biologiques, produits dans des cellules ovariennes de hamster chinois à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant.

L'epcoritamab possède une structure IgG1 ordinaire et les caractéristiques biochimiques typiques de l'IgG1 humaine.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Lymphome à grandes cellules B (LGCB)

Plan et caractéristiques démographiques des études

Tableau 11. Résumé des données démographiques des participants aux études cliniques sur le lymphome à grandes cellules B (LGCB)

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage) ans	Sexe n (%)
EPCORE NHL-1	Étude ouverte, multicentrique, à cohortes multiples et à groupe unique	<ul style="list-style-type: none">• Cycle 1 : administration d'EPKINLY :<ul style="list-style-type: none">○ jour 1 – 0,16 mg○ jour 8 – 0,8 mg○ jour 15 – 48 mg○ jour 22 – 48 mg• Cycles 2 et 3 : EPKINLY à 48 mg les jours 1, 8, 15 et 22• Cycles 4 à 9 : EPKINLY à 48 mg les jours 1 et 15• À partir du cycle 10 : EPKINLY à 48 mg le jour 1	157	62 (20 à 83)	Femmes : 63 (40) Hommes : 94 (60)

L'étude EPCORE NHL-1 était une étude ouverte, multicentrique, à cohortes multiples et à groupe unique, visant à évaluer l'epcoritamab en monothérapie chez des patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire qui ont reçu au moins 2 lignes de traitement systémique. La population évaluée pour l'innocuité et l'efficacité comprenait 157 patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B sans autres précisions, d'un lymphome diffus à grandes cellules B découlant d'un lymphome indolent, d'un lymphome à cellules B de haut grade, d'un lymphome médiastinal primitif à cellules B ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B, récidivants ou réfractaires. Les patients chez qui le lymphome touchait le système nerveux central (SNC) ont été exclus de l'étude, de même que ceux ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou une greffe d'organe solide, et ceux présentant une maladie infectieuse évolutive, une altération connue de l'immunité médiée par les lymphocytes T, une clairance de la créatinine inférieure à 45 mL/min, un taux d'alanine aminotransférase (ALT) plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou une fraction d'éjection cardiaque inférieure à 45 %.

L'âge médian des patients de l'étude était de 64 ans (plage de 20 à 83 ans). Parmi les participants, 60 % étaient des hommes et 97 % avaient un score à l'indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology

Group (ECOG) de 0 ou 1. La majorité d'entre eux étaient de race blanche (61 %) ou d'origine asiatique (19 %), ou leur race ou leur origine ethnique n'avait pas été déclarée (15 %). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3 (plage de 2 à 11); 29 % des patients avaient reçu 2 traitements antérieurs, 32 %, 3 traitements antérieurs, et 39 %, 4 traitements antérieurs ou plus. Au total, 20 % des patients avaient reçu une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques, et 39 %, une thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (*chimeric antigen receptor T-cell therapy* ou CAR-T). Chez 83 % des patients, la maladie était réfractaire à leur dernier traitement, et chez 29 %, elle était réfractaire à la thérapie CAR-T.

Les patients ont continué de recevoir EPKINLY jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Lorsqu'une réaction de flambée tumorale était soupçonnée, la poursuite du traitement était autorisée, et les réponses subséquentes au traitement étaient signalées (voir [Résultats des études](#)).

Résultats des études

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse global déterminé à l'aide des critères de Lugano (2014) par un comité d'examen indépendant. Les paramètres d'évaluation secondaires clés de l'efficacité comprenaient le taux de réponse complète évalué par un comité d'examen indépendant, le taux de réponse partielle, la durée de la réponse et la durée de la réponse complète. La durée médiane du suivi a été de 10,7 mois (plage de 0,3 à 17,9 mois).

Tableau 12. Résultats relatifs à l'efficacité dans le cadre de l'étude EPCORE NHL-1

Paramètres d'évaluation de l'efficacité	EPKINLY N = 157
Paramètre d'évaluation principal	
Taux de réponse global évalué par un comité d'examen indépendant	
Patients ayant obtenu une réponse complète ou une réponse partielle, n (%)	99 (63)
IC à 95 %	(55,0 à 70,6)
Paramètres d'évaluation secondaires	
Réponse complète, n (%)	61 (39)
IC à 95 %	(31,2 à 46,9)
Réponse partielle, n (%)	38 (24)
IC à 95 %	(17,7 à 31,7)
Durée de la réponse ^a	
Médiane (IC à 95 %), mois	12 (6,6 à N. A.)
Estimation à 9 mois, % (IC à 95 %)	61 (49,3 à 70,0)
Durée de la réponse complète ^b	
Médiane (IC à 95 %), mois	12 (9,7 à N. A.)
Estimation à 9 mois, % (IC à 95 %)	86 (71,8 à 93,6)
Abréviations : IC = intervalle de confiance; N. A. = non atteint; a. Déterminé à l'aide des critères de Lugano (2014) par un comité d'examen indépendant. a. La durée de la réponse est définie comme le temps écoulé entre la date de la première réponse (complète ou partielle) et la progression de la maladie ou le décès, toutes causes confondues. b. La durée de la réponse complète est définie comme le temps écoulé entre la date de la première réponse complète et la progression de la maladie ou le décès, toutes causes confondues. Remarque : Les IC à 95 % relatifs aux taux de réponse ont été calculés au moyen de la méthode Clopper-Pearson.	

Sur les 99 patients qui ont répondu au traitement, 10 ont présenté une réaction de flambée tumorale, ont continué de recevoir le traitement conformément au protocole et ont obtenu une réponse partielle (7 patients) ou complète (3 patients). Parmi les patients qui avaient déjà reçu un traitement CAR-T, le taux de réponse global a été de 54 % (33/61), et le taux de réponse complète, de 34 % (21/61).

Le temps médian écoulé avant l'obtention d'une réponse a été de 1,4 mois (plage de 1,0 à 8,4), et le temps médian écoulé avant l'obtention d'une réponse complète, de 2,7 mois (plage de 1,2 à 11,1).

14.4 Immunogénicité

EPKINLY pourrait entraîner la formation d'anticorps dirigés contre le médicament. L'incidence des anticorps dirigés contre EPKINLY a été faible, et les titres étaient bas chez tous les patients dont le résultat au test de dépistage était positif (≥ 1 chez 0,6 % des patients [1/158]). Étant donné le faible nombre de patients ayant développé des anticorps dirigés contre le médicament, la possibilité de réaliser une analyse significative de l'effet de ces anticorps sur l'innocuité est limitée (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie et (ou) toxicologie chez les animaux : Des effets correspondant généralement au mode d'action pharmacologique de l'epcoritamab ont été observés chez des macaques de Buffon. Ces effets comprenaient des signes cliniques indésirables liés à la dose (notamment vomissements, baisse de l'activité et mortalité [aux doses élevées]) ainsi que la libération de cytokines, des altérations hématologiques réversibles, une déplétion réversible des lymphocytes B dans le sang périphérique et une diminution réversible de la cellularité lymphoïde dans les tissus lymphoïdes secondaires.

Cancérogénicité : L'epcoritamab n'a fait l'objet d'aucune étude de cancérogénicité.

Génotoxicité : L'epcoritamab n'a fait l'objet d'aucune étude de génotoxicité.

Altération de la fertilité : L'epcoritamab n'a fait l'objet d'aucune étude sur la fertilité animale.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : L'epcoritamab n'a fait l'objet d'aucune étude sur la reproduction animale.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrEPKINLY^{MC}

Epcoritamab injectable (solution pour injection sous-cutanée) / **Epcoritamab pour injection** (solution concentrée à diluer pour injection sous-cutanée)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **EPKINLY** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **EPKINLY** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Fièvre (38 °C ou plus) et frissons, qui pourraient être les symptômes d'un effet secondaire grave appelé syndrome de libération de cytokines (SLC), lequel peut être sévère ou mortel. Les autres symptômes du syndrome de libération de cytokines pourraient comprendre les suivants : difficulté à respirer, étourdissements ou sensation de tête légère, nausées, maux de tête, battements de cœur rapides, tension artérielle basse, fatigue, vomissements, douleurs aux muscles et douleurs aux articulations.
- Problèmes neurologiques qui pourraient comprendre des symptômes comme les suivants : maux de tête, confusion, troubles de la mémoire, difficulté à parler ou lenteur de la parole, difficulté à comprendre la parole, difficulté à écrire, désorientation dans le temps ou l'espace, baisse de la vigilance, somnolence excessive, et convulsions qui peuvent être graves ou mettre la vie en danger. Certains de ces symptômes pourraient être des signes d'une réaction immunitaire grave appelée syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* ou ICANS). Ces effets, qui pourraient ne pas être graves immédiatement, peuvent survenir des jours ou des semaines après l'injection du médicament.

Votre professionnel de la santé vous surveillera afin de déceler les signes et les symptômes du syndrome de libération de cytokines ou de problèmes neurologiques durant le traitement par EPKINLY. Si vous présentez l'un ou l'autre de ces signes ou symptômes à n'importe quel moment pendant le traitement, communiquez avec votre médecin ou obtenez des soins d'urgence immédiatement.

Pourquoi utilise-t-on EPKINLY?

Pour l'indication ci-dessous, EPKINLY a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada l'a examiné et qu'il peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament agit bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

- EPKINLY est utilisé pour traiter certaines formes de lymphomes à grandes cellules B, des cancers des cellules sanguines (cellules B cancéreuses), surtout dans les ganglions lymphatiques. EPKINLY peut être utilisé chez les adultes lorsque les cellules B cancéreuses sont réapparues après d'autres traitements ou lorsque les autres traitements n'ont pas fonctionné. Il pourrait vous être prescrit si vous ne pouvez pas recevoir un traitement appelé thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (*chimeric antigen receptor T-cell therapy* ou CAR-T) ou si vous avez déjà reçu ce traitement.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Santé Canada délivre un AC-C uniquement pour un produit qui permet de traiter, de prévenir ou d'aider à dépister une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ce produit doit s'avérer prometteur sur le plan de l'efficacité, être de haute qualité et raisonnablement sûr. De même, il doit répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûr que les traitements existants.

Le fabricant doit s'engager par écrit à indiquer clairement dans la monographie qu'un AC-C a été délivré pour le produit, à effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme prévu, à assurer une surveillance de l'efficacité et de la sécurité d'emploi du produit après la vente et à rapporter ses observations à Santé Canada.

Comment EPKINLY agit-il?

EPKINLY est un médicament anticancéreux (anticorps bispécifique) qui se lie à la surface des cellules B cancéreuses ainsi qu'à celle des cellules T (un autre type de globules blancs). Cette liaison du médicament aux 2 cibles active les cellules T, lesquelles commencent à se multiplier, ce qui aide à détruire les cellules B cancéreuses.

Quels sont les ingrédients d'EPKINLY?

Ingrédient médicamenteux : epcoritamab

Ingrédients non médicinaux : acide acétique, polysorbate 80, acétate de sodium trihydraté, sorbitol et eau pour injections

EPKINLY se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

EPKINLY est offert en flacons à dose unique : 4 mg dans 0,8 mL de solution stérile (5 mg/mL) ou 48 mg

dans 0,8 mL de solution stérile (60 mg/mL).

N'utilisez pas EPKINLY dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l'epcoritamab ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament (voir « Quels sont les ingrédients d'EPKINLY? »). Si vous n'êtes pas certain, consultez votre médecin avant de recevoir EPKINLY.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser EPKINLY, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez ou avez eu des problèmes touchant votre système nerveux, comme des convulsions;
- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie, de rein ou de cœur;
- si vous avez une infection;
- si vous devez recevoir un vaccin ou si vous savez que vous pourriez devoir recevoir un vaccin dans un avenir proche;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

EPKINLY peut causer des effets secondaires graves qui peuvent être sévères, et même mettre la vie en danger et entraîner la mort. Ces effets comprennent le syndrome de libération de cytokines et le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices.

Communiquez avec votre médecin ou obtenez des soins médicaux d'urgence si vous présentez l'un des effets secondaires ci-dessous.

Syndrome de libération de cytokines. Les symptômes peuvent comprendre :

- fièvre (38 °C ou plus);
- tension artérielle basse;
- frissons;
- battements de cœur rapides;
- maux de tête.

Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices. Il s'agit d'effets sur le système nerveux qui peuvent apparaître plusieurs jours ou plusieurs semaines après l'injection du médicament, et qui peuvent être légers dans un premier temps. Certains de ces symptômes peuvent être les signes d'une réaction immunitaire grave appelée syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices. Les symptômes de ce syndrome peuvent comprendre :

- difficulté à parler ou à écrire;
- somnolence;
- confusion/désorientation;
- faiblesse musculaire;
- convulsions;
- perte de mémoire.

Si vous remarquez l'un des symptômes mentionnés ci-dessus, communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre infirmière.

Votre médecin pourrait vous prescrire des médicaments pour traiter vos effets secondaires. Il vérifiera si vous présentez ces problèmes pendant le traitement par EPKINLY.

Autres mises en garde

Grossesse, contraception, allaitement et fertilité

- Il faut écarter toute possibilité de grossesse avant l'instauration du traitement. On ne dispose d'aucune donnée sur la sécurité d'emploi d'EPKINLY chez la femme enceinte. Informez immédiatement votre médecin si vous devenez enceinte. Si vous êtes une femme apte à procréer, vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement par EPKINLY et pendant au moins 4 mois après avoir reçu la dernière dose.
- Parlez à votre médecin ou à votre infirmière des façons d'éviter de devenir enceinte.
- Vous ne devez pas allaiter durant le traitement par EPKINLY et pendant 4 mois après avoir reçu la dernière dose. EPKINLY pourrait passer dans le lait maternel et potentiellement nuire au bébé.
- Les effets d'EPKINLY sur la fertilité masculine et féminine sont inconnus.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

- EPKINLY pourrait nuire à votre capacité à conduire un véhicule, à faire du vélo ou à utiliser des outils ou des machines. Si vous présentez des symptômes qui pourraient rendre difficile la réalisation de ces activités (p. ex. fièvre, battements de cœur rapides, étourdissements, sensation de tête légère, frissons, essoufflement, etc.), évitez ces activités jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les interactions entre l'epcoritamab et les autres médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce n'ont pas été établies.

Comment utiliser EPKINLY?

Votre médecin vous injectera EPKINLY sous la peau (injection sous-cutanée) en suivant un calendrier d'administration organisé en cycles de 28 jours. Vous recevrez EPKINLY selon le calendrier suivant :

Cycle	Calendrier d'administration
Cycles 1 à 3	Toutes les semaines
Cycles 4 à 9	Toutes les 2 semaines
À partir du cycle 10	Toutes les 4 semaines

Il est possible que vous receviez d'autres médicaments avant l'administration d'EPKINLY dans le but d'aider à prévenir des réactions, comme la fièvre, au cycle 1 (et peut-être aux cycles suivants).

Ces autres médicaments pourraient comprendre :

- des corticostéroïdes, comme la prednisolone ou l'équivalent;
- un antihistaminique, comme la diphenhydramine;
- l'acétaminophène.

Dose habituelle

Les 2 premières doses, qui vous seront administrées le jour 1 du cycle 1 (0,16 mg) et le jour 8 du cycle 1 (0,8 mg), seront faibles pour permettre d'atténuer les effets secondaires du traitement.

La première dose complète (48 mg) d'EPKINLY vous sera administrée le jour 15 du cycle 1. Pendant les 24 heures suivant l'administration de la première dose complète (48 mg), vous devez rester à proximité d'un établissement de soins de santé. Votre professionnel de la santé pourrait également décider de vous hospitaliser.

Vous recevrez EPKINLY aussi longtemps que votre médecin pense que vous retirez des bienfaits du traitement.

Il se pourrait que votre médecin reporte votre traitement par EPKINLY ou l'arrête définitivement si vous présentez certains effets secondaires.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité d'EPKINLY, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir une injection d'EPKINLY, prenez immédiatement un autre rendez-vous. Il est très important de ne manquer aucune dose pour que le traitement soit pleinement efficace.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à EPKINLY?

Lorsque vous recevez EPKINLY, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Vous pourriez présenter un seul ou plusieurs de ces symptômes.

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- maux de tête;
- infections bactériennes, comme une infection urinaire;
- diminution de l'appétit;
- infections virales, comme une infection des poumons (pneumonie);
- nausées;
- diarrhée;

- vomissements;
- fatigue;
- réactions au point d'injection;
- douleurs abdominales (douleurs dans la région du ventre);
- douleurs au dos;
- enflure;
- constipation.

Visibles dans les résultats des analyses de sang :

- faible nombre de certains globules blancs (neutropénie), ce qui pourrait entraîner une fièvre ou des symptômes d'infection, p. ex. frissons, mal de gorge, essoufflement, congestion, diarrhée;
- faible nombre de globules rouges, ce qui peut causer une fatigue (anémie);
- faible nombre de plaquettes, ce qui pourrait vous rendre plus susceptible aux bleus ou aux saignements (thrombocytopénie);
- faible taux de potassium dans le sang.

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- pneumonie (infection des poumons);
- fièvre due à une infection, lorsque le nombre de globules blancs est faible (neutropénie fébrile);
- enflure et sensibilité des ganglions lymphatiques, douleur à la poitrine, toux ou difficulté à respirer, douleur au siège de la tumeur (flambée tumorale);
- syndrome de lyse tumorale (dégradation rapide des cellules tumorales entraînant des changements dans la composition chimique du sang et des lésions aux organes, comme les reins, le cœur et le foie);
- difficulté à dormir;
- excès de liquide autour des poumons qui rend la respiration difficile (épanchement pleural);
- augmentation de la fréquence cardiaque;
- toux;
- difficulté à respirer;
- douleurs aux os et aux articulations;
- frissons;
- infections fongiques (causées par un type de microbes, appelés champignons);
- éruption cutanée;
- démangeaisons;
- confusion.

Visibles dans les résultats des analyses de sang :

- faible taux de phosphates, de potassium, de magnésium ou de sodium dans le sang;
- élévation du taux de protéines du foie dans le sang, ce qui pourrait indiquer des problèmes de foie (alanine aminotransférase ou ALT).

Informez tout de suite votre médecin si vous remarquez l'un ou l'autre des symptômes indicateurs des effets secondaires graves qui suivent. Vous pourriez présenter un seul ou plusieurs de ces symptômes.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Syndrome de libération de cytokines : fièvre, tension artérielle basse, frissons, battements de cœur rapides, difficulté à respirer, respiration difficile / faible taux d'oxygène dans le sang, maux de tête		√	
FRÉQUENT			
Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices : difficulté à parler ou à écrire, somnolence, confusion/désorientation, faiblesse musculaire, convulsions, perte de mémoire		√	
Infections graves : fièvre, frissons, difficulté à respirer, sensation de brûlure en urinant, confusion		√	
Syndrome de lyse tumorale : problèmes de rein (faiblesse, essoufflement, fatigue, confusion), problèmes de cœur (battements de cœur irréguliers, plus rapides ou plus lents, ou cœur qui palpite), vomissements, diarrhée, picotements dans la bouche, les mains ou les pieds, crampes musculaires		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada

- en visitant le site Web de déclaration des effets secondaires (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;
- ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

EPKINLY sera conservé par le médecin, l'infirmière ou le pharmacien à l'hôpital ou à la clinique. Voici comment conserver correctement EPKINLY :

Garder le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Réfrigérer pendant la conservation et le transport (à une température comprise entre 2 et 8 °C).

Laisser le flacon dans sa boîte d'origine afin de le protéger de la lumière.

Ne pas congeler ni agiter EPKINLY.

Pour en savoir plus sur EPKINLY :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou le site Web du fabricant (www.abbvie.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 23 avril 2024.

© 2024 AbbVie. Tous droits réservés.

EPKINLY^{MC} est une marque de commerce d'AbbVie Biotechnology Ltd.

Toutes les marques de commerce et tous les noms de produits, noms d'entreprises ou logos figurant dans ce document qui ne sont pas des marques de commerce détenues par AbbVie ou accordées sous

licence à AbbVie sont utilisés à des fins d'identification uniquement et appartiennent à leurs propriétaires respectifs. Aucun droit ou licence n'est accordé à AbbVie de façon implicite ou autrement pour l'utilisation de marques de commerce appartenant à des tiers.

Directives d'utilisation

EPKINLY à 4 mg/0,8 mL

Renseignements destinés aux professionnels de la santé uniquement

EPKINLY (epcoritamab pour injection) à 4 mg/0,8 mL en flacon **doit être dilué** par un professionnel de la santé qui utilisera des techniques aseptiques. Il n'est pas recommandé de filtrer la solution diluée, car cela pourrait entraîner une perte de l'ingrédient actif.

Le tableau qui suit décrit le matériel nécessaire à la préparation des doses croissantes d'EPKINLY.

Matériel nécessaire	
Dose croissante 1 (0,16 mg)	Dose croissante 2 (0,8 mg)
Flacon d'EPKINLY à 4 mg/0,8 mL (5 mg/mL) muni d'un capuchon de couleur bleu pâle	Flacon d'EPKINLY à 4 mg/0,8 mL (5 mg/mL) muni d'un capuchon de couleur bleu pâle
Solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable, USP	Solution de chlorure de sodium à 0,9 % injectable, USP
2 flacons stériles vides de 10 à 20 mL	1 flacon stérile vide de 10 à 20 mL
Tailles de seringues recommandées :	Tailles de seringues recommandées :
<ul style="list-style-type: none">• 2 seringues de 1 mL• 1 seringue de 3 mL• 1 seringue de 5 mL• 1 seringue de 10 mL	<ul style="list-style-type: none">• 2 seringues de 1 mL• 1 seringue de 5 mL

Directives de préparation de la **dose croissante 1 (0,16 mg)** – (2 dilutions requises)

Utiliser une seringue, un flacon et une aiguille de tailles appropriées à chaque étape du transfert.

1) Préparer le flacon d'EPKINLY

- Sortir du réfrigérateur 1 flacon d'EPKINLY (epcoritamab **pour injection**) à 4 mg/0,8 mL (5 mg/mL) muni d'un capuchon **de couleur bleu pâle**.
- Laisser le flacon atteindre la température ambiante pendant une période ne dépassant pas 1 heure.
- Faire tourner doucement le flacon.

NE PAS retourner, faire tourbillonner ou agiter vigoureusement le flacon.

2) Procéder à la 1^{re} dilution

- Étiqueter un flacon vide de taille appropriée « **Dilution A** ».
- À l'aide d'une seringue de 1 mL, transférer **0,8 mL d'EPKINLY** dans le flacon appelé **Dilution A**.
- À l'aide d'une seringue de 5 mL, transférer **4,2 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % injectable** dans le flacon appelé **Dilution A**.
- Faire tourner doucement le flacon appelé **Dilution A** pendant 30 à 45 secondes.

À la fin de cette 1^{re} dilution réalisée dans le cadre de la préparation de la dose croissante 1, la concentration est de 0,8 mg/mL.

3) Procéder à la 2^e dilution

- a. Étiqueter un flacon vide de taille appropriée « **Dilution B** ».
- b. À l'aide d'une seringue de 3 mL, transférer **2,0 mL de la solution** contenue dans le flacon appelé **Dilution A** vers le flacon appelé **Dilution B**. Le flacon appelé **Dilution A** ne sera plus utilisé.
- c. À l'aide d'une seringue de 10 mL, transférer **8,0 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % injectable** dans le flacon appelé **Dilution B**.
- d. Faire tourner doucement le flacon appelé **Dilution B** pendant 30 à 45 secondes.

À la fin de cette 2^e dilution réalisée dans le cadre de la préparation de la dose croissante 1, la concentration est de 0,16 mg/mL.

4) Prélever la dose

À l'aide d'une seringue de 1 mL pour injection sous-cutanée, prélever **1 mL d'EPKINLY** à partir du flacon appelé **Dilution B**.

5) Étiqueter la seringue

Étiqueter la seringue en indiquant 0,16 mg et l'heure à laquelle la seringue a été préparée.

Jeter le flacon et toute portion inutilisée d'EPKINLY conformément aux exigences locales en vigueur.

Directives de préparation de la **dose croissante 2 (0,8 mg)** – 1 dilution requise

Utiliser une seringue, un flacon et une aiguille de tailles appropriées à chaque étape du transfert.

1) Préparer le flacon d'EPKINLY

- a. Sortir du réfrigérateur 1 flacon d'EPKINLY (epcoritamab **pour injection**) à 4 mg/0,8 mL muni d'un capuchon **de couleur bleu pâle**.
- b. Laisser le flacon atteindre la température ambiante pendant une période ne dépassant pas 1 heure.
- c. Faire tourner doucement le flacon.

NE PAS retourner, faire tourbillonner ou agiter vigoureusement le flacon.

2) Procéder à la dilution

- a. Étiqueter un flacon vide de taille appropriée « **Dilution A** ».
- b. Transférer **0,8 mL d'EPKINLY** dans le flacon appelé **Dilution A**.
- c. Transférer **4,2 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % injectable** dans le flacon appelé **Dilution A**.
- d. Faire tourner doucement le flacon appelé **Dilution A** pendant 30 à 45 secondes.

À la fin de cette dilution réalisée dans le cadre de la préparation de la dose croissante 2, la concentration est de 0,8 mg/mL.

3) Prélever la dose

À l'aide d'une seringue de 1 mL pour injection sous-cutanée, prélever **1 mL d'EPKINLY** à partir du flacon appelé **Dilution A**.

4) Étiqueter la seringue

Étiqueter la seringue en indiquant 0,8 mg et l'heure à laquelle la seringue a été préparée.

Jeter le flacon et toute portion inutilisée d'EPKINLY conformément aux exigences locales en vigueur.

Directives d'utilisation

EPKINLY à 48 mg/0,8 mL

Renseignements destinés aux professionnels de la santé uniquement

Le flacon d'EPKINLY (epcoritamab injectable) à 48 mg/0,8 mL (60 mg/mL) contient une solution prête à l'emploi qui ne nécessite pas de dilution avant l'administration.

- 1) Préparer le flacon d'EPKINLY
 - a. Sortir du réfrigérateur 1 flacon d'EPKINLY (epcoritamab **injectable**) à 48 mg/0,8 mL (60 mg/mL) muni d'un capuchon **de couleur orange**.
 - b. Laisser le flacon atteindre la température ambiante pendant une période ne dépassant pas 1 heure.**
 - c. Faire tourner doucement le flacon d'EPKINLY.

NE PAS retourner, faire tourbillonner ou agiter vigoureusement le flacon.

- 2) Prélever la dose

Prélever **0,8 mL d'EPKINLY** dans une seringue.

- 3) Étiqueter la seringue

Étiqueter la seringue en indiquant 48 mg et l'heure à laquelle la seringue a été préparée.

Jeter le flacon et toute portion inutilisée d'EPKINLY conformément aux exigences locales en vigueur.