LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,8 ml:n injektiopullo sisältää 4 mg epkoritamabia pitoisuutena 5 mg/ml.

Jokainen injektiopullo on ylitäytetty, jotta siitä voidaan ottaa riittävä määrä lääkettä.

Epkoritamabi on kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu humanisoitu immunoglobuliini G1 (IgG1) -bispesifinen vasta-aine CD3- ja CD20-antigeenejä vastaan.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi Tepkinly-injektiopullo sisältää 21,9 mg sorbitolia ja 0,42 mg polysorbaatti 80:aa.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)

Väritön tai kellertävä liuos, jonka pH on 5,5 ja osmolaalisuus noin 211 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tepkinly on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoitoon aikuispotilaille vähintään kahden systeemisen hoitolinjan jälkeen.

Tepkinly on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman follikulaarisen lymfooman (FL) hoitoon aikuispotilaille vähintään kahden systeemisen hoitolinjan jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Tepkinly-valmistetta saa antaa vain syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Sytokiinioireyhtymän (CRS) varalta ainakin 1 annos tosilitsumabia on oltava saatavilla ennen epkoritamabin annostusta syklissä 1. Tosilitsumabin lisäannos on myös oltava saatavilla 8 tunnin sisällä edellisestä tosilitsumabi-annoksesta.

Annostus

Suositeltu esilääkitys ja antoaikataulu

Tepkinly annetaan diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastaville potilaille taulukossa 1 kuvatun ja follikulaarista lymfoomaa sairastaville potilaille taulukossa 2 kuvatun annoksen suurennusvaiheen sisältävän antoaikataulun mukaisesti 28 vuorokauden sykleinä.

Taulukko 1 Tepkinly-valmisteen 2-vaiheinen suurennusvaiheen sisältävä annosaikataulu diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastaville potilaille

Antoaikataulu	Hoitosykli	Päivät	Epkoritamabiannos (mg)[a]
Viikoittain	Sykli 1	1	0,16 mg (suurennusvaiheen annos 1)
		8	0,8 mg (suurennusvaiheen annos 2)
		15	48 mg (ensimmäinen täysi annos)
		22	48 mg
Viikoittain	Syklit 2–3	1, 8, 15, 22	48 mg
Kahden viikon välein	Syklit 4–9	1, 15	48 mg
Neljän viikon välein	Syklit 10+	1	48 mg
[a]0,16 mg on aloitusannos, 0,8 mg on väliannos ja 48 mg on täysi annos.			

Taulukko 2 Tepkinly-valmisteen 3-vaiheinen suurennusvaiheen sisältävä annosaikataulu follikulaarista lymfoomaa sairastaville potilaille

Antoaikataulu	Hoitosykli	Päivät	Epkoritamabiannos (mg)[a]
Viikoittain	Sykli 1	1	0,16 mg (suurennusvaiheen annos 1)
		8	0,8 mg (suurennusvaiheen annos 2)
		15	3 mg (suurennusvaiheen annos 3)
		22	48 mg (ensimmäinen täysi annos)
Viikoittain	Syklit 2–3	1, 8, 15, 22	48 mg
Kahden viikon välein	Syklit 4–9	1, 15	48 mg
Neljän viikon välein	Syklit 10+	1	48 mg
[a]0,16 mg on aloitusannos, 0,8 mg on väliannos, 3 mg on toinen väliannos ja 48 mg on täysi annos.			

Tepkinly-valmisteen antoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai potilaalla ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Taulukossa 3 annetaan yksityiskohtaiset tiedot suositellusta esilääkityksestä sytokiinioireyhtymän (CRS) ehkäisemiseksi.

Taulukko 3 Esilääkitys ennen epkoritamabin antoa

Sykli	Esilääkitystä tarvitsevat potilaat	Esilääkitys	Anto
Sykli 1	Kaikki potilaat	Deksametasoni[b] (15 mg suun kautta tai laskimoon) tai prednisoloni (100 mg suun kautta tai laskimoon) tai vastaava	• 30–120 minuuttia ennen kutakin viikoittaista epkoritamabin antokertaa • Lisäksi syklin 1 yhteydessä kolmena peräkkäisenä päivänä kunkin viikoittaisen epkoritamabin antokerran

Sykli	Esilääkitystä tarvitsevat potilaat	Esilääkitys	Anto
			jälkeen
		• Difenhydramiini (50 mg suun kautta tai laskimoon) tai vastaava • Parasetamoli (650–1 000 mg suun kautta)	• 30–120 minuuttia ennen kutakin viikoittaista epkoritamabin antokertaa
Syklistä 2 alkaen	Potilaat, joille kehittyi asteen 2 tai 3[a] CRS edellisen annoksen yhteydessä	Deksametasoni[b] (15 mg suun kautta tai laskimoon) tai prednisoloni (100 mg suun kautta tai laskimoon) tai vastaava	• 30–120 minuuttia ennen seuraavaa epkoritamabin antokertaa asteen 2 tai 3[a] CRS-tapahtuman jälkeen • Lisäksi kolmena peräkkäisenä päivänä seuraavan epkoritamabin antokerran jälkeen, kunnes epkoritamabin anto ei enää aiheuta minkä tahansa asteen CRS:ää
[a]Potilaan epkoritamabihoito lopetetaan pysyvästi, jos hänelle kehittyy asteen 4 CRS-tapahtuma. [b]Deksametasoni on ensisijainen CRS:n estohoitoon käytettävä kortikosteroidi optimointitutkimuksen GCT3013-01 perusteella.			

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuumeen (PCP) ja herpesviruksen aiheuttamien infektioiden estohoito on erittäin suositeltavaa etenkin steroidien samanaikaisen käytön aikana.

Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava Tepkinly-hoidon aikana.

On erittäin suositeltavaa, että kaikki potilaat noudattavat seuraavia nesteytysohjeita Syklin 1 aikana, ellei se ole lääketieteellisesti vasta-aiheista:

- 2-3 litraa nestettä 24 tunnin aikana ennen jokaista epkoritamabin antokertaa
- Tauota verenpainetta alentavat lääkkeet 24 tuntia ennen jokaista epkoritamabin antokertaa
- Anna 500 ml isotonista laskimonsisäistä (iv) nesteytystä epkoritamabin antopäivänä ennen annoksen antamista; JA
- 2-3 litraa nestettä 24 tunnin aikana jokaisen epkoritamabin antokerran jälkeen.

Potilaille, joilla kliinisen tuumorilyysioireyhtymän (CTLS) riski on suurentunut, suositellaan nesteytystä ja estohoitoa virtsahappopitoisuutta pienentävällä lääkkeellä.

Potilaita on seurattava CRS:n ja/tai immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän (ICANS) varalta ja hoidettava nykyisten hoitosuositusten mukaisesti epkoritamabin antamisen jälkeen. Potilaille on kerrottava CRS:ään ja ICANS-oireyhtymään liittyvistä merkeistä ja oireista, ja heitä on kehotettava hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos näitä merkkejä tai oireita ilmenee milloin tahansa (ks. kohta 4.4).

DLBCL:ää sairastavien potilaiden on pysyttävä sairaalassa 24 tunnin ajan syklin 1 päivän 15 48 mg:n annoksen antamisen jälkeen CRS:n ja/tai ICANS:n merkkien ja oireiden seurannassa.

<u>Annosmuutokset ja haittavaikutusten hoito</u>

Sytokiinioireyhtymä (CRS)
Epkoritamabihoitoa saaneille potilaille voi kehittyä CRS.

Kuumeen, hypoksian ja hypotension mahdolliset muut syyt on arvioitava ja hoidettava. Jos CRS:ää epäillään, se tulee hoitaa taulukossa 4 annettujen suositusten mukaisesti. Potilaita, joille kehittyy CRS, on seurattava tiiviimmin seuraavan hoitoaikataulun mukaisen epkoritamabin antokerran yhteydessä.

Taulukko 4 CRS:n luokittelu- ja hoito-ohjeet

Aste[a]	**Suositeltu hoito**	**Epkoritamabiannoksen muuttaminen**
Aste 1 • Kuume (ruumiinlämpö ≥ 38 °C)	Anna tukihoitoa, kuten kuumetta alentavia lääkkeitä ja laskimonsisäistä nesteytystä Deksametasonin[b] antaminen voidaan aloittaa Jos potilas on hyvin iäkäs tai hänellä on suuri kasvaintaakka, kasvainsoluja verenkierrossa tai kuume, joka vastaa huonosti kuumetta alentavaan lääkitykseen • Antisytokiinihoitoa tosilitsumabilla[d] on syytä harkita Jos potilaalla on samanaikaisesti CRS ja ICANS, ks. **taulukko 5**	Keskeytä epkoritamabihoito, kunnes CRS-tapahtuma korjaantuu
Aste 2 • Kuume (ruumiinlämpö ≥ 38 °C) ja • Hypotensio, joka ei vaadi vasopressorihoitoa ja/tai • Hypoksia, joka vaatii pienivirtauksista happihoitoa[e] happiviiksillä tai blow-by-menetelmällä	Anna tukihoitoa, kuten kuumetta alentavia lääkkeitä ja laskimonsisäistä nesteytystä Deksametasonin[b] antamista on syytä harkita Antisytokiinihoitoa tosilitsumabilla[d] suositellaan Jos CRS vastaa huonosti deksametasoni- ja tosilitsumabihoitoon: • jotakin muuta immunosuppressanttia[g] ja metyyliprednisolonia annoksena 1 000 mg/vrk laskimoon tulee antaa, kunnes kliininen tila paranee Jos potilaalla on samanaikaisesti CRS ja ICANS, ks. **taulukko 5**	Keskeytä epkoritamabihoito, kunnes CRS-tapahtuma korjaantuu

Aste[a]	Suositeltu hoito	Epkoritamabiannoksen muuttaminen
Aste 3 • Kuume (ruumiinlämpö ≥ 38 °C) ja • Hypotensio, joka vaatii vasopressorihoitoa ja mahdollisesti vasopressiinia ja/tai • Hypoksia, joka vaatii suurivirtauksista happihoitoa[f] happiviiksillä, happimaskilla, varaajapussillisella maskilla tai venturimaskilla	Anna tukihoitoa, kuten kuumetta alentavia lääkkeitä ja laskimonsisäistä nesteytystä Deksametasonia[c] tulee antaa Antisytokiinihoitoa tosilitsumabilla[d] suositellaan Jos CRS vastaa huonosti deksametasoni- ja tosilitsumabihoitoon: • jotakin muuta immunosuppressanttia[g] ja metyyliprednisolonia annoksena 1 000 mg/vrk laskimoon tulee antaa, kunnes kliininen tila paranee Jos potilaalla on samanaikaisesti CRS ja ICANS, ks. **taulukko 5**	Keskeytä epkoritamabihoito, kunnes CRS-tapahtuma korjaantuu Lopeta epkoritamabihoito, jos potilaalle kehittyy 3 asteen CRS, joka kestää pidempään kuin 72 tuntia. Lopeta epkoritamabihoito, jos potilaalle kehittyy enemmän kuin 2 erillistä 3 asteen CRS tapahtumaa, vaikka kukin korjaantuisi asteen 2 tapahtumaksi 72 tunnin sisällä.
Aste 4 • Kuume (ruumiinlämpö ≥ 38 °C) ja • Hypotensio, joka vaatii ≥ 2 vasopressoria (vasopressiini pois lukien) ja/tai • Hypoksia, joka vaatii ylipainehengityshoitoa (esim. CPAP, BiPAP, intubaatio ja hengityskonehoito)	Anna tukihoitoa, kuten kuumetta alentavia lääkkeitä ja laskimonsisäistä nesteytystä Deksametasonia[c] tulee antaa Antisytokiinihoitoa tosilitsumabilla[d] suositellaan Jos CRS vastaa huonosti deksametasoni- ja tosilitsumabihoitoon: • jotakin muuta immunosuppressanttia[g] ja metyyliprednisolonia annoksena 1 000 mg/vrk laskimoon tulee antaa, kunnes kliininen tila paranee Jos potilaalla on samanaikaisesti CRS ja ICANS, ks. **taulukko 5**	Lopeta epkoritamabihoito pysyvästi

[a]CRS luokitellaan ASTCT-konsensuskriteerien mukaisesti
[b]Deksametasonia tulee antaa annoksena 10–20 mg/vrk (tai vastaava)
[c]Deksametasonia tulee antaa annoksena 10–20 mg laskimoon 6 tunnin välein
[d]Tosilitsumabia 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin kuluessa (ei yli 800 mg annosta kohti). Toista tosilitsumabihoito tarvittaessa vähintään 8 tunnin kuluttua. Enintään 2 annosta 24 tunnin ajanjakson sisällä
[e]Pienivirtauksinen happihoito määritellään hapen antamiseksi virtausnopeudella < 6 l/min
[f]Suurivirtauksinen happihoito määritellään hapen antamiseksi virtausnopeudella ≥ 6 l/min
[g]Riegler L ym. (2019)

Immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (ICANS)

Potilaita on seurattava ICANS-oireyhtymän merkkien ja oireiden varalta. Muut neurologisten oireiden syyt on suljettava pois. Jos ICANS-oireyhtymää epäillään, se tulee hoitaa taulukossa 5 annettujen suositusten mukaisesti.

Taulukko 5 ICANS-oireyhtymän luokittelu- ja hoito-ohjeet

Aste[a]	**Suositeltu hoito**	**Epkoritamabiannoksen muuttaminen**
Aste 1[b] ICE-pistearvo[c] 7–9 [b] tai alentunut tajunnan taso[b]: herää spontaanisti	Deksametasonihoito[d] Harkitse kouristuskohtauksia estäviä, ei-sedatoivia lääkevalmisteita (esim. levetirasetaamia), kunnes ICANS korjaantuu Ei samanaikaista CRS:ää: • Antisytokiinihoitoa ei suositella ICANS ja CRS samanaikaisesti: • Deksametasonihoito[d] • Valitse jokin muu immunosuppressantti[e] kuin tosilitsumabi, mikäli mahdollista	Keskeytä epkoritamabihoito, kunnes tapahtuma korjaantuu
Aste 2[b] ICE-pistearvo[c] 3–6 tai alentunut tajunnan taso[b]: herää puhuteltaessa	Deksametasonihoito[f] Harkitse kouristuskohtauksia estäviä, ei-sedatoivia lääkevalmisteita (esim. levetirasetaamia), kunnes ICANS korjaantuu Ei samanaikaista CRS:ää*:* • Antisytokiinihoitoa ei suositella ICANS ja CRS samanaikaisesti*:* • Deksametasonihoito[d] • Valitse jokin muu immunosuppressantti[e] kuin tosilitsumabi, mikäli mahdollista	Keskeytä epkoritamabihoito, kunnes tapahtuma korjaantuu
Aste 3[b] ICE-pistearvo[c] 0–2 tai alentunut tajunnan taso[b]: herää vain kosketuksesta tai kouristuskohtauksia[b], joko: • mikä tahansa kliininen kohtaus (fokaalinen tai	Deksametasonihoito[g] • Jos vastetta ei saavuteta, aloita metyyliprednisoloni annoksella 1 000 mg/vrk Harkitse kouristuskohtauksia estäviä, ei-sedatoivia lääkevalmisteita (esim. levetirasetaamia), kunnes ICANS korjaantuu Ei samanaikaista CRS:ää*:*	Lopeta epkoritamabihoito pysyvästi

Aste[a]	Suositeltu hoito	Epkoritamabiannoksen muuttaminen
yleistynyt), joka häviää nopeasti tai • aivosähkökäyrässä (EEG) näkyvä ei-kouristuksellinen kohtaus, joka häviää interventiolla, tai kohonnut kallonsisäinen paine: fokaalinen/paikallinen turvotus[b], joka näkyy neurokuvantamisessa[c]	• Antisytokiinihoitoa ei suositella ICANS ja CRS samanaikaisesti*:* • Deksametasonihoito ○ Jos vastetta ei saavuteta, aloita metyyliprednisoloni annoksella 1 000 mg/vrk • Valitse jokin muu immunosuppressantti[e] kuin tosilitsumabi, mikäli mahdollista	
Aste 4[b] ICE-pistearvo[c, b] 0 tai alentunut tajunnan taso[b], joko: • potilas ei ole heräteltävissä tai herättämiseen vaaditaan voimakasta tai toistuvaa kosketusta tai • horrostila tai kooma tai kouristuksia[b], joko: • henkeä uhkaava pitkittynyt kouristuskohtaus (> 5 minuuttia) tai • toistuvia kliinisiä tai sähköisiä kohtauksia ilman paluuta lähtötasolle kohtausten välissä tai motorisia löydöksiä[b]: • syvä fokaalinen motorinen heikkous, kuten hemipareesi tai parapareesi tai kohonnut kallonsisäinen paine / aivoturvotus[b], johon liittyy esim. seuraavia oireita/löydöksiä: • neurokuvantamisessa näkyvä diffuusi aivoturvotus tai • deserebraatio- tai dekortikaatiorigiditeetti tai	Deksametasonihoito[g] • Jos vastetta ei saavuteta, aloita metyyliprednisoloni annoksella 1 000 mg/vrk Harkitse kouristuskohtauksia estäviä, ei-sedatoivia lääkevalmisteita (esim. levetirasetaamia), kunnes ICANS korjaantuu Ei samanaikaista CRS:ää*:* • Antisytokiinihoitoa ei suositella ICANS ja CRS samanaikaisesti*:* • Deksametasonihoito ○ Jos vastetta ei saavuteta, aloita metyyliprednisoloni annoksella 1 000 mg/vrk • Valitse jokin muu immunosuppressantti[e] kuin tosilitsumabi, mikäli mahdollista	Lopeta epkoritamabihoito pysyvästi

Aste[a]	Suositeltu hoito	Epkoritamabiannoksen muuttaminen
• kuudennen aivohermon halvaus tai • papilledeema tai • Cushingin triadi		
[a]ICANS luokitellaan ASTCT ICANS -konsensusluokituksen mukaisesti [b]ICANS-aste määräytyy vaikeimman sellaisen tapahtuman mukaan, jolle ei löydy muuta syytä (ICE-pistearvo, tajunnan taso, kouristuskohtaukset, motoriset löydökset, kohonnut kallonsisäinen paine / aivoturvotus) [c]Jos potilas on heräteltävissä ja immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvän enkefalopatian (ICE) arviointi on mahdollista tehdä, arvioi: Orientoituminen (orientoituu vuoteen, kuukauteen, kaupunkiin, sairaalaan = 4 pistettä); Nimeäminen (nimeää 3 esinettä, esim. osoittaa kelloa, kynää, nappia = 3 pistettä); Käskyjen noudattaminen (esim. "Näytä minulle 2 sormea" tai "Sulje silmät ja työnnä kieli ulos suusta" = 1 piste); Kirjoittaminen (kykenee kirjoittamaan tavanomaisen virkkeen = 1 piste) ja Tarkkaavuus (laskee sadasta taaksepäin kymmenen numeron välein = 1 piste). Jos potilas ei ole heräteltävissä eikä ICE-arviointia voida tehdä (ICANS-aste 4) = 0 pistettä. [d]Deksametasonia tulee antaa annoksena 10 mg laskimoon 12 tunnin välein [e]Riegler L ym. (2019) [f]Deksametasonia tulee antaa annoksena 10–20 mg laskimoon 12 tunnin välein [g]Deksametasonia tulee antaa annoksena 10–20 mg laskimoon 6 tunnin välein		

Taulukko 6 Suositellut annosmuutokset muiden haittavaikutusten varalta

Haittavaikutus[1]	Vakavuusaste[1]	Toimi
Infektiot (ks. kohta 4.4)	Asteet 1-4	• Keskeytä epkoritamabi potilailla, joilla on aktiivinen infektio kunnes infektio paranee • Aste 4: harkitse epkoritamabihoidon lopettamista pysyvästi
Neutropenia tai kuumeinen neutropenia (ks.kohta 4.8)	Absoluuttinen neutrofiiliarvo < 0,5 x 10^9/l	• Keskeytä epkoritamabi kunnes absoluuttinen neutrofiiliarvo on 0,5 x 10^9/l tai korkeampi
Trombosytopenia (ks. kohta 4.8)	Verihiutalemäärä < 50 x 10^9/l	• Keskeytä epkoritamabi kunnes verihiutalemäärä on 50 x 10^9/l tai korkeampi
Muut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8)	Aste 3 tai korkeampi	• Keskeytä epkoritamabi kunnes toksisuus laskee Asteelle 1 tai perustasolle
[1]Perustuu National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)-kriteereihin, Versio 5.0.		

<u>Annoksen jääminen väliin tai viivästyminen</u>

Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma
Uusi aloitussykli (samanlainen kuin sykli 1, tavanomainen CRS-estohoito mukaan lukien) tarvitaan:

- Jos aloitusannoksen (0,16 mg) ja väliannoksen (0,8 mg) välinen aika on yli 8 vuorokautta.
- Jos väliannoksen (0,8 mg) ja ensimmäisen täyden annoksen (48 mg) välinen aika on yli 14 vuorokautta.
- Jos täysien annosten (48 mg) välinen aika on yli 6 viikkoa.

Uuden aloitussyklin jälkeen potilaan hoitoa jatketaan seuraavan suunnitellun hoitosyklin (sen syklin jälkeinen sykli, jolloin annoksen antaminen viivästyi) päivästä 1.

Follikulaarinen lymfooma
Uusi aloitussykli (samanlainen kuin sykli 1, tavanomainen CRS-estohoito mukaan lukien) tarvitaan:

- Jos aloitusannoksen (0,16 mg) ja väliannoksen (0,8 mg) välinen aika on yli 8 vuorokautta.
- Jos väliannoksen (0,8 mg) ja toisen väliannoksen (3 mg) välinen aika on yli 8 vuorokautta.
- Jos toisen väliannoksen (3 mg) ja ensimmäisen täyden annoksen (48 mg) välinen aika on yli 14 vuorokautta.
- Jos täysien annosten (48 mg) välinen aika on yli 6 viikkoa.

Uuden aloitussyklin jälkeen potilaan hoitoa jatketaan seuraavan suunnitellun hoitosyklin (sen syklin jälkeinen sykli, jolloin annoksen antaminen viivästyi) päivästä 1.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena. Epkoritamabia ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla potilailla.
Annossuosituksia ei voida antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaistautia sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena. Epkoritamabia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (määritellään kokonaisbilirubiiniarvoksi > 3 x ULN ja miksi tahansa ASAT-arvoksi) sairastavilla potilailla, ja tietoja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (määritellään kokonaisbilirubiiniarvoksi > 1,5–3 x ULN ja miksi tahansa ASAT-arvoksi) sairastavista potilaista on vain vähän. Annossuosituksia ei voida antaa keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen ≥ 65-vuotiaille potilaille (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Tepkinly-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tepkinly annetaan ihon alle. Sen saa antaa ainoastaan ihonalaisena injektiona mieluiten alavatsan tai reiden alueelle. Pistoskohdan vaihtamista vasemmalta puolelta oikealle tai päinvastoin suositellaan etenkin, kun lääkettä annetaan viikoittain (eli syklien 1–3 aikana).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Sytokiinioireyhtymä (CRS)

Epkoritamabia saaneilla potilailla on esiintynyt CRS:ää, joka voi olla henkeä uhkaava tai johtaa kuolemaan. Yleisimpiä CRS:n merkkejä ja oireita ovat kuume, hypotensio ja hypoksia. Muita CRS:n merkkejä ja oireita, joita on todettu useammalla kuin kahdella potilaalla, ovat vilunväristykset, takykardia, päänsärky ja hengenahdistus.

Useimmat CRS-tapahtumat kehittyivät syklin 1 aikana ja liittyivät ensimmäiseen täyteen epkoritamabiannokseen. Kortikosteroideja tulee antaa estohoitona CRS:n riskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.2).

Potilaita on seurattava CRS:n merkkien ja oireiden varalta epkoritamabin annon jälkeen.

CRS:n ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaantuessa on aloitettava tukihoito tosilitsumabilla ja/tai kortikosteroideilla tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2, taulukko 4). Potilaille on kerrottava CRS:ään liittyvistä merkeistä ja oireista, ja heitä on kehotettava ottamaan yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen ja hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos näitä merkkejä tai oireita ilmenee milloin tahansa.
CRS:n hoito voi edellyttää joko epkoritamabihoidon antamisen viivyttämistä tai lopettamista CRS:n vaikeusasteen mukaan (ks. kohta 4.2).

DLBCL:ää sairastavien potilaiden on pysyttävä sairaalassa 24 tunnin ajan syklin 1 päivän 15 48 mg:n annoksen antamisen jälkeen CRS:n merkkien ja oireiden seurannassa.

Immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (ICANS)

Epkoritamabia saaneilla potilailla on esiintynyt ICANS-oireyhtymää, mukaan lukien yksi kuolemaan johtanut tapaus. ICANS voi ilmetä afasiana, tajunnan tason muutoksina, kognitiivisten kykyjen heikentymisenä, motorisena heikkoutena, kouristuskohtauksina ja aivoturvotuksena.

Suurin osa ICANS-tapauksista todettiin epkoritamabihoitosyklin 1 aikana, mutta jotkin tapaukset kehittyivät viiveellä.

Potilaita on seurattava ICANS-oireyhtymän merkkien ja oireiden varalta epkoritamabin annon jälkeen. ICANS-oireyhtymän ensimmäisten merkkien ja oireiden ilmaantuessa on aloitettava hoito kortikosteroideilla ja kouristuskohtauksia estävillä, ei-sedatoivilla lääkkeillä tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2, taulukko 5). Potilaille on kerrottava ICANS-oireyhtymän merkeistä ja oireista ja siitä, että tapahtumat voivat kehittyä viiveellä. Potilaita on kehotettava ottamaan yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen ja hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos näitä merkkejä tai oireita ilmenee milloin tahansa. Epkoritamabihoidon antamista on viivytettävä tai hoito on lopetettava suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.2).

DLBCL:ää sairastavien potilaiden on pysyttävä sairaalassa 24 tunnin ajan syklin 1 päivän 15 48 mg:n annoksen antamisen jälkeen ICANS:n merkkien ja oireiden seurannassa.

Vakavat infektiot

Epkoritamabihoito voi suurentaa infektioiden riskiä. Kliinisissä tutkimuksissa epkoritamabihoitoa saaneilla potilailla on todettu vakavia tai kuolemaan johtaneita infektioita (ks. kohta 4.8).

Epkoritamabin antamista potilaille, joilla on kliinisesti merkittäviä aktiivisia systeemisiä infektioita, on vältettävä.
Potilaille on tarvittaessa annettava estohoitona mikrobilääkkeitä ennen epkoritamabihoidon aloittamista ja hoidon aikana (ks. kohta 4.2). Potilaita on seurattava infektioiden merkkien ja oireiden varalta ennen epkoritamabin antoa ja epkoritamabin annon jälkeen, ja hoitoa on annettava tarvittaessa. Kuumeisen neutropenian kehittyessä potilas on arvioitava infektion varalta ja tila on hoidettava antibiooteilla, nesteytyksellä ja muulla tukihoidolla paikallisten suositusten mukaan.

Tuumorilyysioireyhtymä (TLS)

TLS:ää on raportoitu epkoritamabia saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaille, joiden TLS-riski on suurentunut, suositellaan nesteytystä ja estohoitoa virtsahappopitoisuutta pienentävällä lääkkeellä. Potilaita on seurattava TLS:n merkkien tai oireiden varalta etenkin, jos potilaalla on suuri kasvaintaakka tai nopeasti kasvavia kasvaimia tai jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt. Potilaiden veriarvoja on seurattava, ja mahdolliset poikkeamat on hoidettava viipymättä.

Tumour flare -reaktio

Epkoritamabihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu tumour flare -reaktioita (ks. kohta 4.8). Ne voivat ilmetä paikallisena kipuna ja turvotuksena. Tumour flare -reaktioiden esiintyminen on linjassa epkoritamabin vaikutusmekanismin kanssa, ja reaktiot johtuvat todennäköisesti T-solujen kulkeutumisesta kasvaimiin epkoritamabin annon jälkeen.

Tumour flare -reaktioille ei ole tunnistettu spesifisiä riskitekijöitä. Tilan heikentymisen ja morbiditeetin riski on kuitenkin tumour flare -reaktiosta johtuvan massavaikutuksen vuoksi suurentunut potilailla, joilla on suurimassainen kasvain lähellä hengitysteitä ja/tai vitaalielintä. Epkoritamabihoitoa saavia potilaita on seurattava ja arvioitava anatomiselta sijainniltaan kriittisten tumour flare -reaktioiden varalta.

CD20-negatiivinen tauti

CD20-negatiivista DLBCL:ää ja CD20-negatiivista FL:ää sairastavia epkoritamabihoitoa saavia potilaita koskevaa tietoa on saatavilla vain vähän. On mahdollista, että CD20-negatiivista DLBCL:ää ja CD20-negatiivista FL:ää sairastavat potilaat saattavat hyötyä hoidosta vähemmän kuin CD20-positiivista DLBCL:ää ja CD20-positiivista FL:ää sairastavat. CD20-negatiivista DLBCL:ää ja FL:ää sairastaville potilaille annettavan epkoritamabihoidon mahdolliset riskit ja hyödyt on punnittava.

Potilaskortti

Lääkärin on kerrottava potilaalle CRS:än ja ICANS-oireyhtymän riskeistä, sekä niiden merkeistä ja oireista. Potilaita on kehotettava hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos CRS:n ja/tai ICANS-oireyhtymän merkkejä ja oireita ilmenee. Potilaille on annettava potilaskortti ja heitä on kehotettava pitämään potilaskortti aina mukanaan. Tässä kortissa kuvataan CRS:n ja ICANS-oireyhtymän oireita, ja mikäli näitä ilmenee potilaalla, hänen on hakeuduttava välittömästi lääkärinhoitoon.

Rokotukset

Eläviä ja/tai eläviä heikennettyjä rokotteita ei saa antaa epkoritamabihoidon aikana. Eläviä rokotteita saaneilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 21,9 mg sorbitolia per injektiopullo, joka vastaa 27,33 mg/ml.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,42 mg polysorbaatti 80:aa per injektiopullo, joka vastaa 0,4 mg/ml. Polysorbaatti 80 saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Epkoritamabin aiheuttama tiettyjen proinflammatoristen sytokiinipitoisuuksien ohimenevä nousu saattaa vähentää CYP450-entsyymien aktiivisuutta. Hoidon seurantaa on syytä harkita, jos epkoritamabihoito aloitetaan potilaille, joita hoidetaan kapean terapeuttisen indeksin CYP450-substraateilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava käyttämään tehokasta ehkäisyä epkoritamabihoidon aikana ja vähintään 4 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen epkoritamabihoidon aloittamista.

Raskaus

Vaikutusmekanisminsa perusteella epkoritamabi voi aiheuttaa sikiövaurioita, kuten B-solujen lymfosytopeniaa ja normaalien immuunivasteiden muutoksia, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille. Ei ole olemassa tietoja epkoritamabin käytöstä raskaana oleville naisille. Epkoritamabia ei ole tutkittu eläimille tehdyissä lisääntymistutkimuksissa. IgG1-vasta-aineet, kuten epkoritamabi, voivat läpäistä istukan ja altistaa sikiön. Raskaana oleville naisille on kerrottava sikiöön kohdistuvan riskin mahdollisuudesta.
Epkoritamabin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö epkoritamabi ihmisen rintamaitoon tai vaikuttaako se maidontuotantoon. Rintamaidossa tiedetään olevan IgG:tä, joten vastasyntynyt saattaa altistua epkoritamabille maidon kautta. Rintaruokinta on lopetettava epkoritamabihoidon ajaksi ja vähintään 4 kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Epkoritamabilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia (ks. kohta 5.3). Epkoritamabin vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Epkoritamabilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. ICANS-oireyhtymän mahdollisuuden vuoksi potilaita tulee kehottaa noudattamaan varovaisuutta ajaessaan autoa, pyöräillessään tai käyttäessään painavia tai mahdollisesti vaarallisia koneita (tai välttämään näitä toimia, jos heillä esiintyy oireita).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Epkoritamabin turvallisuutta arvioitiin satunnaistamattomassa, yhdellä hoitoryhmällä toteutetussa GCT3013-01-tutkimuksessa 382 potilaalla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton suurisoluinen

B-solulymfooma (N = 167), follikulaarinen lymfooma (N = 129) tai follikulaarinen lymfooma (3-vaiheinen suurennusvaiheen annosaikataulu, N = 86) vähintään kahden systeemisen hoitolinjan jälkeen. Arviointiin sisältyivät kaikki potilaat, jotka otettiin tutkimuksessa 48 mg:n annosta saavaan ryhmään ja jotka saivat vähintään yhden annoksen epkoritamabia.

Epkoritamabialtistuksen mediaanikesto oli 4,9 kuukautta (vaihteluväli: < 1 – 30 kuukautta).

Yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 20 %) olivat CRS, pistoskohdan reaktiot, uupumus, virusinfektio, neutropenia, muskuloskeletaalinen kipu, kuume ja ripuli.

Vakavia haittavaikutuksia esiintyi 50 %:lla potilaista. Yleisin vakava haittavaikutus (≥ 10 %) oli sytokiinioireyhtymä (34 %). Neljätoista potilasta (3,7 %) sai kuolemaan johtaneen haittavaikutuksen (keuhkokuume yhdeksällä (2,4 %) potilaalla, virusinfektio neljällä (1,0 %) potilaalla ja ICANS yhdellä (0,3 %) potilaalla).

Hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia esiintyi 6,8 %:lla potilaista. Neljätoista (3,7 %) potilasta lopetti epkoritamabihoidon keuhkokuumeen takia, kahdeksan (2,1 %) potilasta virusinfektion takia, kaksi (0,5 %) potilasta uupumuksen takia, yksi (0,3 %) potilas CRS:n takia, yksi (0,3 %) potilas ICANS-oireyhtymän takia ja yksi (0,3 %) potilas ripulin takia.

Haittavaikutusten aiheuttamia annosten viivästymisiä esiintyi 42 %:lla potilaista. Annosten viivästymiseen johtaneita haittavaikutuksia (≥ 3 %) olivat virusinfektiot (17 %), CRS (11 %), neutropenia (5,2 %), keuhkokuume (4,7 %), ylähengitystieinfektio (4,2 %) ja kuume (3,7 %).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa todetut epkoritamabin haittavaikutukset (taulukko 7) on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja seuraavien yleisyyksien mukaisesti: hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ja hyvin harvinainen (< 1/10 000).
Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 7 Uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta LBCL:ää tai FL:ää sairastavilla, epkoritamabihoitoa saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset tutkimuksessa GCT3013-01

Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi tai haittavaikutus	Kaikki asteet	Aste 3–4
Infektiot		
Virusinfektio[a]	Hyvin yleinen	Yleinen
Keuhkokuume[b]	Hyvin yleinen	Yleinen
Ylähengitystieinfektio[c]	Hyvin yleinen	Yleinen
Sieni-infektio[d]	Yleinen	
Sepsis[e]	Yleinen	Yleinen
Selluliitti	Yleinen	Yleinen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		
Tumour flare -reaktio	Yleinen	
Veri ja imukudos		
Neutropenia[f]	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Anemia[g]	Hyvin yleinen	Yleinen
Trombosytopenia[h]	Hyvin yleinen	Yleinen
Lymfosytopenia[i]	Hyvin yleinen	Yleinen
Kuumeinen neutropenia	Yleinen	Yleinen

Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi tai haittavaikutus	Kaikki asteet	Aste 3–4
Immuunijärjestelmä		
Sytokiinioireyhtymä[j]	Hyvin yleinen	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Ruokahalun väheneminen	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Hypokalemia	Yleinen	Yleinen
Hypofosfatemia	Yleinen	Yleinen
Hypomagnesemia	Yleinen	Melko harvinainen
Tuumorilyysioireyhtymä[k]	Yleinen	Melko harvinainen
Hermosto		
Päänsärky	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä[j]	Yleinen	
Sydän		
Sydämen rytmihäiriöt[l]	Yleinen	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Pleuraeffuusio	Yleinen	Yleinen
Ruoansulatuselimistö		
Ripuli	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Vatsakipu[m]	Hyvin yleinen	Yleinen
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Oksentelu	Yleinen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos		
Ihottuma[n]	Hyvin yleinen	
Kutina	Yleinen	
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Muskuloskeletaalinen kipu[o]	Hyvin yleinen	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Pistoskohdan reaktiot[p]	Hyvin yleinen	
Uupumus[q]	Hyvin yleinen	Yleinen
Kuume[r]	Hyvin yleinen	Yleinen
Edeema[s]	Hyvin yleinen	Yleinen
Tutkimukset		
Alaniiniaminotransferaasiarvo suurentunut	Yleinen	Yleinen
Aspartaattiaminotransferaasiarvo suurentunut	Yleinen	Yleinen
Veren kreatiniiniarvo suurentunut	Yleinen	
Alhainen veren natriumarvo[t]	Yleinen	Melko harvinainen
Alkalinen fosfataasiarvo suurentunut	Yleinen	

Haittavaikutukset luokiteltiin NCI CTCAE -kriteerien version 5.0 mukaan

[a]Virusinfektioon sisältyvät COVID-19, sytomegaloviruksen aiheuttama korioretiniitti, sytomegaloviruksen aiheuttama koliitti, sytomegalovirusinfektio, sytomegalovirusinfektion reaktivaatio, virusperäinen maha-suolitulehdus, herpes simplex, herpes simplex -viruksen reaktivaatio, herpesvirusinfektio, vyöruusu, suun herpes, akuutin infektion jälkeinen COVID-19-oireyhtymä ja vesirokkovirusinfektio

[b]Keuhkokuumeeseen sisältyvät COVID-19-keuhkokuume ja keuhkokuume

[c]Ylähengitystieinfektioon sisältyvät laryngiitti, faryngiitti, RS-virusinfektio, riniitti, rinovirusinfektio ja ylähengitystieinfektio

[d]Sieni-infektioon sisältyvät kandidainfektio, esofageaalinen kandidiaasi, suun kandidiaasi ja suunielun

kandidiaasi
[e]Sepsikseen sisältyvät bakteremia, sepsis ja septinen sokki
[f]Neutropeniaan sisältyvät neutropenia ja neutrofiiliarvon lasku
[g]Anemiaan sisältyvät anemia ja seerumin ferritiiniarvon lasku
[h]Trombosytopeniaan sisältyvät verihiutalearvon lasku ja trombosytopenia
[i]Lymfosytopeniaan sisältyvät lymfosyyttiarvon lasku ja lymfosytopenia
[j]Tapahtumien luokitus perustuu American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) -konsensuskriteereihin
[k]Kliinisen tuumorilyysioireyhtymän luokitus perustuu Cairo-Bishop-kriteereihin
[l]Sydämen rytmihäiriöön sisältyvät bradykardia, sinusbradykardia, sinustakykardia, supraventrikulaarinen takykardia ja takykardia
[m]Vatsakipuun sisältyvät vatsavaivat, vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu ja vatsan arkuus
[n]Ihottumaan sisältyvät ihottuma, erytematoottinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma, pustulaarinen ihottuma ja rakkulainen ihottuma
[o]Muskuloskeletaaliseen kipuun sisältyvät selkäkipu, luukipu, kylkikipu, muskuloskeletaalinen rintakipu, muskuloskeletaalinen kipu, myalgia, niskakipu, ei-sydänperäinen rintakipu, kipu, raajakipu ja selkärankakipu
[p]Pistoskohdan reaktioihin sisältyvät pistoskohdan mustelma, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan hypertrofia, pistoskohdan tulehdus, pistoskohdan massa, pistoskohdan kyhmy, pistoskohdan edeema, pistoskohdan kipu, pistoskohdan kutina, pistoskohdan ihottuma, pistoskohdan reaktio, pistoskohdan turvotus ja pistoskohdan nokkosihottuma.
[q]Uupumukseen sisältyvät astenia, uupumus ja letargia
[r]Kuumeeseen sisältyvät ruumiinlämmön nousu ja kuume
[s]Edeemaan sisältyvät kasvojen edeema, yleistynyt edeema, edeema, perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus, turvotus ja kasvojen turvotus
[t]Alhaiseen veren natriumarvoon sisältyvät alhainen veren natriumarvo ja hyponatremia

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sytokiinioireyhtymä

2-vaiheinen suurennusvaiheen annosaikataulu (suurisoluinen B-solulymfooma ja follikulaarinen lymfooma)
Tutkimuksessa GCT3013-01 minkä tahansa asteen CRS:ää esiintyi 58 %:lla (171/296) epkoritamabihoitoa 2-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisesti saaneista LBCL- ja FL-potilaista. Asteen 1 CRS:n ilmaantuvuus oli 35 % ja asteen 2 CRS:n ilmaantuvuus 21 %, ja asteen 3 CRS kehittyi 2,4 %:lle potilaista. CRS uusiutui 21 %:lla potilaista. Minkä tahansa asteista CRS:ää esiintyi 9,8 %:lla potilaista aloitusannoksen (syklin 1 päivä 1) jälkeen, 13 %:lla väliannoksen (syklin 1 päivä 8) jälkeen, 51 %:lla ensimmäisen täyden annoksen (syklin 1 päivä 15) jälkeen, 6,5 %:lla toisen täyden annoksen (syklin 1 päivä 22) jälkeen ja 3,7 %:lla kolmannen täyden annoksen (syklin 2 päivä 1) jälkeen tai myöhemmin. Mediaaniaika CRS:n alkamiseen viimeisimmän annetun epkoritamabiannoksen jälkeen oli 2 vuorokautta (vaihteluväli: 1–12 vuorokautta). Mediaaniaika CRS:n alkamiseen ensimmäisen täyden annoksen jälkeen oli 19,3 tuntia (vaihteluväli: < 0,1 – 7 vuorokautta). CRS korjaantui 99 %:lla potilaista, ja CRS-tapahtumien mediaanikesto oli 2 vuorokautta (vaihteluväli: 1–54 vuorokautta).

Yleisimpiä CRS:n merkkejä ja oireita niillä 171 potilaalla, joille kehittyi CRS, olivat kuume 99 %:lla, hypotensio 32 %:lla ja hypoksia 16 %:lla. Muita CRS:n merkkejä ja oireita, joita esiintyi ≥ 3 %:lla potilaista, olivat vilunväristykset (11 %), takykardia (mukaan lukien sinustakykardia (11 %)), päänsärky (8,2 %), pahoinvointi (4,7 %) ja oksentelu (4,1 %). Samanaikaista ohimenevää maksaentsyymiarvojen nousua (ALAT tai ASAT > 3 x ULN) esiintyi 4,1 %:lla CRS:n saaneista potilaista. Seuranta- ja hoito-ohjeet, ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

3-vaiheinen suurennusvaiheen annosaikataulu (follikulaarinen lymfooma)
Tutkimuksessa GCT3013-01 minkä tahansa asteen CRS:ää esiintyi 49 %:lla (42/86) FL-potilaista, jotka saivat epkoritamabihoitoa suositellun follikulaarista lymfoomaa koskevan 3-vaiheisen

suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisesti. Asteen 1 CRS:n ilmaantuvuus oli 40 % ja asteen 2 CRS:n ilmaantuvuus 9 %. Asteen ≥ 3 CRS-tapahtumia ei raportoitu. CRS uusiutui 23 %:lla potilaista. Suurin osa CRS-tapahtumista esiintyi syklin 1 aikana, jolloin niitä raportoitiin 48 %:lla potilaista. Syklin 1 aikana CRS:ää esiintyi 12 %:lla potilaista aloitusannoksen (syklin 1 päivä 1) jälkeen, 5,9 %:lla väliannoksen (syklin 1 päivä 8) jälkeen, 15 %:lla toisen väliannoksen (syklin 1 päivä 15) jälkeen ja 37 %:lla ensimmäisen täyden annoksen (syklin 1 päivä 22) jälkeen. Mediaaniaika CRS:n alkamiseen viimeisimmän annetun epkoritamabiannoksen jälkeen oli 59 tuntia (vaihteluväli: 1–8 vuorokautta). Mediaaniaika CRS:n alkamiseen ensimmäisen täyden annoksen jälkeen oli 61 tuntia (vaihteluväli: 1–8 vuorokautta). CRS korjaantui 100 %:lla potilaista, ja CRS-tapahtumien mediaanikesto oli 2 vuorokautta (vaihteluväli: 1–14 vuorokautta).

CRS:n aiheuttamia vaikeita haittavaikutuksia esiintyi 28 %:lla epkoritamabia saaneista potilaista. CRS:n aiheuttamia annosten viivästymisiä esiintyi 19 %:lla epkoritamabia saaneista potilaista.

Niillä 42 potilaalla, joilla CRS:ää esiintyi suositellulla annoksella, yleisimpiä (≥ 10 %) CRS:n merkkejä ja oireita olivat kuume (100 %) ja hypotensio (14 %). Kortikosteroidien käytön lisäksi CRS-tapahtumia hoidettiin 12 %:lla potilaista tosilitsumabilla.

Immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä

Tutkimuksessa GCT3013-01 ICANS-oireyhtymää esiintyi 4,7 %:lla (18/382) epkoritamabihoitoa saaneista potilaista; 3,1 %:lla esiintyi asteen 1 ja 1,3 %:lla asteen 2 oireyhtymä. Yksi potilas (0,3 %) sai asteen 5 (kuolemaan johtaneen) ICANS-tapahtuman. Mediaaniaika ensimmäisen ICANS-oireyhtymän alkamiseen epkoritamabihoidon aloittamisen (syklin 1 päivä 1) jälkeen oli 18 vuorokautta (vaihteluväli: 8–141 vuorokautta). ICANS korjaantui 94 %:lla (17/18) potilaista tukihoidolla. Mediaaniaika ICANS-oireyhtymän korjaantumiseen oli 2 vuorokautta (vaihteluväli: 1–9 vuorokautta). Niillä 18 potilaalla, jotka saivat ICANS-oireyhtymän, ICANS ilmeni ennen CRS:ää 11 %:lla potilaista, samanaikaisesti CRS:n kanssa 44 %:lla potilaista, CRS:n alkamisen jälkeen 17 %:lla potilaista ja ilman CRS:ää 28 %:lla potilaista.

Vakavat infektiot

Suurisoluinen B-solulymfooma
Tutkimuksessa GCT3013-01 minkä tahansa asteisia vakavia infektioita esiintyi 25 %:lla (41/167) epkoritamabihoitoa saaneista LBCL-potilaista. Yleisimpiä vakavia infektioita olivat COVID-19 (6,6 %), COVID-19-keuhkokuume (4,2 %), keuhkokuume (3,6 %), sepsis (2,4 %), ylähengitystieinfektio (1,8 %), bakteremia (1,2 %) ja septinen sokki (1,2 %). Mediaaniaika epkoritamabihoidon aloittamisesta (syklin 1 päivä 1) ensimmäisen vakavan infektion kehittymiseen oli 56 vuorokautta (vaihteluväli: 4–631 vuorokautta) ja infektioiden mediaanikesto oli 15 vuorokautta (vaihteluväli: 4–125 vuorokautta). Asteen 5 infektiotapahtumia esiintyi 7 (4,2 %) potilaalla.

Follikulaarinen lymfooma
Tutkimuksessa GCT3013-01 minkä tahansa asteisia vakavia infektioita esiintyi 32 %:lla (68/215) epkoritamabihoitoa saaneista FL-potilaista. Yleisimpiä vakavia infektioita olivat COVID-19 (8,8 %), COVID-19-keuhkokuume (5,6 %), keuhkokuume (3,7 %), virtsatieinfektio (1,9 %) ja *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume (1,4 %). Mediaaniaika epkoritamabihoidon aloittamisesta (syklin 1 päivä 1) ensimmäisen vakavan infektion ilmaantumiseen oli 81 vuorokautta (vaihteluväli: 1–636 vuorokautta), ja infektioiden mediaanikesto oli 18 vuorokautta (vaihteluväli: 4–249 vuorokautta). Asteen 5 infektiotapahtumia esiintyi 8 potilaalla (3,7 %), joista 6 (2,8 %) johtui COVID-19:sta tai COVID-19-keuhkokuumeesta.

Neutropenia

Tutkimuksessa GCT3013-01 minkä tahansa asteen neutropeniaa esiintyi 28 %:lla (105/382) potilaista, ja 23 % oli asteen 3–4 tapahtumia. Mediaaniaika ensimmäisen neutropeniatapahtuman / neutrofiiliarvon laskun kehittymiseen oli 65 vuorokautta (vaihteluväli: 2–750 vuorokautta) ja tapahtumien mediaanikesto oli 15 vuorokautta (vaihteluväli: 2–415 vuorokautta). Niistä 105 potilaasta,

joilla ilmeni neutropeniatapahtuma / neutrofiiliarvojen lasku, 61 % sai G-CSF-valmistetta tapahtumien hoitoon.

Tuumorilyysioireyhtymä

Tutkimuksessa GCT3013-01 TLS:ää esiintyi 1,0 %:lla (4/382) potilaista. Mediaaniaika ilmaantumiseen oli 18 vuorokautta (vaihteluväli: 8–33 vuorokautta) ja mediaanikesto oli 3 vuorokautta (vaihteluväli: 2–4 vuorokautta).

Tumour flare -reaktio

Tutkimuksessa GCT3013-01 tumour flare -reaktio esiintyi 1,6 %:lla (6/382) potilaista, joista kaikki oli asteen 2 tapahtumia. Mediaaniaika ensimmäiseen tumour flare -reaktioon oli 19,5 vuorokautta (vaihteluväli 9–34 vuorokautta) ja mediaanikesto oli 9 vuorokautta (vaihteluväli 1–50 vuorokautta).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava minkä tahansa haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta, ja asianmukaista tukihoitoa on annettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01FX27

Vaikutusmekanismi

Epkoritamabi on humanisoitu IgG1-bispesifinen vasta-aine, joka sitoutuu CD20:n spesifiseen solunulkoiseen epitooppiin B-solujen pinnalla ja CD3:een T-solujen pinnalla. Epkoritamabin aktiivisuus riippuu sen CD20:tä ilmentäviin syöpäsoluihin ja CD3:a ilmentäviin endogeenisiin T-soluihin kohdistuvasta samanaikaisesta vaikutuksesta, joka indusoi spesifisten T-solujen aktivoitumista ja CD20:tä ilmentävien solujen T-soluvälitteistä tuhoutumista.

Epkoritamabin Fc-alue on vaimennettu kohteesta riippumattomien immuunijärjestelmän efektorimekanismien estämiseksi. Näitä ovat esimerkiksi vasta-aineesta riippuvainen soluvälitteinen sytotoksisuus (ADCC), komplementista riippuvainen soluvälitteinen sytotoksisuus (CDC) ja vasta-aineesta riippuvainen solujen fagosytoosi (ADCP).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Epkoritamabi indusoi verenkierron B-solujen nopeaa ja pysyvää vähenemistä (määritellään CD19 B-soluarvoksi ≤ 10 solua/µl) henkilöillä, joilla on havaittavissa olevia B-soluja hoidon aloitusvaiheessa. DLBCL:ää sairastavista tutkittavista 21 %:lla (n = 33) ja FL:ää sairastavista tutkittavista 50 %:lla (n = 56) oli havaittavissa olevia B-soluja verenkierrossa hoidon aloitusvaiheessa. Verenkierron T-solujen ohimenevää vähenemistä todettiin välittömästi jokaisen annoksen jälkeen syklin 1 aikana, ja myöhempien syklien aikana todettiin myös T-solujen määrän lisääntymistä.

Tutkimuksessa GCT3013-01 epkoritamabin suositellun 2-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisen ihonalaisen annon jälkeen LBCL-potilailla esiintyi tiettyjen sytokiinien (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 ja IL-10) pitoisuuksien ohimenevää ja vähäistä nousua pääasiassa ensimmäisen täyden annoksen (48 mg) jälkeen, ja huippupitoisuudet mitattiin 1–4 vuorokautta annoksen antamisen jälkeen. Sytokiinien pitoisuudet palasivat lähtöarvoihin ennen seuraavan täyden annoksen antamista, mutta sytokiinien pitoisuuksien nousua todettiin kuitenkin myös syklin 1 jälkeen.
Tutkimuksessa GCT3013-01 epkoritamabin suositellun 3-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisen ihonalaisen annon jälkeen FL-potilaiden CRS:n riskiin yhdistettyjen IL-6-pitoisuuksien mediaani pysyi johdonmukaisesti pienenä kunkin syklistä 1 alkaen annetun annoksen jälkeen, etenkin ensimmäisen täyden annoksen jälkeen, verrattuna potilaisiin, jotka saivat epkoritamabia 2-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisesti.

Immunogeenisuus

Lääkevasta-aineita todettiin yleisesti. Hoidon aikana ilmenneiden lääkevasta-aineiden ilmaantuvuus 2-vaiheista suurennusvaiheen annosaikataulua (0,16/0,8/48 mg) käytettäessä DLBCL- ja FL-potilaiden yhdistetyssä populaatiossa oli 3,4 % (positiivisia 3,4 %, negatiivisia 93,9 % ja määrittämättömiä 2,7 %; arvioitavissa olleiden potilaiden N = 261) tutkimuksessa GCT3013-01 ja 3,3 % (positiivisia 3,3 %, negatiivisia 95 % ja määrittämättömiä 1,7 %; arvioitavissa olleiden potilaiden N = 60) tutkimuksessa GCT3013-04.
Hoidon aikana ilmenneiden lääkevasta-aineiden ilmaantuvuus 3-vaiheista suurennusvaiheen annosaikataulua (0,16/0,8/3/48 mg) käytettäessä FL-potilaiden optimointikohortissa oli 7 % (positiivisia 7 %, negatiivisia 91,5 % ja määrittämättömiä 1,4 %; arvioitavissa olevien potilaiden N = 71) tutkimuksessa GCT3013-01. Määrittämättömiksi määriteltiin ne tutkittavat, joiden positiivisuus lääkevasta-aineille vahvistettiin lähtötilanteessa, mutta joilla ei ollut vahvistettua positiivista tulosta hoidon ajalta tai joilla oli vahvistettu positiivinen tulos hoidon ajalta, mutta titteri oli samansuuruinen tai pienempi kuin lähtötilanteessa.

Tutkimuksissa ei saatu näyttöä siitä, että lääkevasta-aineet vaikuttaisivat valmisteen farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen, mutta tietoa on toistaiseksi rajallisesti. Neutraloivia vasta-aineita ei arvioitu.

Kliininen teho ja turvallisuus

Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma
Tutkimus GCT3013-01 oli avoin, useilla kohorteilla ja yhdellä ryhmällä toteutettu monikeskustutkimus, jossa epkoritamabia arvioitiin monoterapiana uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta suurisoluista B-solulymfoomaa (LBCL) sairastavilla potilailla kahden tai useamman systeemisen hoitolinjan jälkeen. Tutkimuksessa oli mukana myös diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL) sairastavia potilaita. Tutkimukseen sisältyi annoksen suurentamisvaihe ja hoidon laajennusvaihe. Tutkimuksen laajennusvaiheessa oli mukana aggressiivisen non-Hodgkin-lymfooman (aNHL) kohortti, indolentin NHL:n (iNHL) kohortti ja manttelisolulymfooman (MCL) kohortti. Keskeinen aNHL-kohortti koostui LBCL-potilaista (N = 157), mukaan lukien potilaat, joilla oli DLBCL (N = 139, joista 12 potilaalla oli MYC-, BCL2- ja/tai BCL6-geenien uudelleenjärjestymiä eli DH/TH), korkea-asteinen B-solulymfooma (HGBCL) (N = 9), asteen 3B follikulaarinen lymfooma (FL) (N = 5) ja potilaat, joilla oli primaarinen mediastinaalinen B-solulymfooma (PMBCL) (N = 4). DLBCL kohortissa 29 %:lla potilaista (40/139) oli indolentista lymfoomasta muuntunut DLBCL. Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli oltava dokumentoitu CD20-positiivinen kypsien B-solujen syöpä WHO:n 2016 tai WHO:n 2008 luokituksen mukaan edustavan patologisen lausunnon perusteella, joiden kohdalla aiempi autologinen hematopoieettinen kantasolusiirto (HSCT) oli epäonnistunut tai jotka eivät voineet saada autologista HSCT-hoitoa, potilaita, joiden lymfosyyttiarvo oli $< 5\times10^9$/l, ja potilaita, jotka olivat saaneet vähintään yhtä monoklonaalista CD20-vasta-ainetta sisältävää hoitoa.

Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden lymfooma oli levinnyt keskushermostoon, potilaat, joille oli tehty aiemmin allogeeninen HSCT tai kiinteän elimen siirto, ja potilaat, joilla oli jokin krooninen infektiosairaus, tiedossa oleva T-soluvälitteisen immuniteetin heikkous, kreatiniinipuhdistuma alle 45 ml/min, alaniiniaminotransferaasi > 3 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi, sydämen ejektiofraktio alle 45 % tai tiedossa oleva kliinisesti merkittävä sydän- ja verisuonitauti. Tehoa arvioitiin 139 potilaalla, joilla oli DLBCL ja jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen epkoritamabia ihon alle 4 viikon eli 28 vuorokauden sykleinä. Epkoritamabia annettiin monoterapiana suositellun 2-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisesti seuraavasti:

- Sykli 1: epkoritamabia 0,16 mg päivänä 1, 0,8 mg päivänä 8, 48 mg päivänä 15 ja päivänä 22
- Syklit 2–3: epkoritamabia 48 mg päivinä 1, 8, 15 ja 22
- Syklit 4–9: epkoritamabia 48 mg päivinä 1 ja 15
- Syklistä 10 alkaen: epkoritamabia 48 mg päivänä 1

Epkoritamabin antoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai potilaalla ilmeni toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet esitetään taulukossa 8.

Taulukko 8 DLBCL-potilaiden demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet tutkimuksessa GCT3013-01

Ominaisuudet	**(N = 139)**
Ikä	
Mediaani, vuotta (min., maks.)	66 (22, 83)
< 65 vuotta, n (%)	66 (47)
65 – < 75 vuotta, n (%)	44 (32)
≥ 75 vuotta, n (%)	29 (21)
Miehiä, n (%)	85 (61)
Rotu, n (%)	
Valkoihoinen	84 (60)
Aasialainen	27 (19)
Muu	5 (4)
Ei ilmoitettu	23 (17)
ECOG-toimintakykyluokka; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Taudin levinneisyysaste[c] diagnoosihetkellä, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Aikaisempien lymfooman hoitolinjojen lukumäärä	
Mediaani (min., maks.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
DLBCL-tautihistoria, n (%)	
De novo -DLBCL	97 (70)
Indolentista lymfoomasta muuntunut DLBCL	40 (29)
Keskuslaboratoriossa tehty FISH-analyysi[d], N = 88	
Double-hit/triple-hit -lymfooma, n (%)	12 (14)
Aiempi autologinen HSCT	26 (19)
Aiempi hoito, n (%)	
Aiempi CAR-T	53 (38)

Ominaisuudet	(N = 139)
Primaarihoitoon reagoimaton[a]	82 (59)
Reagoimaton ≥ 2 aiempaan peräkkäiseen lymfooman hoitolinjaan[b]	104 (75)
Reagoimaton viimeiseen systeemiseen antineoplastiseen hoitolinjaan[b]	114 (82)
Reagoimaton aiempaan CD20-vasta-ainehoitoon	117 (84)
Reagoimaton CAR-T-hoitoon	39 (28)

[a] Potilaan taudin katsotaan olevan primaarihoitoon reagoimaton/vastaamaton, jos hän ei saa vastetta ensilinjan lymfoomahoitoon.
[b]Potilaan taudin katsotaan olevan hoitoon reagoimaton, jos hänen tautinsa etenee joko hoidon aikana tai < 6 kuukauden sisällä hoidon päättymisestä. Potilaan taudin katsotaan uusiutuneen, jos tauti uusii ≥ 6 kuukauden sisällä hoidon päättymisestä.
[c]Ann Arbor -levinneisyysluokituksen mukaan.
[d]Keskuslaboratoriossa tehdyssä post hoc FISH -analyysissa käytettiin saatavilla olevia diagnostisia lähtötilanteen kasvainkudosleikkeitä 88 DLBCL-potilaalta.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli Luganon kriteerien (2014) mukaan määritetty ja riippumattoman arviointilautakunnan (IRC) arvioima kokonaisvasteprosentti (ORR). Seuranta-ajan mediaani oli 15,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,3–23,5 kuukautta). Altistuksen mediaanikesto oli 4,1 kuukautta (vaihteluväli: 0–23 kuukautta).

Taulukko 9 Tutkimuksen GCT3013-01 tehotulokset DLBCL-potilailla[a]

Päätetapahtuma IRC:n arviointi	Epkoritamabi (N = 139)
ORR[b], n (%)	86 (62)
(95 %:n lv)	(53,3; 70)
CR[b], n (%)	54 (39)
(95 %:n lv)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95 %:n lv)	(16,3; 30,9)
DOR[b]	
Mediaani (95 %:n lv), kuukautta	15,5 (9,7; NR)
DOCR[b]	
Mediaani (95 %:n lv), kuukautta	NR (12,0; NR)
TTR, mediaani (vaihteluväli), kuukautta	1,4 (1; 8,4)

lv = luottamusväli; CR = täydellinen vaste; DOR = vasteen kesto; DOCR = täydellisen vasteen kesto; IRC = riippumaton arviointilautakunta; ORR = kokonaisvasteprosentti; PR = osittainen vaste; TTR = vasteen saavuttamiseen kulunut aika
[a]Luganon kriteerien (2014) mukaan määritetty ja riippumattoman arviointilautakunnan (IRC) arvioima
[b]Mukaan lukien potilaat, joilla oli aluksi Luganon kriteerien mukainen etenevä tauti (PD) tai LYRIC-kriteerien mukainen määrittämätön vaste (IR) ja jotka saavuttivat myöhemmin osittaisen/täydellisen vasteen.

Täydelliseen vasteeseen kuluneen ajan mediaani oli 2,6 kuukautta (vaihteluväli: 1,2–10,2 kuukautta).

Follikulaarinen lymfooma

Tutkimus GCT3013-01 oli avoin, useilla kohorteilla ja yhdellä ryhmällä toteutettu monikeskustutkimus, jossa epkoritamabia arvioitiin monoterapiana annettuna uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta follikulaarista lymfoomaa (FL) sairastavilla potilailla kahden tai useamman systeemisen hoitolinjan jälkeen. Tutkimukseen sisältyi annoksen suurennusvaihe, hoidon laajennusvaihe ja 3-vaiheinen annoksen optimoimiseksi tehtävä suurennusvaihe. Tutkimuksen

laajennusvaiheessa oli mukana aggressiivisen non-Hodgkin-lymfooman (aNHL) kohortti, indolentin NHL:n (iNHL) kohortti ja manttelisolulymfooman (MCL) kohortti. Keskeiseen iNHL-kohorttiin sisältyi FL-potilaita. Tutkimukseen osallistuvilla potilailla oli oltava dokumentoitu CD20-positiivinen kypsien B-solujen syöpä WHO:n vuoden 2016 tai 2008 luokituksen mukaan edustavan patologisen lausunnon perusteella sekä alkuperäisen diagnoosin yhteydessä histologisesti vahvistettu FL 1–3A, johon ei liittynyt kliinistä tai patologista näyttöä muuntumisesta. Kaikilla potilailla oli uusiutunut tai viimeisimpään aiempaan hoitolinjaan reagoimaton tauti, johon oli annettu vähintään 2 hoitolinjaa systeemistä antineoplastista hoitoa, mukaan lukien vähintään yhtä monoklonaalista CD20-vasta-ainetta sisältävää hoitoa sekä hoitoa alkyloivalla lääkeaineella tai lenalidomidilla. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden lymfooma oli levinnyt keskushermostoon, potilaat, joille oli tehty aiemmin allogeeninen HSCT tai kiinteän elimen siirto, potilaat, joilla oli jokin aktiivinen infektiosairaus, ja potilaat, joilla oli tiedossa oleva T-soluvälitteisen immuniteetin vajaus, kreatiniinipuhdistuma alle 45 ml/min, alaniiniaminotransferaasi yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi tai sydämen ejektiofraktio alle 45 %. Tehoa arvioitiin 128 potilaalla, jotka olivat saaneet epkoritamabia ihon alle 4 viikon eli 28 vuorokauden sykleinä. Epkoritamabia annettiin monoterapiana 2-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisesti seuraavasti:

- Sykli 1: epkoritamabia 0,16 mg päivänä 1, 0,8 mg päivänä 8, 48 mg päivänä 15 ja päivänä 22
- Syklit 2–3: epkoritamabia 48 mg päivinä 1, 8, 15 ja 22
- Syklit 4–9: epkoritamabia 48 mg päivinä 1 ja 15
- Syklistä 10 alkaen: epkoritamabia 48 mg päivänä 1.

Epkoritamabin antoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai potilaalla ilmeni toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Aloitettujen syklien mediaanilukumäärä oli 8, ja 60 % potilaista sai 6 sykliä hoitoa.

Demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10 FL-potilaiden demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet tutkimuksessa GCT3013-01

Ominaisuudet	**(N = 128)**
Ikä	
Mediaani, vuotta (min.; maks.)	65 (39; 84)
< 65 vuotta, n (%)	61 (48)
65 – < 75 vuotta, n (%)	50 (39)
≥ 75 vuotta, n (%)	17 (13)
Miehiä, (%)	79 (62)
Rotu, n (%)	
Valkoihoinen	77 (60)
Aasialainen	7 (6)
Muu	2 (1,6)
Ei ilmoitettu	42 (33)
ECOG-toimintakykyluokka; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Aikaisempien hoitolinjojen lukumäärä, n (%)	
Mediaani (min.; maks.)	3 (2; 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Ann Arbor -levinneisyysluokitus; (%)	
Levinneisyysaste III/IV	109 (85)
FLIPI-pisteet lähtötilanteessa, n (%)	

Ominaisuudet	(N = 128)
2	31(24)
3–5	78 (61)
Suuri kasvainmassa, n (%)	33 (26)
Aikaisempi hoito; n (%)	
Autologinen kantasolusiirto	24 (19)
CAR-T-soluhoito	6 (5)
Rituksimabi-lenalidomidihoito	27 (21)
PI3K-salpaaja	29 (23)
Taudin eteneminen 24 kuukauden kuluessa ensimmäisestä systeemisestä hoidosta	67 (52)
Reagoimaton:	
≥ 2 aiempaan peräkkäiseen lymfooman hoitolinjaan	70 (55)
Viimeiseen systeemiseen antineoplastiseen hoitolinjaan	88 (69)
Aiempaan monoklonaaliseen CD20-vasta-ainehoitoon	101 (79)
Sekä monoklonaaliseen CD20-vasta-ainehoitoon että hoitoon alkyloivalla lääkeaineella.	90 (70)

Tehon arviointiperusteena oli Luganon kriteerien (2014) mukaan määritetty ja riippumattoman arviointilautakunnan (IRC) arvioima kokonaisvasteprosentti (ORR). Vasteen keston (DOR) seuranta-ajan mediaani oli 16,2 kuukautta. Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista on esitetty taulukossa 11.

Taulukko 11 Tutkimuksen GCT3013-01 tehotulokset FL-potilailla

Päätetapahtuma[a] IRC:n arviointi	Epkoritamabi (N = 128)
ORR[b], n (%)	106 (83)
(95 %:n lv)	(75,1; 88,9)
CR[b], n (%)	81 (63)
(95 %:n lv)	(54,3; 71,6)
PR[b], n (%)	25 (20)
(95 %:n lv)	(13,1; 27,5)
DOR[b]	
Mediaani (95 %:n lv), kuukautta	21,4 (13,7; NR)
DOCR[b]	
Mediaani (95 %:n lv), kuukautta	NR (21,4; NR)
12 kuukauden arvio, % (95 %:n lv)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, mediaani (vaihteluväli), kuukautta	1,4 (1; 3)

lv = luottamusväli; CR = täydellinen vaste; PR = osittainen vaste; DOR = vasteen kesto; DOCR = täydellisen vasteen kesto; IRC = riippumaton arviointilautakunta; ORR = kokonaisvasteprosentti; PFS = elossaoloaika ilman taudin etenemistä; TTR = vasteen savuttamiseen kulunut aika

[a] Luganon kriteerien (2014) mukaan määritetty ja riippumattoman arviointilautakunnan (IRC) arvioima

[b] Mukaan lukien potilaat, joilla oli aluksi Luganon kriteerien mukainen etenevä tauti (PD) tai LYRIC-kriteerien mukainen määrittämätön vaste (IR) ja jotka saavuttivat myöhemmin osittaisen/täydellisen vasteen

Täydellisen vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani oli 1,5 kuukautta (vaihteluväli: 1,2–11,1 kuukautta).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset epkoritamabin käytöstä pediatrisen tutkimussuunnitelman päätöksen mukaan myönnetyn käyttöaiheen, kypsien B-solujen syöpien, hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Ihon alle annetun epkoritamabin populaatiofarmakokinetiikkaa kuvasi kaksitilamalli, johon sisältyi ensimmäisen vaiheen ihonalainen imeytyminen ja kohdevälitteinen lääkeaineen eliminaatio. Epkoritamabin farmakokineettisen vaihtelun todettiin olevan kohtalaista tai suurta, ja sille oli luonteenomaista yksilöiden välinen vaihtelu (IIV), jossa epkoritamabin farmakokineettisten parametrien variaatiokerroin (CV) oli 25,7–137,5 %.

Tutkimuksen GCT3013-01 LBCL-potilailla epkoritamabin suositellun 2-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisen 48 mg:n ihonalaisen annoksen jälkeisten, populaatiofarmakokineettisen, mallinnuksen perusteella arvioitujen yksilöllisten altistusten perusteella epkoritamabin geometrinen C_{max}-keskiarvo (% CV) on 10,8 mikrog/ml (41,7 %) ja AUC0-7d on 68,9 vrk*mikrog/ml (45,1 %) viikoittaisen antoaikataulun lopussa. C_{trough} viikolla 12 on 8,4 (53,3 %) mikrog/ml. Epkoritamabin geometrinen C_{max}-keskiarvo (% CV) on 7,52 mikrog/ml (41,1 %) ja AUC0-14d on 82,6 vrk*mikrog/ml (49,3 %) antoaikataulun lopussa, kun lääkettä annetaan kahden viikon välein. Kun lääkettä annetaan kahden viikon välein, C_{trough} on 4,1 (73,9 %) mikrog/ml. Epkoritamabin geometrinen C_{max} -keskiarvo (% CV) on 4,76 mikrog/ml (51,6 %) ja AUC0-28d on 74,3 vrk*mikrog/ml (69,5 %) vakaassa tilassa, kun lääkettä annetaan neljän viikon välein. Kun lääkettä annetaan neljän viikon välein, C_{trough} on 1,2 (130 %) mikrog/ml.

Epkoritamabialtistuksen parametrit FL-potilailla olivat yhdenmukaisia LBCL-potilailla havaittujen altistusparametrien kanssa. Epkoritamabialtistus oli samankaltainen FL-potilailla, joille käytettiin 3-vaiheista suurennusvaiheen annosaikataulua, ja FL-potilailla, joille käytettiin 2-vaiheista suurennusvaiheen annosaikataulua, lukuun ottamatta odotetusti ja ohimenevästi pienempää pienintä epkoritamabipitoisuutta syklin 1 päivänä 15 niillä potilailla, jotka saivat toisen väliannoksen 3-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisesti, verrattuna potilaisiin, jotka saivat ensimmäisen täyden annoksen (48 mg) 2-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisesti.

Imeytyminen

Huippupitoisuudet saavutettiin noin 3–4 vuorokaudessa (T_{max}) LBCL-potilailla, jotka saivat täyttä 48 mg:n annosta.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella sentraalisen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (% CV) on 8,27 l (27,5 %) ja näennäinen vakaan tilan jakautumistilavuus on 25,6 l (81,8 %).

Biotransformaatio

Epkoritamabin metaboliareittiä ei ole nimenomaisesti tutkittu. Muiden terapeuttisten proteiinien tavoin epkoritamabin odotetaan hajoavan pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi katabolisten reittien kautta.

Eliminaatio

Epkoritamabin puhdistuman odotetaan olevan saturoituvaa ja kohdevälitteistä. Puhdistuman geometrinen keskiarvo (% CV) (l/vrk) on 0,441 (27,8 %). Epkoritamabin puoliintumisaika riippuu pitoisuudesta. Populaatiofarmakokineettisestä mallista saatu täyden epkoritamabiannoksen (48 mg) puoliintumisajan geometrinen keskiarvo oli 22–25 vuorokautta lääkkeen antotiheydestä riippuen.

Erityisryhmät

Ikään (20–89 vuotta), sukupuoleen, rotuun / etniseen alkuperään (valkoihoinen, aasialainen ja muu), lievään tai keskivaikeaan munuaisten vajaatoimintaan viittaavaan kreatiniinipuhdistumaan (CLcr ≥ 30 ml/min – CLcr < 90 ml/min) ja lievään maksan vajaatoimintaan (kokonaisbilirubiini ≤ ULN ja ASAT > ULN tai kokonaisbilirubiini 1–1,5 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) perustuvia, kliinisesti merkittäviä vaikutuksia epkoritamabin farmakokinetiikkaan ei todettu (syklin 1 AUC noin 36 %), kun potilaiden painoerot otettiin huomioon. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa tai loppuvaiheen munuaistautia (CLcr < 30 ml/min) tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini > 3 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) sairastavilla potilailla. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista (kokonaisbilirubiini > 1,5–3 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo, N = 1) on vain hyvin vähän tietoa. Siksi epkoritamabin farmakokinetiikkaa näissä ryhmissä ei tunneta.

Muiden terapeuttisten proteiinien tavoin potilaan painolla (39–172 kg) on tilastollisesti merkitsevä vaikutus epkoritamabin farmakokinetiikkaan. Altistus-vasteanalyysin ja kliinisten tietojen perusteella altistuksiin kohdistuva vaikutus ei ole kliinisesti merkittävä, kun otetaan huomioon pienipainoisilla (esim. 46 kg) tai suuripainoisilla (esim. 105 kg) potilailla ja eri painoluokissa (< 65 kg, 65–< 85, ≥ 85) todetut altistukset.

Pediatriset potilaat

Epkoritamabin farmakokinetiikkaa pediatrisilla potilailla ei ole varmistettu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologia ja/tai toksikologia eläimillä

Epkoritamabia ei ole tutkittu eläimille tehdyissä lisääntymis- tai kehitystoksisuustutkimuksissa. Jaavanmakakeilla todetut vaikutukset olivat yleisesti ottaen yhdenmukaisia epkoritamabin farmakologisen vaikutusmekanismin kanssa. Näitä löydöksiä olivat esimerkiksi annokseen liittyvät kliiniset haitat (mukaan lukien oksentelu, aktiivisuuden väheneminen ja kuolleisuus suuria annoksia käytettäessä) ja sytokiinien vapautuminen, korjaantuvat hematologiset muutokset, korjaantuva ääreisveren B-solukato ja korjaantuva imusolujen määrän pieneneminen sekundaarisissa imukudoksissa.

Mutageenisuus

Epkoritamabilla ei ole tehty mutageenisuustutkimuksia.

Karsinogeenisuus

Epkoritamabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Epkoritamabia ei ole tutkittu eläimille tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa, mutta yleistä toksisuutta selvittäneissä, 5 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa epkoritamabi ei aiheuttanut toksikologisia muutoksia jaavanmakakiurosten tai -naaraiden lisääntymiselimissä laskimoon annetuilla annoksilla, jotka olivat enintään 1 mg/kg/viikko. AUC-altistukset (aikakeskiarvo 7 vuorokauden ajalta) jaavanmakakeille annetulla suurella annoksella olivat samaa luokkaa kuin potilailla (AUC0-7d), jotka saivat suositeltua annosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaattitrihydraatti
Etikkahappo
Sorbitoli (E420)
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden ja/tai laimentimien kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta.

Laimennettu tai valmisteltu epkoritamabi
Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajalta 2–8 °C:n lämpötilassa, mukaan lukien enintään 12 tunnin ajalta huoneenlämmössä (20–25 °C).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saa olla yli 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

Päivänvalolle altistuminen on minimoitava. Anna epkoritamabiliuoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen potilaalle antoa. Hävitä käyttämätön epkoritamabiliuos sallitun säilytysajan päättymisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).
Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun/avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on läpäisykohdasta fluoropolymeerillä päällystetty bromobutyylikumitulppa ja alumiinisinetti sekä muovinen vaaleansininen irti napsautettava korkki. Injektiopullo sisältää 4 mg 0,8 ml:ssa injektionestettä, liuosta varten.

Yksi kotelo sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmisteltava epkoritamabi ja annettava se injektiona ihon alle. Jokainen epkoritamabi-injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Jokainen injektiopullo on ylitäytetty, jotta siitä voidaan ottaa riittävä määrä lääkettä.

Epkoritamabia annetaan 28 vuorokauden sykleinä kohdassa 4.2 olevan antoaikataulun mukaisesti.

Epkoritamabi on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Injektionesteen tulee olla väritön tai kellertävä liuos. Älä käytä liuosta, jos siinä on värimuutoksia tai hiukkasia tai se on sameaa.

Epkoritamabin valmistelu
Epkoritamabin valmistelussa on käytettävä aseptista tekniikkaa. Laimennetun liuoksen suodattaminen ei ole tarpeen.

Ohjeet 0,16 mg:n aloitusannoksen valmisteluun – **2 laimennusta tarvitaan**
Käytä jokaiseen siirtovaiheeseen sopivan kokoista ruiskua, injektiopulloa ja neulaa.

1)	Valmistele epkoritamabia sisältävä injektiopullo a) Ota jääkaapista yksi 4 mg/0,8 ml epkoritamabi-injektiopullo, jossa on **vaaleansininen** korkki. b) Anna injektiopullon lämmetä huoneenlämpöiseksi enintään 1 tunnin ajan. c) Pyörittele epkoritamabia sisältävää injektiopulloa varovasti. Injektiopulloa **EI SAA** vorteksoida tai ravistaa voimakkaasti.
2)	Suorita ensimmäinen laimennus a) Nimikoi sopivan kokoinen tyhjä injektiopullo **”laimennus A”**. b) Siirrä **0,8 ml epkoritamabia laimennus A** -injektiopulloon. c) Siirrä **4,2 ml steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta laimennus A** -injektiopulloon. Kertaalleen laimennettu liuos sisältää 0,8 mg/ml epkoritamabia. d) Pyörittele **laimennus A** -injektiopulloa varovasti 30–45 sekunnin ajan.
3)	Suorita toinen laimennus a) Nimikoi sopivan kokoinen tyhjä injektiopullo **”laimennus B”**. b) Siirrä **2 ml liuosta laimennus A** -injektiopullosta **laimennus B** -injektiopulloon. **Laimennus A** -injektiopulloa ei enää tarvita, joten hävitä se. c) Siirrä **8 ml steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta laimennus B** -injektiopulloon, jolloin lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 0,16 mg/ml. d) Pyörittele **laimennus B** -injektiopulloa varovasti 30–45 sekunnin ajan.
4)	Vedä annos ruiskuun Vedä **1 ml laimennettua epkoritamabia laimennus B** -injektiopullosta ruiskuun. **Laimennus B** -injektiopulloa ei enää tarvita, joten hävitä se.
5)	Nimikoi ruisku Merkitse ruiskuun valmisteen nimi, annoksen vahvuus (0,16 mg), päivämäärä ja kellonaika. Laimennetun ja valmistellun epkoritamabin säilytys, ks. kohta 6.3.
6)	Hävitä injektiopullo ja käyttämättä jäänyt epkoritamabi paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ohjeet 0,8 mg:n väliannoksen valmisteluun – **1 laimennus tarvitaan**
Käytä jokaiseen siirtovaiheeseen sopivan kokoista ruiskua, injektiopulloa ja neulaa.

1)	Valmistele epkoritamabia sisältävä injektiopullo a) Ota jääkaapista yksi 4 mg/0,8 ml epkoritamabi-injektiopullo, jossa on **vaaleansininen** korkki. b) Anna injektiopullon lämmetä huoneenlämpöiseksi enintään 1 tunnin ajan. c) Pyörittele epkoritamabia sisältävää injektiopulloa varovasti. Injektiopulloa **EI SAA** vorteksoida tai ravistaa voimakkaasti.
2)	Suorita laimennus a) Nimikoi sopivan kokoinen tyhjä injektiopullo **”laimennus A”**. b) Siirrä **0,8 ml epkoritamabia laimennus A** -injektiopulloon. c) Siirrä **4,2 ml steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta laimennus A** -injektiopulloon, jolloin lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 0,8 mg/ml. d) Pyörittele **laimennus A** -injektiopulloa varovasti 30–45 sekunnin ajan.

3)	Vedä annos ruiskuun Vedä **1 ml laimennettua epkoritamabiliuosta laimennus A** -injektiopullosta ruiskuun. **Laimennus A** -injektiopulloa ei enää tarvita, joten hävitä se.
4)	Nimikoi ruisku Merkitse ruiskuun valmisteen nimi, annoksen vahvuus (0,8 mg), päivämäärä ja kellonaika. Laimennetun ja valmistellun epkoritamabin säilytys, ks. kohta 6.3.
5)	Hävitä injektiopullo ja käyttämättä jäänyt epkoritamabi paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ohjeet 3 mg:n toisen väliannoksen valmisteluun – **laimentaminen ei ole tarpeen**
Epkoritamabin 3 mg:n annos on tarpeen ainoastaan FL-potilaille (ks. kohta 4.2).

1) Valmistele epkoritamabia sisältävä injektiopullo a) Ota jääkaapista yksi 4 mg/0,8 ml:n epkoritamabi-injektiopullo, jossa on **vaaleansininen** korkki. b) Anna injektiopullon lämmetä huoneenlämpöiseksi enintään 1 tunnin ajan. c) Pyörittele epkoritamabia sisältävää injektiopulloa varovasti. Injektiopulloa **EI SAA** vorteksoida tai ravistaa voimakkaasti.
2) Vedä annos ruiskuun Vedä **0,6 ml epkoritamabia** ruiskuun.
3) Nimikoi ruisku Merkitse ruiskuun valmisteen nimi, annoksen vahvuus (3 mg), päivämäärä ja kellonaika. Valmistellun epkoritamabin säilytys, ks. kohta 6.3.
4) Hävitä injektiopullo ja käyttämättä jäänyt epkoritamabi paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/23/1759/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. syyskuuta 2023
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. heinäkuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu.

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tepkinly 48 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,8 ml:n injektiopullo sisältää 48 mg epkoritamabia pitoisuutena 60 mg/ml.

Jokainen injektiopullo on ylitäytetty, jotta siitä voidaan ottaa riittävä määrä lääkettä.

Epkoritamabi on kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu humanisoitu immunoglobuliini G1 (IgG1) -bispesifinen vasta-aine CD3- ja CD20-antigeenejä vastaan.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi Tepkinly-injektiopullo sisältää 21,9 mg sorbitolia ja 0,42 mg polysorbaatti 80:aa.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)

Väritön tai kellertävä liuos, jonka pH on 5,5 ja osmolaalisuus noin 211 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tepkinly on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman (DLBCL) hoitoon aikuispotilaille vähintään kahden systeemisen hoitolinjan jälkeen.

Tepkinly on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman follikulaarisen lymfooman (FL) hoitoon aikuispotilaille vähintään kahden systeemisen hoitolinjan jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Tepkinly-valmistetta saa antaa vain syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Sytokiinioireyhtymän (CRS) varalta ainakin 1 annos tosilitsumabia on oltava saatavilla ennen epkoritamabin annostusta syklissä 1. Tosilitsumabin lisäannos on myös oltava saatavilla 8 tunnin sisällä edellisestä tosilitsumabi-annoksesta.

Annostus

Suositeltu esilääkitys ja antoaikataulu

Tepkinly annetaan diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastaville potilaille taulukossa 1 kuvatun ja follikulaarista lymfoomaa sairastaville potilaille taulukossa 2 kuvatun annoksen suurennusvaiheen sisältävän antoaikataulun mukaisesti 28 vuorokauden sykleinä.

Taulukko 1 Tepkinly-valmisteen 2-vaiheinen suurennusvaiheen sisältävä annosaikataulu diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastaville potilaille

Antoaikataulu	Hoitosykli	Päivät	Epkoritamabiannos (mg)[a]
Viikoittain	Sykli 1	1	0,16 mg (suurennusvaiheen annos 1)
		8	0,8 mg (suurennusvaiheen annos 2)
		15	48 mg (ensimmäinen täysi annos)
		22	48 mg
Viikoittain	Syklit 2–3	1, 8, 15, 22	48 mg
Kahden viikon välein	Syklit 4–9	1, 15	48 mg
Neljän viikon välein	Syklit 10+	1	48 mg
[a]0,16 mg on aloitusannos, 0,8 mg on väliannos ja 48 mg on täysi annos.			

Taulukko 2 Tepkinly-valmisteen 3-vaiheinen suurennusvaiheen sisältävä annosaikataulu follikulaarista lymfoomaa sairastaville potilaille

Antoaikataulu	Hoitosykli	Päivät	Epkoritamabiannos (mg)[a]
Viikoittain	Sykli 1	1	0,16 mg (suurennusvaiheen annos 1)
		8	0,8 mg (suurennusvaiheen annos 2)
		15	3 mg (suurennusvaiheen annos 3)
		22	48 mg (ensimmäinen täysi annos)
Viikoittain	Syklit 2–3	1, 8, 15, 22	48 mg
Kahden viikon välein	Syklit 4–9	1, 15	48 mg
Neljän viikon välein	Syklit 10+	1	48 mg
[a]0,16 mg on aloitusannos, 0,8 mg on väliannos, 3 mg on toinen väliannos ja 48 mg on täysi annos.			

Tepkinly-valmisteen antoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai potilaalla ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Taulukossa 3 annetaan yksityiskohtaiset tiedot suositellusta esilääkityksestä sytokiinioireyhtymän (CRS) ehkäisemiseksi.

Taulukko 3 Esilääkitys ennen epkoritamabin antoa

Sykli	Esilääkitystä tarvitsevat potilaat	Esilääkitys	Anto
Sykli 1	Kaikki potilaat	Deksametasoni[b] (15 mg suun kautta tai laskimoon) tai prednisoloni (100 mg suun kautta tai laskimoon) tai vastaava	• 30–120 minuuttia ennen kutakin viikoittaista epkoritamabin antokertaa • Lisäksi syklin 1 yhteydessä kolmena peräkkäisenä päivänä kunkin viikoittaisen epkoritamabin antokerran jälkeen

Sykli	Esilääkitystä tarvitsevat potilaat	Esilääkitys	Anto
		• Difenhydramiini (50 mg suun kautta tai laskimoon) tai vastaava • Parasetamoli (650–1 000 mg suun kautta)	• 30–120 minuuttia ennen kutakin viikoittaista epkoritamabin antokertaa
Syklistä 2 alkaen	Potilaat, joille kehittyi asteen 2 tai 3[a] CRS edellisen annoksen yhteydessä	Deksametasoni[b] (15 mg suun kautta tai laskimoon) tai prednisoloni (100 mg suun kautta tai laskimoon) tai vastaava	• 30–120 minuuttia ennen seuraavaa epkoritamabin antokertaa asteen 2 tai 3[a] CRS-tapahtuman jälkeen • Lisäksi kolmena peräkkäisenä päivänä seuraavan epkoritamabin antokerran jälkeen, kunnes epkoritamabin anto ei enää aiheuta minkä tahansa asteen CRS:ää
[a]Potilaan epkoritamabihoito lopetetaan pysyvästi, jos hänelle kehittyy asteen 4 CRS-tapahtuma. [b]Deksametasoni on ensisijainen CRS:n estohoitoon käytettävä kortikosteroidi optimointitutkimuksen GCT3013-01 perusteella.			

Pneumocystis jirovecii -keuhkokuumeen (PCP) ja herpesviruksen aiheuttamien infektioiden estohoito on erittäin suositeltavaa etenkin steroidien samanaikaisen käytön aikana.

Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava Tepkinly-hoidon aikana.

On erittäin suositeltavaa, että kaikki potilaat noudattavat seuraavia nesteytysohjeita Syklin 1 aikana, ellei se ole lääketieteellisesti vasta-aiheista:

- 2-3 litraa nestettä 24 tunnin aikana ennen jokaista epkoritamabin antokertaa
- Tauota verenpainetta alentavat lääkkeet 24 tuntia ennen jokaista epkoritamabin antokertaa
- Anna 500 ml isotonista laskimonsisäistä (iv) nesteytystä epkoritamabin antopäivänä ennen annoksen antamista; JA
- 2-3 litraa nestettä 24 tunnin aikana jokaisen epkoritamabin antokerran jälkeen.

Potilaille, joilla kliinisen tuumorilyysioireyhtymän (CTLS) riski on suurentunut, suositellaan nesteytystä ja estohoitoa virtsahappopitoisuutta pienentävällä lääkkeellä.

Potilaita on seurattava CRS:n ja/tai immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän (ICANS) varalta ja hoidettava nykyisten hoitosuositusten mukaisesti epkoritamabin antamisen jälkeen. Potilaille on kerrottava CRS:ään ja ICANS-oireyhtymään liittyvistä merkeistä ja oireista, ja heitä on kehotettava hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos näitä merkkejä tai oireita ilmenee milloin tahansa (ks. kohta 4.4).

DLBCL:ää sairastavien potilaiden on pysyttävä sairaalassa 24 tunnin ajan syklin 1 päivän 15 48 mg:n annoksen antamisen jälkeen CRS:n ja/tai ICANS:n merkkien ja oireiden seurannassa.

<u>Annosmuutokset ja haittavaikutusten hoito</u>

Sytokiinioireyhtymä (CRS)
Epkoritamabihoitoa saaneille potilaille voi kehittyä CRS.

Kuumeen, hypoksian ja hypotension mahdolliset muut syyt on arvioitava ja hoidettava. Jos CRS:ää epäillään, se tulee hoitaa taulukossa 4 annettujen suositusten mukaisesti. Potilaita, joille kehittyy CRS, on seurattava tiiviimmin seuraavan hoitoaikataulun mukaisen epkoritamabin antokerran yhteydessä.

Taulukko 4 CRS:n luokittelu- ja hoito-ohjeet

Aste[a]	**Suositeltu hoito**	**Epkoritamabiannoksen muuttaminen**
Aste 1 • Kuume (ruumiinlämpö ≥ 38 °C)	Anna tukihoitoa, kuten kuumetta alentavia lääkkeitä ja laskimonsisäistä nesteytystä Deksametasonin[b] antaminen voidaan aloittaa Jos potilas on hyvin iäkäs tai hänellä on suuri kasvaintaakka, kasvainsoluja verenkierrossa tai kuume, joka vastaa huonosti kuumetta alentavaan lääkitykseen • Antisytokiinihoitoa tosilitsumabilla[d] on syytä harkita Jos potilaalla on samanaikaisesti CRS ja ICANS, ks. **taulukko 5**	Keskeytä epkoritamabihoito, kunnes CRS-tapahtuma korjaantuu
Aste 2 • Kuume (ruumiinlämpö ≥ 38 °C) ja • Hypotensio, joka ei vaadi vasopressorihoitoa ja/tai • Hypoksia, joka vaatii pienivirtauksista happihoitoa[e] happiviiksillä tai blow-by-menetelmällä	Anna tukihoitoa, kuten kuumetta alentavia lääkkeitä ja laskimonsisäistä nesteytystä Deksametasonin[b] antamista on syytä harkita Antisytokiinihoitoa tosilitsumabilla[d] suositellaan Jos CRS vastaa huonosti deksametasoni- ja tosilitsumabihoitoon: • jotakin muuta immunosuppressanttia[g] ja metyyliprednisolonia annoksena 1 000 mg/vrk laskimoon tulee antaa, kunnes kliininen tila paranee Jos potilaalla on samanaikaisesti CRS ja ICANS, ks. **taulukko 5**	Keskeytä epkoritamabihoito, kunnes CRS-tapahtuma korjaantuu
Aste 3 • Kuume (ruumiinlämpö ≥ 38 °C) ja	Anna tukihoitoa, kuten kuumetta alentavia lääkkeitä ja laskimonsisäistä nesteytystä Deksametasonia[c] tulee antaa	Keskeytä epkoritamabihoito, kunnes CRS-tapahtuma korjaantuu

Aste[a]	Suositeltu hoito	Epkoritamabiannoksen muuttaminen
• Hypotensio, joka vaatii vasopressorihoitoa ja mahdollisesti vasopressiinia ja/tai • Hypoksia, joka vaatii suurivirtauksista happihoitoa[f] happiviiksillä, happimaskilla, varaajapussillisella maskilla tai venturimaskilla	Antisytokiinihoitoa tosilitsumabilla[d] suositellaan Jos CRS vastaa huonosti deksametasoni- ja tosilitsumabihoitoon: • jotakin muuta immunosuppressanttia[g] ja metyyliprednisolonia annoksena 1 000 mg/vrk laskimoon tulee antaa, kunnes kliininen tila paranee Jos potilaalla on samanaikaisesti CRS ja ICANS, ks. **taulukko 5**	Lopeta epkoritamabihoito, jos potilaalle kehittyy 3 asteen CRS, joka kestää pidempään kun 72 tuntia. Lopeta epkoritamabihoito, jos potilaalle kehittyy enemmän kuin 2 erillistä 3 asteen CRS tapahtumaa, vaikka kukin korjaantuisi asteen 2 tapahtumaksi 72 tunnin sisällä.
Aste 4 • Kuume (ruumiinlämpö ≥ 38 °C) ja Hypotensio, joka vaatii ≥ 2 vasopressoria (vasopressiini pois lukien) ja/tai • Hypoksia, joka vaatii ylipainehengityshoitoa (esim. CPAP, BiPAP, intubaatio ja hengityskonehoito)	Anna tukihoitoa, kuten kuumetta alentavia lääkkeitä ja laskimonsisäistä nesteytystä Deksametasonia[c] tulee antaa Antisytokiinihoitoa tosilitsumabilla[d] suositellaan Jos CRS vastaa huonosti deksametasoni- ja tosilitsumabihoitoon: • jotakin muuta immunosuppressanttia[g] ja metyyliprednisolonia annoksena 1 000 mg/vrk laskimoon tulee antaa, kunnes kliininen tila paranee Jos potilaalla on samanaikaisesti CRS ja ICANS, ks. **taulukko 5**	Lopeta epkoritamabihoito pysyvästi
[a]CRS luokitellaan ASTCT-konsensuskriteerien mukaisesti [b]Deksametasonia tulee antaa annoksena 10–20 mg/vrk (tai vastaava) [c]Deksametasonia tulee antaa annoksena 10–20 mg laskimoon 6 tunnin välein [d]Tosilitsumabia 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin kuluessa (ei yli 800 mg annosta kohti). Toista tosilitsumabihoito tarvittaessa vähintään 8 tunnin kuluttua. Enintään 2 annosta 24 tunnin ajanjakson sisällä [e]Pienivirtauksinen happihoito määritellään hapen antamiseksi virtausnopeudella < 6 l/min [f]Suurivirtauksinen happihoito määritellään hapen antamiseksi virtausnopeudella ≥ 6 l/min [g]Riegler L ym. (2019)		

Immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (ICANS)

Potilaita on seurattava ICANS-oireyhtymän merkkien ja oireiden varalta. Muut neurologisten oireiden syyt on suljettava pois. Jos ICANS-oireyhtymää epäillään, se tulee hoitaa taulukossa 5 annettujen suositusten mukaisesti.

Taulukko 5 ICANS-oireyhtymän luokittelu- ja hoito-ohjeet

Aste[a]	**Suositeltu hoito**	**Epkoritamabiannoksen muuttaminen**
Aste 1[b] ICE-pistearvo[c] 7–9 [b] tai alentunut tajunnan taso[b]: herää spontaanisti	Deksametasonihoito[d] Harkitse kouristuskohtauksia estäviä, ei-sedatoivia lääkevalmisteita (esim. levetirasetaamia), kunnes ICANS korjaantuu Ei samanaikaista CRS:ää: • Antisytokiinihoitoa ei suositella ICANS ja CRS samanaikaisesti: • Deksametasonihoito[d] • Valitse jokin muu immunosuppressantti[e] kuin tosilitsumabi, mikäli mahdollista	Keskeytä epkoritamabihoito, kunnes tapahtuma korjaantuu
Aste 2[b] ICE-pistearvo[c] 3–6 tai alentunut tajunnan taso[b]: herää puhuteltaessa	Deksametasonihoito[f] Harkitse kouristuskohtauksia estäviä, ei-sedatoivia lääkevalmisteita (esim. levetirasetaamia), kunnes ICANS korjaantuu Ei samanaikaista CRS:ää: • Antisytokiinihoitoa ei suositella ICANS ja CRS samanaikaisesti: • Deksametasonihoito[d] • Valitse jokin muu immunosuppressantti[e] kuin tosilitsumabi, mikäli mahdollista	Keskeytä epkoritamabihoito, kunnes tapahtuma korjaantuu
Aste 3[b] ICE-pistearvo[c] 0–2 tai alentunut tajunnan taso[b]: herää vain kosketuksesta tai kouristuskohtauksia[b], joko: • mikä tahansa kliininen kohtaus (fokaalinen tai yleistynyt), joka häviää nopeasti tai • aivosähkökäyrässä (EEG) näkyvä ei-kouristuksellinen kohtaus, joka häviää interventiolla, tai kohonnut kallonsisäinen paine: fokaalinen/paikallinen turvotus[b], joka näkyy neurokuvantamisessa[c]	Deksametasonihoito[g]. • Jos vastetta ei saavuteta, aloita metyyliprednisoloni annoksella 1 000 mg/vrk Harkitse kouristuskohtauksia estäviä, ei-sedatoivia lääkevalmisteita (esim. levetirasetaamia), kunnes ICANS korjaantuu Ei samanaikaista CRS:ää*:* • Antisytokiinihoitoa ei suositella ICANS ja CRS samanaikaisesti: • Deksametasonihoito ○ Jos vastetta ei saavuteta, aloita metyyliprednisoloni annoksella 1 000 mg/vrk • Valitse jokin muu immunosuppressantti[e] kuin tosilitsumabi, mikäli mahdollista	Lopeta epkoritamabihoito pysyvästi

Aste[a]	Suositeltu hoito	Epkoritamabiannoksen muuttaminen
Aste 4[b] ICE-pistearvo[c, b] 0 tai alentunut tajunnan taso[b], joko: • potilas ei ole heräteltävissä tai herättämiseen vaaditaan voimakasta tai toistuvaa kosketusta tai • horrostila tai kooma tai kouristuksia[b], joko: • henkeä uhkaava pitkittynyt kouristuskohtaus (> 5 minuuttia) tai • toistuvia kliinisiä tai sähköisiä kohtauksia ilman paluuta lähtötasolle kohtausten välissä tai motorisia löydöksiä[b]: • syvä fokaalinen motorinen heikkous, kuten hemipareesi tai parapareesi tai kohonnut kallonsisäinen paine / aivoturvotus[b], johon liittyy esim. seuraavia oireita/löydöksiä: • neurokuvantamisessa näkyvä diffuusi aivoturvotus tai • deserebraatio- tai dekortikaatiorigiditeetti tai • kuudennen aivohermon halvaus tai • papilledeema tai • Cushingin triadi	Deksametasonihoito[g] • Jos vastetta ei saavuteta, aloita metyyliprednisoloni annoksella 1 000 mg/vrk Harkitse kouristuskohtauksia estäviä, ei-sedatoivia lääkevalmisteita (esim. levetirasetaamia), kunnes ICANS korjaantuu Ei samanaikaista CRS:ää: • Antisytokiinihoitoa ei suositella ICANS ja CRS samanaikaisesti: • Deksametasonihoito ○ Jos vastetta ei saavuteta, aloita metyyliprednisoloni annoksella 1 000 mg/vrk • Valitse jokin muu immunosuppressantti[e] kuin tosilitsumabi, mikäli mahdollista	Lopeta epkoritamabihoito pysyvästi

[a]ICANS luokitellaan ASTCT ICANS -konsensusluokituksen mukaisesti
[b]ICANS-aste määräytyy vaikeimman sellaisen tapahtuman mukaan, jolle ei löydy muuta syytä (ICE-pistearvo, tajunnan taso, kouristuskohtaukset, motoriset löydökset, kohonnut kallonsisäinen paine / aivoturvotus)
[c]Jos potilas on heräteltävissä ja immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvän enkefalopatian (ICE) arviointi on mahdollista tehdä, arvioi: Orientoituminen (orientoituu vuoteen, kuukauteen, kaupunkiin, sairaalaan = 4 pistettä); Nimeäminen (nimeää 3 esinettä, esim. osoittaa kelloa, kynää, nappia = 3 pistettä); Käskyjen noudattaminen (esim. "Näytä minulle 2 sormea" tai "Sulje silmät ja työnnä kieli ulos suusta" = 1 piste); Kirjoittaminen (kykenee kirjoittamaan tavanomaisen virkkeen = 1 piste) ja Tarkkaavuus (laskee sadasta taaksepäin kymmenen numeron välein = 1 piste). Jos potilas ei ole heräteltävissä eikä ICE-arviointia voida tehdä (ICANS-aste 4) = 0 pistettä.
[d]Deksametasonia tulee antaa annoksena 10 mg laskimoon 12 tunnin välein

Aste[a]	Suositeltu hoito	Epkoritamabiannoksen muuttaminen
[e]Riegler L ym. (2019) [f]Deksametasonia tulee antaa annoksena 10–20 mg laskimoon 12 tunnin välein [g]Deksametasonia tulee antaa annoksena 10–20 mg laskimoon 6 tunnin välein		

Taulukko 6 Suositellut annosmuutokset muiden haittavaikutusten varalta

Haittavaikutus[1]	Vakavuusaste[1]	Toimi
Infektiot (ks. kohta 4.4)	Asteet 1-4	• Keskeytä epkoritamabi potilailla, joilla on aktiivinen infektio kunnes infektio paranee • Aste 4: harkitse epkoritamabihoidon lopettamista pysyvästi
Neutropenia tai kuumeinen neutropenia (ks.kohta 4.8)	Absoluuttinen neutrofiiliarvo < 0,5 x 10^9/l	• Keskeytä epkoritamabi kunnes absoluuttinen neutrofiiliarvo on 0,5 x 10^9/l tai korkeampi
Trombosytopenia (ks. kohta 4.8)	Verihiutalemäärä < 50 x 10^9/l	• Keskeytä epkoritamabi kunnes verihiutalemäärä on 50 x 10^9/l tai korkeampi
Muut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8)	Aste 3 tai korkeampi	• Keskeytä epkoritamabi kunnes toksisuus laskee Asteelle 1 tai perustasolle
[1]Perustuu National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)-kriteereihin, Versio 5.0.		

<u>Annoksen jääminen väliin tai viivästyminen</u>

Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma
Uusi aloitussykli (samanlainen kuin sykli 1, tavanomainen CRS-estohoito mukaan lukien) tarvitaan:

- Jos aloitusannoksen (0,16 mg) ja väliannoksen (0,8 mg) välinen aika on yli 8 vuorokautta.
- Jos väliannoksen (0,8 mg) ja ensimmäisen täyden annoksen (48 mg) välinen aika on yli 14 vuorokautta.
- Jos täysien annosten (48 mg) välinen aika on yli 6 viikkoa.

Uuden aloitussyklin jälkeen potilaan hoitoa jatketaan seuraavan suunnitellun hoitosyklin (sen syklin jälkeinen sykli, jolloin annoksen antaminen viivästyi) päivästä 1.

Follikulaarinen lymfooma
Uusi aloitussykli (samanlainen kuin sykli 1, tavanomainen CRS-estohoito mukaan lukien) tarvitaan:

- Jos aloitusannoksen (0,16 mg) ja väliannoksen (0,8 mg) välinen aika on yli 8 vuorokautta.
- Jos väliannoksen (0,8 mg) ja toisen väliannoksen (3 mg) välinen aika on yli 8 vuorokautta.
- Jos toisen väliannoksen (3 mg) ja ensimmäisen täyden annoksen (48 mg) välinen aika on yli 14 vuorokautta.
- Jos täysien annosten (48 mg) välinen aika on yli 6 viikkoa.

Uuden aloitussyklin jälkeen potilaan hoitoa jatketaan seuraavan suunnitellun hoitosyklin (sen syklin jälkeinen sykli, jolloin annoksen antaminen viivästyi) päivästä 1.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena. Epkoritamabia ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaistautia sairastavilla potilailla. Annossuosituksia ei voida antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaistautia sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena. Epkoritamabia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (määritellään kokonaisbilirubiiniarvoksi > 3 x ULN ja miksi tahansa ASAT-arvoksi) sairastavilla potilailla, ja tietoja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (määritellään kokonaisbilirubiiniarvoksi > 1,5–3 x ULN ja miksi tahansa ASAT-arvoksi) sairastavista potilaista on vain vähän. Annossuosituksia ei voida antaa keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen ≥ 65-vuotiaille potilaille (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Tepkinly-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tepkinly annetaan ihon alle. Sen saa antaa ainoastaan ihonalaisena injektiona mieluiten alavatsan tai reiden alueelle. Pistoskohdan vaihtamista vasemmalta puolelta oikealle tai päinvastoin suositellaan etenkin, kun lääkettä annetaan viikoittain (eli syklien 1–3 aikana).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Sytokiinioireyhtymä (CRS)

Epkoritamabia saaneilla potilailla on esiintynyt CRS:ää, joka voi olla henkeä uhkaava tai johtaa kuolemaan. Yleisimpiä CRS:n merkkejä ja oireita ovat kuume, hypotensio ja hypoksia. Muita CRS:n merkkejä ja oireita, joita on todettu useammalla kuin kahdella potilaalla, ovat vilunväristykset, takykardia, päänsärky ja hengenahdistus.

Useimmat CRS-tapahtumat kehittyivät syklin 1 aikana ja liittyivät ensimmäiseen täyteen epkoritamabiannokseen. Kortikosteroideja tulee antaa estohoitona CRS:n riskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.2).

Potilaita on seurattava CRS:n merkkien ja oireiden varalta epkoritamabin annon jälkeen. CRS:n ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaantuessa on aloitettava tukihoito tosilitsumabilla ja/tai kortikosteroideilla tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2, taulukko 4). Potilaille on kerrottava CRS:ään liittyvistä merkeistä ja oireista, ja heitä on kehotettava ottamaan yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen ja hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos näitä merkkejä tai oireita ilmenee milloin tahansa. CRS:n hoito voi edellyttää joko epkoritamabihoidon antamisen viivyttämistä tai lopettamista CRS:n vaikeusasteen mukaan (ks. kohta 4.2).

DLBCL:ää sairastavien potilaiden on pysyttävä sairaalassa 24 tunnin ajan syklin 1 päivän 15 48 mg:n annoksen antamisen jälkeen CRS:n merkkien ja oireiden seurannassa.

Immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (ICANS)

Epkoritamabia saaneilla potilailla on esiintynyt ICANS-oireyhtymää, mukaan lukien yksi kuolemaan johtanut tapaus. ICANS voi ilmetä afasiana, tajunnan tason muutoksina, kognitiivisten kykyjen heikentymisenä, motorisena heikkoutena, kouristuskohtauksina ja aivoturvotuksena.

Suurin osa ICANS-tapauksista todettiin epkoritamabihoitosyklin 1 aikana, mutta jotkin tapaukset kehittyivät viiveellä.

Potilaita on seurattava ICANS-oireyhtymän merkkien ja oireiden varalta epkoritamabin annon jälkeen. ICANS-oireyhtymän ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaantuessa on aloitettava hoito kortikosteroideilla ja kouristuskohtauksia estävillä, ei-sedatoivilla lääkkeillä tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2, taulukko 5). Potilaille on kerrottava ICANS-oireyhtymän merkeistä ja oireista ja siitä, että tapahtumat voivat kehittyä viiveellä. Potilaita on kehotettava ottamaan yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen ja hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos näitä merkkejä tai oireita ilmenee milloin tahansa. Epkoritamabihoidon antamista on viivytettävä tai hoito on lopetettava suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.2).

DLBCL:ää sairastavien potilaiden on pysyttävä sairaalassa 24 tunnin ajan syklin 1 päivän 15 48 mg:n annoksen antamisen jälkeen ICANS:n merkkien ja oireiden seurannassa.

Vakavat infektiot

Epkoritamabihoito voi suurentaa infektioiden riskiä. Kliinisissä tutkimuksissa epkoritamabihoitoa saaneilla potilailla on todettu vakavia tai kuolemaan johtaneita infektioita (ks. kohta 4.8).

Epkoritamabin antamista potilaille, joilla on kliinisesti merkittäviä aktiivisia systeemisiä infektioita, on vältettävä.
Potilaille on tarvittaessa annettava estohoitona mikrobilääkkeitä ennen epkoritamabihoidon aloittamista ja hoidon aikana (ks. kohta 4.2). Potilaita on seurattava infektioiden merkkien ja oireiden varalta ennen epkoritamabin antoa ja epkoritamabin annon jälkeen, ja hoitoa on annettava tarvittaessa. Kuumeisen neutropenian kehittyessä potilas on arvioitava infektion varalta ja tila on hoidettava antibiooteilla, nesteytyksellä ja muulla tukihoidolla paikallisten suositusten mukaan.

Tuumorilyysioireyhtymä (TLS)

TLS:ää on raportoitu epkoritamabia saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaille, joiden TLS-riski on suurentunut, suositellaan nesteytystä ja estohoitoa virtsahappopitoisuutta pienentävällä lääkkeellä. Potilaita on seurattava TLS:n merkkien tai oireiden varalta etenkin, jos potilaalla on suuri kasvaintaakka tai nopeasti kasvavia kasvaimia tai jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt. Potilaiden veriarvoja on seurattava, ja mahdolliset poikkeamat on hoidettava viipymättä.

Tumour flare -reaktio

Epkoritamabihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu tumour flare -reaktioita (ks. kohta 4.8). Ne voivat ilmetä paikallisena kipuna ja turvotuksena. Tumour flare -reaktioiden esiintyminen on linjassa

epkoritamabin vaikutusmekanismin kanssa, ja reaktiot johtuvat todennäköisesti T-solujen kulkeutumisesta kasvaimiin epkoritamabin annon jälkeen.

Tumour flare -reaktioille ei ole tunnistettu spesifisiä riskitekijöitä. Tilan heikentymisen ja morbiditeetin riski on kuitenkin tumour flare -reaktiosta johtuvan massavaikutuksen vuoksi suurentunut potilailla, joilla on suurimassainen kasvain lähellä hengitysteitä ja/tai vitaalielintä. Epkoritamabihoitoa saavia potilaita on seurattava ja arvioitava anatomiselta sijainniltaan kriittisten tumour flare -reaktioiden varalta.

CD20-negatiivinen tauti

CD20-negatiivista DLBCL:ää ja CD20-negatiivista FL:ää sairastavia epkoritamabihoitoa saavia potilaita koskevaa tietoa on saatavilla vain vähän. On mahdollista, että CD20-negatiivista DLBCL:ää ja CD20-negatiivista FL:ää sairastavat potilaat saattavat hyötyä hoidosta vähemmän kuin CD20-positiivista DLBCL:ää ja CD20-positiivista FL:ää sairastavat. CD20-negatiivista DLBCL:ää ja FL:ää sairastaville potilaille annettavan epkoritamabihoidon mahdolliset riskit ja hyödyt on punnittava.

Potilaskortti

Lääkärin on kerrottava potilaalle CRS:än ja ICANS-oireyhtymän riskeistä, sekä niiden merkeistä ja oireista. Potilaita on kehotettava hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos CRS:n ja/tai ICANS-oireyhtymän merkkejä ja oireita ilmenee. Potilaille on annettava potilaskortti ja heitä on kehotettava pitämään potilaskortti aina mukanaan. Tässä kortissa kuvataan CRS:n ja ICANS-oireyhtymän oireita, ja mikäli näitä ilmenee potilaalla, hänen on hakeuduttava välittömästi lääkärinhoitoon.

Rokotukset

Eläviä ja/tai eläviä heikennettyjä rokotteita ei saa antaa epkoritamabihoidon aikana. Eläviä rokotteita saaneilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

Tämä lääkevalmiste sisältää 21,9 mg sorbitolia per injektiopullo, joka vastaa 27,33 mg/ml.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,42 mg polysorbaatti 80:aa per injektiopullo, joka vastaa 0,4 mg/ml. Polysorbaatti 80 saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Epkoritamabin aiheuttama tiettyjen proinflammatoristen sytokiinipitoisuuksien ohimenevä nousu saattaa vähentää CYP450-entsyymien aktiivisuutta. Hoidon seurantaa on syytä harkita, jos epkoritamabihoito aloitetaan potilaille, joita hoidetaan kapean terapeuttisen indeksin CYP450-substraateilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava käyttämään tehokasta ehkäisyä epkoritamabihoidon aikana ja vähintään 4 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen epkoritamabihoidon aloittamista.

Raskaus

Vaikutusmekanisminsa perusteella epkoritamabi voi aiheuttaa sikiövaurioita, kuten B-solujen lymfosytopeniaa ja normaalien immuunivasteiden muutoksia, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille. Ei ole olemassa tietoja epkoritamabin käytöstä raskaana oleville naisille. Epkoritamabia ei ole tutkittu eläimille tehdyissä lisääntymistutkimuksissa. IgG1-vasta-aineet, kuten epkoritamabi, voivat läpäistä istukan ja altistaa sikiön. Raskaana oleville naisille on kerrottava sikiöön kohdistuvan riskin mahdollisuudesta.
Epkoritamabin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö epkoritamabi ihmisen rintamaitoon tai vaikuttaako se maidontuotantoon. Rintamaidossa tiedetään olevan IgG:tä, joten vastasyntynyt saattaa altistua epkoritamabille maidon kautta. Rintaruokinta on lopetettava epkoritamabihoidon ajaksi ja vähintään 4 kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Epkoritamabilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia (ks. kohta 5.3). Epkoritamabin vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Epkoritamabilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. ICANS-oireyhtymän mahdollisuuden vuoksi potilaita tulee kehottaa noudattamaan varovaisuutta ajaessaan autoa, pyöräillessään tai käyttäessään painavia tai mahdollisesti vaarallisia koneita (tai välttämään näitä toimia, jos heillä esiintyy oireita).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Epkoritamabin turvallisuutta arvioitiin satunnaistamattomassa, yhdellä hoitoryhmällä toteutetussa GCT3013-01-tutkimuksessa 382 potilaalla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton suurisoluinen B-solulymfooma (N = 167), follikulaarinen lymfooma (N = 129) tai follikulaarinen lymfooma (3-vaiheinen suurennusvaiheen annosaikataulu, N = 86) vähintään kahden systeemisen hoitolinjan jälkeen. Arviointiin sisältyivät kaikki potilaat, jotka otettiin tutkimuksessa 48 mg:n annosta saavaan ryhmään ja jotka saivat vähintään yhden annoksen epkoritamabia.

Epkoritamabialtistuksen mediaanikesto oli 4,9 kuukautta (vaihteluväli: < 1 – 30 kuukautta).

Yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 20 %) olivat CRS, pistoskohdan reaktiot, uupumus, virusinfektio, neutropenia, muskuloskeletaalinen kipu, kuume ja ripuli.

Vakavia haittavaikutuksia esiintyi 50 %:lla potilaista. Yleisin vakava haittavaikutus (≥ 10 %) oli sytokiinioireyhtymä (34 %). Neljätoista potilasta (3,7 %) sai kuolemaan johtaneen haittavaikutuksen (keuhkokuume yhdeksällä (2,4 %) potilaalla, virusinfektio neljällä (1,0 %) potilaalla ja ICANS yhdellä (0,3 %) potilaalla).

Hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia esiintyi 6,8 %:lla potilaista. Neljätoista (3,7 %) potilasta lopetti epkoritamabihoidon keuhkokuumeen takia, kahdeksan (2,1 %) potilasta virusinfektion takia, kaksi (0,5 %) potilasta uupumuksen takia, yksi (0,3 %) potilas CRS:n takia, yksi (0,3 %) potilas ICANS-oireyhtymän takia ja yksi (0,3 %) potilas ripulin takia.

Haittavaikutusten aiheuttamia annosten viivästymisiä esiintyi 42 %:lla potilaista. Annosten viivästymiseen johtaneita haittavaikutuksia (≥ 3 %) olivat virusinfektiot (17 %), CRS (11 %), neutropenia (5,2 %), keuhkokuume (4,7 %), ylähengitystieinfektio (4,2 %) ja kuume (3,7 %).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa todetut epkoritamabin haittavaikutukset (taulukko 7) on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja seuraavien yleisyyksien mukaisesti: hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ja hyvin harvinainen (< 1/10 000).
Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 7 Uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta LBCL:ää tai FL:ää sairastavilla, epkoritamabihoitoa saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset tutkimuksessa GCT3013-01

Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi tai haittavaikutus	Kaikki asteet	Aste 3–4
Infektiot		
Virusinfektio[a]	Hyvin yleinen	Yleinen
Keuhkokuume[b]	Hyvin yleinen	Yleinen
Ylähengitystieinfektio[c]	Hyvin yleinen	Yleinen
Sieni-infektio[d]	Yleinen	
Sepsis[e]	Yleinen	Yleinen
Selluliitti	Yleinen	Yleinen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		
Tumour flare -reaktio	Yleinen	
Veri ja imukudos		
Neutropenia[f]	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Anemia[g]	Hyvin yleinen	Yleinen
Trombosytopenia[h]	Hyvin yleinen	Yleinen
Lymfosytopenia[i]	Hyvin yleinen	Yleinen
Kuumeinen neutropenia	Yleinen	Yleinen
Immuunijärjestelmä		
Sytokiinioireyhtymä[j]	Hyvin yleinen	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Ruokahalun väheneminen	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Hypokalemia	Yleinen	Yleinen
Hypofosfatemia	Yleinen	Yleinen
Hypomagnesemia	Yleinen	Melko harvinainen
Tuumorilyysioireyhtymä[k]	Yleinen	Melko harvinainen
Hermosto		
Päänsärky	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä[j]	Yleinen	
Sydän		
Sydämen rytmihäiriöt[l]	Yleinen	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Pleuraeffuusio	Yleinen	Yleinen
Ruoansulatuselimistö		
Ripuli	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Vatsakipu[m]	Hyvin yleinen	Yleinen

Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi tai haittavaikutus	Kaikki asteet	Aste 3–4
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Oksentelu	Yleinen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos		
Ihottuma[n]	Hyvin yleinen	
Kutina	Yleinen	
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Muskuloskeletaalinen kipu[o]	Hyvin yleinen	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Pistoskohdan reaktiot[p]	Hyvin yleinen	
Uupumus[q]	Hyvin yleinen	Yleinen
Kuume[r]	Hyvin yleinen	Yleinen
Edeema[s]	Hyvin yleinen	Yleinen
Tutkimukset		
Alaniiniaminotransferaasiarvo suurentunut	Yleinen	Yleinen
Aspartaattiaminotransferaasiarvo suurentunut	Yleinen	Yleinen
Veren kreatiniiniarvo suurentunut	Yleinen	
Alhainen veren natriumarvo[t]	Yleinen	Melko harvinainen
Alkalinen fosfataasiarvo suurentunut	Yleinen	

Haittavaikutukset luokiteltiin NCI CTCAE -kriteerien version 5.0 mukaan

[a]Virusinfektioon sisältyvät COVID-19, sytomegaloviruksen aiheuttama korioretiniitti, sytomegaloviruksen aiheuttama koliitti, sytomegalovirusinfektio, sytomegalovirusinfektion reaktivaatio, virusperäinen maha-suolitulehdus, herpes simplex, herpes simplex -viruksen reaktivaatio, herpesvirusinfektio, vyöruusu, suun herpes, akuutin infektion jälkeinen COVID-19-oireyhtymä ja vesirokkovirusinfektio

[b]Keuhkokuumeeseen sisältyvät COVID-19-keuhkokuume ja keuhkokuume

[c]Ylähengitystieinfektioon sisältyvät laryngiitti, faryngiitti, RS-virusinfektio, riniitti, rinovirusinfektio ja ylähengitystieinfektio

[d]Sieni-infektioon sisältyvät kandidainfektio, esofageaalinen kandidiaasi, suun kandidiaasi ja suunielun kandidiaasi

[e]Sepsikseen sisältyvät bakteremia, sepsis ja septinen sokki

[f]Neutropeniaan sisältyvät neutropenia ja neutrofiiliarvon lasku

[g]Anemiaan sisältyvät anemia ja seerumin ferritiiniarvon lasku

[h]Trombosytopeniaan sisältyvät verihiutalearvon lasku ja trombosytopenia

[i]Lymfosytopeniaan sisältyvät lymfosyyttiarvon lasku ja lymfosytopenia

[j]Tapahtumien luokitus perustuu American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) -konsensuskriteereihin

[k]Kliinisen tuumorilyysioireyhtymän luokitus perustuu Cairo-Bishop-kriteereihin

[l]Sydämen rytmihäiriöön sisältyvät bradykardia, sinusbradykardia, sinustakykardia, supraventrikulaarinen takykardia ja takykardia

[m]Vatsakipuun sisältyvät vatsavaivat, vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu ja vatsan arkuus

[n]Ihottumaan sisältyvät ihottuma, erytematoottinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma, pustulaarinen ihottuma ja rakkulainen ihottuma

[o]Muskuloskeletaaliseen kipuun sisältyvät selkäkipu, luukipu, kylkikipu, muskuloskeletaalinen rintakipu, muskuloskeletaalinen kipu, myalgia, niskakipu, ei-sydänperäinen rintakipu, kipu, raajakipu ja selkärankakipu

[p]Pistoskohdan reaktioihin sisältyvät pistoskohdan mustelma, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan hypertrofia, pistoskohdan tulehdus, pistoskohdan massa, pistoskohdan kyhmy, pistoskohdan edeema,

pistoskohdan kipu, pistoskohdan kutina, pistoskohdan ihottuma, pistoskohdan reaktio, pistoskohdan turvotus ja pistoskohdan nokkosihottuma.
[q]Uupumukseen sisältyvät astenia, uupumus ja letargia
[r]Kuumeeseen sisältyvät ruumiinlämmön nousu ja kuume
[s]Edeemaan sisältyvät kasvojen edeema, yleistynyt edeema, edeema, perifeerinen edeema, perifeerinen turvotus, turvotus ja kasvojen turvotus
[t]Alhaiseen veren natriumarvoon sisältyvät alhainen veren natriumarvo ja hyponatremia

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sytokiinioireyhtymä

2-vaiheinen suurennusvaiheen annosaikataulu (suurisoluinen B-solulymfooma ja follikulaarinen lymfooma)
Tutkimuksessa GCT3013-01 minkä tahansa asteen CRS:ää esiintyi 58 %:lla (171/296) epkoritamabihoitoa 2-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisesti saaneista LBCL- ja FL-potilaista. Asteen 1 CRS:n ilmaantuvuus oli 35 % ja asteen 2 CRS:n ilmaantuvuus 21 %, ja asteen 3 CRS kehittyi 2,4 %:lle potilaista. CRS uusiutui 21 %:lla potilaista. Minkä tahansa asteista CRS:ää esiintyi 9,8 %:lla potilaista aloitusannoksen (syklin 1 päivä 1) jälkeen, 13 %:lla väliannoksen (syklin 1 päivä 8) jälkeen, 51 %:lla ensimmäisen täyden annoksen (syklin 1 päivä 15) jälkeen, 6,5 %:lla toisen täyden annoksen (syklin 1 päivä 22) jälkeen ja 3,7 %:lla kolmannen täyden annoksen (syklin 2 päivä 1) jälkeen tai myöhemmin. Mediaaniaika CRS:n alkamiseen viimeisimmän annetun epkoritamabiannoksen jälkeen oli 2 vuorokautta (vaihteluväli: 1–12 vuorokautta). Mediaaniaika CRS:n alkamiseen ensimmäisen täyden annoksen jälkeen oli 19,3 tuntia (vaihteluväli: < 0,1 – 7 vuorokautta). CRS korjaantui 99 %:lla potilaista, ja CRS-tapahtumien mediaanikesto oli 2 vuorokautta (vaihteluväli: 1–54 vuorokautta).

Yleisimpiä CRS:n merkkejä ja oireita niillä 171 potilaalla, joille kehittyi CRS, olivat kuume 99 %:lla, hypotensio 32 %:lla ja hypoksia 16 %:lla. Muita CRS:n merkkejä ja oireita, joita esiintyi ≥ 3 %:lla potilaista, olivat vilunväristykset (11 %), takykardia (mukaan lukien sinustakykardia (11 %)), päänsärky (8,2 %), pahoinvointi (4,7 %) ja oksentelu (4,1 %). Samanaikaista ohimenevää maksaentsyymiarvojen nousua (ALAT tai ASAT > 3 x ULN) esiintyi 4,1 %:lla CRS:n saaneista potilaista. Seuranta- ja hoito-ohjeet, ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

3-vaiheinen suurennusvaiheen annosaikataulu (follikulaarinen lymfooma)
Tutkimuksessa GCT3013-01 minkä tahansa asteen CRS:ää esiintyi 49 %:lla (42/86) FL-potilaista, jotka saivat epkoritamabihoitoa suositellun follikulaarista lymfoomaa koskevan 3-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisesti. Asteen 1 CRS:n ilmaantuvuus oli 40 % ja asteen 2 CRS:n ilmaantuvuus 9 %. Asteen ≥ 3 CRS-tapahtumia ei raportoitu. CRS uusiutui 23 %:lla potilaista. Suurin osa CRS-tapahtumista esiintyi syklin 1 aikana, jolloin niitä raportoitiin 48 %:lla potilaista. Syklin 1 aikana CRS:ää esiintyi 12 %:lla potilaista aloitusannoksen (syklin 1 päivä 1) jälkeen, 5,9 %:lla väliannoksen (syklin 1 päivä 8) jälkeen, 15 %:lla toisen väliannoksen (syklin 1 päivä 15) jälkeen ja 37 %:lla ensimmäisen täyden annoksen (syklin 1 päivä 22) jälkeen. Mediaaniaika CRS:n alkamiseen viimeisimmän annetun epkoritamabiannoksen jälkeen oli 59 tuntia (vaihteluväli: 1–8 vuorokautta). Mediaaniaika CRS:n alkamiseen ensimmäisen täyden annoksen jälkeen oli 61 tuntia (vaihteluväli: 1–8 vuorokautta). CRS korjaantui 100 %:lla potilaista, ja CRS-tapahtumien mediaanikesto oli 2 vuorokautta (vaihteluväli: 1–14 vuorokautta).

CRS:n aiheuttamia vaikeita haittavaikutuksia esiintyi 28 %:lla epkoritamabia saaneista potilaista. CRS:n aiheuttamia annosten viivästymisiä esiintyi 19 %:lla epkoritamabia saaneista potilaista.

Niillä 42 potilaalla, joilla CRS:ää esiintyi suositellulla annoksella, yleisimpiä (≥ 10 %) CRS:n merkkejä ja oireita olivat kuume (100 %) ja hypotensio (14 %). Kortikosteroidien käytön lisäksi CRS-tapahtumia hoidettiin 12 %:lla potilaista tosilitsumabilla.

Immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä

Tutkimuksessa GCT3013-01 ICANS-oireyhtymää esiintyi 4,7 %:lla (18/382) epkoritamabihoitoa saaneista potilaista; 3,1 %:lla esiintyi asteen 1 ja 1,3 %:lla asteen 2 oireyhtymä. Yksi potilas (0,3 %) sai asteen 5 (kuolemaan johtaneen) ICANS-tapahtuman. Mediaaniaika ensimmäisen ICANS-oireyhtymän alkamiseen epkoritamabihoidon aloittamisen (syklin 1 päivä 1) jälkeen oli 18 vuorokautta (vaihteluväli: 8–141 vuorokautta). ICANS korjaantui 94 %:lla (17/18) potilaista tukihoidolla. Mediaaniaika ICANS-oireyhtymän korjaantumiseen oli 2 vuorokautta (vaihteluväli: 1–9 vuorokautta). Niillä 18 potilaalla, jotka saivat ICANS-oireyhtymän, ICANS ilmeni ennen CRS:ää 11 %:lla potilaista, samanaikaisesti CRS:n kanssa 44 %:lla potilaista, CRS:n alkamisen jälkeen 17 %:lla potilaista ja ilman CRS:ää 28 %:lla potilaista.

Vakavat infektiot

Suurisoluinen B-solulymfooma
Tutkimuksessa GCT3013-01 minkä tahansa asteisia vakavia infektioita esiintyi 25 %:lla (41/167) epkoritamabihoitoa saaneista LBCL-potilaista. Yleisimpiä vakavia infektioita olivat COVID-19 (6,6 %), COVID-19-keuhkokuume (4,2 %), keuhkokuume (3,6 %), sepsis (2,4 %), ylähengitystieinfektio (1,8 %), bakteremia (1,2 %) ja septinen sokki (1,2 %). Mediaaniaika epkoritamabihoidon aloittamisesta (syklin 1 päivä 1) ensimmäisen vakavan infektion kehittymiseen oli 56 vuorokautta (vaihteluväli: 4–631 vuorokautta) ja infektioiden mediaanikesto oli 15 vuorokautta (vaihteluväli: 4–125 vuorokautta). Asteen 5 infektiotapahtumia esiintyi 7 (4,2 %) potilaalla.

Follikulaarinen lymfooma
Tutkimuksessa GCT3013-01 minkä tahansa asteisia vakavia infektioita esiintyi 32 %:lla (68/215) epkoritamabihoitoa saaneista FL-potilaista. Yleisimpiä vakavia infektioita olivat COVID-19 (8,8 %), COVID-19-keuhkokuume (5,6 %), keuhkokuume (3,7 %), virtsatieinfektio (1,9 %) ja *Pneumocystis jirovecii* -keuhkokuume (1,4 %). Mediaaniaika epkoritamabihoidon aloittamisesta (syklin 1 päivä 1) ensimmäisen vakavan infektion ilmaantumiseen oli 81 vuorokautta (vaihteluväli: 1–636 vuorokautta), ja infektioiden mediaanikesto oli 18 vuorokautta (vaihteluväli: 4–249 vuorokautta). Asteen 5 infektiotapahtumia esiintyi 8 potilaalla (3,7 %), joista 6 (2,8 %) johtui COVID-19:sta tai COVID-19-keuhkokuumeesta.

Neutropenia

Tutkimuksessa GCT3013-01 minkä tahansa asteen neutropeniaa esiintyi 28 %:lla (105/382) potilaista, ja 23 % oli asteen 3–4 tapahtumia. Mediaaniaika ensimmäisen neutropeniatapahtuman / neutrofiiliarvon laskun kehittymiseen oli 65 vuorokautta (vaihteluväli: 2–750 vuorokautta) ja tapahtumien mediaanikesto oli 15 vuorokautta (vaihteluväli: 2–415 vuorokautta). Niistä 105 potilaasta, joilla ilmeni neutropeniatapahtuma / neutrofiiliarvojen lasku, 61 % sai G-CSF-valmistetta tapahtumien hoitoon.

Tuumorilyysioireyhtymä

Tutkimuksessa GCT3013-01 TLS:ää esiintyi 1,0 %:lla (4/382) potilaista. Mediaaniaika ilmaantumiseen oli 18 vuorokautta (vaihteluväli: 8–33 vuorokautta) ja mediaanikesto oli 3 vuorokautta (vaihteluväli: 2–4 vuorokautta).

Tumour flare -reaktio
Tutkimuksessa GCT3013-01 tumour flare -reaktio esiintyi 1,6 %:lla (6/382) potilaista, joista kaikki oli asteen 2 tapahtumia. Mediaaniaika ensimmäiseen tumour flare -reaktioon oli 19,5 vuorokautta (vaihteluväli 9–34 vuorokautta) ja mediaanikesto oli 9 vuorokautta (vaihteluväli 1–50 vuorokautta).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava minkä tahansa haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta, ja asianmukaista tukihoitoa on annettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01FX27

Vaikutusmekanismi

Epkoritamabi on humanisoitu IgG1-bispesifinen vasta-aine, joka sitoutuu CD20:n spesifiseen solunulkoiseen epitooppiin B-solujen pinnalla ja CD3:een T-solujen pinnalla. Epkoritamabin aktiivisuus riippuu sen CD20:tä ilmentäviin syöpäsoluihin ja CD3:a ilmentäviin endogeenisiin T-soluihin kohdistuvasta samanaikaisesta vaikutuksesta, joka indusoi spesifisten T-solujen aktivoitumista ja CD20:tä ilmentävien solujen T-soluvälitteistä tuhoutumista.

Epkoritamabin Fc-alue on vaimennettu kohteesta riippumattomien immuunijärjestelmän efektorimekanismien estämiseksi. Näitä ovat esimerkiksi vasta-aineesta riippuvainen soluvälitteinen sytotoksisuus (ADCC), komplementista riippuvainen soluvälitteinen sytotoksisuus (CDC) ja vasta-aineesta riippuvainen solujen fagosytoosi (ADCP).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Epkoritamabi indusoi verenkierron B-solujen nopeaa ja pysyvää vähenemistä (määritellään CD19 B-soluarvoksi ≤ 10 solua/µl) henkilöillä, joilla on havaittavissa olevia B-soluja hoidon aloitusvaiheessa. DLBCL:ää sairastavista tutkittavista 21 %:lla (n = 33) ja FL:ää sairastavista tutkittavista 50 %:lla (n = 56) oli havaittavissa olevia B-soluja verenkierrossa hoidon aloitusvaiheessa. Verenkierron T-solujen ohimenevää vähenemistä todettiin välittömästi jokaisen annoksen jälkeen syklin 1 aikana, ja myöhempien syklien aikana todettiin myös T-solujen määrän lisääntymistä.

Tutkimuksessa GCT3013-01 epkoritamabin suositellun 2-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisen ihonalaisen annon jälkeen LBCL-potilailla esiintyi tiettyjen sytokiinien (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 ja IL-10) pitoisuuksien ohimenevää ja vähäistä nousua pääasiassa ensimmäisen täyden annoksen (48 mg) jälkeen, ja huippupitoisuudet mitattiin 1–4 vuorokautta annoksen antamisen jälkeen. Sytokiinien pitoisuudet palasivat lähtöarvoihin ennen seuraavan täyden annoksen antamista, mutta sytokiinien pitoisuuksien nousua todettiin kuitenkin myös syklin 1 jälkeen.
Tutkimuksessa GCT3013-01 epkoritamabin suositellun 3-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisen ihonalaisen annon jälkeen FL-potilaiden CRS:n riskiin yhdistettyjen IL-6-pitoisuuksien mediaani pysyi johdonmukaisesti pienenä kunkin syklistä 1 alkaen annetun annoksen jälkeen, etenkin ensimmäisen täyden annoksen jälkeen, verrattuna potilaisiin, jotka saivat epkoritamabia 2-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisesti.

Immunogeenisuus

Lääkevasta-aineita todettiin yleisesti. Hoidon aikana ilmenneiden lääkevasta-aineiden ilmaantuvuus 2-vaiheista suurennusvaiheen annosaikataulua (0,16/0,8/48 mg) käytettäessä DLBCL- ja FL-potilaiden yhdistetyssä populaatiossa oli 3,4 % (positiivisia 3,4 %, negatiivisia 93,9 % ja määrittämättömiä 2,7 %; arvioitavissa olleiden potilaiden N = 261) tutkimuksessa GCT3013-01 ja 3,3 % (positiivisia 3,3 %, negatiivisia 95 % ja määrittämättömiä 1,7 %; arvioitavissa olleiden potilaiden N = 60) tutkimuksessa GCT3013-04.
Hoidon aikana ilmenneiden lääkevasta-aineiden ilmaantuvuus 3-vaiheista suurennusvaiheen annosaikataulua (0,16/0,8/3/48 mg) käytettäessä FL-potilaiden optimointikohortissa oli 7 % (positiivisia 7 %, negatiivisia 91,5 % ja määrittämättömiä 1,4 %; arvioitavissa olleiden potilaiden N = 71) tutkimuksessa GCT3013-01. Määrittämättömiksi määriteltiin ne tutkittavat, joiden positiivisuus lääkevasta-aineille vahvistettiin lähtötilanteessa, mutta joilla ei ollut vahvistettua positiivista tulosta hoidon ajalta tai joilla oli vahvistettu positiivinen tulos hoidon ajalta, mutta titteri oli samansuuruinen tai pienempi kuin lähtötilanteessa.

Tutkimuksissa ei saatu näyttöä siitä, että lääkevasta-aineet vaikuttaisivat valmisteen farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen, mutta tietoa on toistaiseksi rajallisesti. Neutraloivia vasta-aineita ei arvioitu.

Kliininen teho ja turvallisuus

Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma
Tutkimus GCT3013-01 oli avoin, useilla kohorteilla ja yhdellä ryhmällä toteutettu monikeskustutkimus, jossa epkoritamabia arvioitiin monoterapiana uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta suurisoluista B-solulymfoomaa (LBCL) sairastavilla potilailla kahden tai useamman systeemisen hoitolinjan jälkeen. Tutkimuksessa oli mukana myös diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL) sairastavia potilaita. Tutkimukseen sisältyi annoksen suurentamisvaihe ja hoidon laajennusvaihe. Tutkimuksen laajennusvaiheessa oli mukana aggressiivisen non-Hodgkin-lymfooman (aNHL) kohortti, indolentin NHL:n (iNHL) kohortti ja manttelisolulymfooman (MCL) kohortti. Keskeinen aNHL-kohortti koostui LBCL-potilaista (N = 157), mukaan lukien potilaat, joilla oli DLBCL (N = 139, joista 12 potilaalla oli MYC-, BCL2- ja/tai BCL6-geenien uudelleenjärjestymiä eli DH/TH), korkea-asteinen B-solulymfooma (HGBCL) (N = 9), asteen 3B follikulaarinen lymfooma (FL) (N = 5) ja potilaat, joilla oli primaarinen mediastinaalinen B-solulymfooma (PMBCL) (N = 4). DLBCL kohortissa 29 %:lla potilaista (40/139) oli indolentista lymfoomasta muuntunut DLBCL. Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli oltava dokumentoitu CD20-positiivinen kypsien B-solujen syöpä WHO:n 2016 tai WHO:n 2008 luokituksen mukaan edustavan patologisen lausunnon perusteella, joiden kohdalla aiempi autologinen hematopoieettinen kantasolusiirto (HSCT) oli epäonnistunut tai jotka eivät voineet saada autologista HSCT-hoitoa, potilaita, joiden lymfosyyttiarvo oli $< 5\times10^9$/l, ja potilaita, jotka olivat saaneet vähintään yhtä monoklonaalista CD20-vasta-ainetta sisältävää hoitoa.
Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden lymfooma oli levinnyt keskushermostoon, potilaat, joille oli tehty aiemmin allogeeninen HSCT tai kiinteän elimen siirto, ja potilaat, joilla oli jokin krooninen infektiosairaus, tiedossa oleva T-soluvälitteisen immuniteetin heikkous, kreatiniinipuhdistuma alle 45 ml/min, alaniiniaminotransferaasi > 3 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi, sydämen ejektiofraktio alle 45 % tai tiedossa oleva kliinisesti merkittävä sydän- ja verisuonitauti. Tehoa arvioitiin 139 potilaalla, joilla oli DLBCL ja jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen epkoritamabia ihon alle 4 viikon eli 28 vuorokauden sykleinä. Epkoritamabia annettiin monoterapiana suositellun 2-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisesti seuraavasti:

- Sykli 1: epkoritamabia 0,16 mg päivänä 1, 0,8 mg päivänä 8, 48 mg päivänä 15 ja päivänä 22
- Syklit 2–3: epkoritamabia 48 mg päivinä 1, 8, 15 ja 22
- Syklit 4–9: epkoritamabia 48 mg päivinä 1 ja 15
- Syklistä 10 alkaen: epkoritamabia 48 mg päivänä 1

Epkoritamabin antoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai potilaalla ilmeni toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet esitetään taulukossa 8.

Taulukko 8 DLBCL-potilaiden demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet tutkimuksessa GCT3013-01

Ominaisuudet	**(N = 139)**
Ikä	
Mediaani, vuotta (min., maks.)	66 (22, 83)
< 65 vuotta, n (%)	66 (47)
65 – < 75 vuotta, n (%)	44 (32)
≥ 75 vuotta, n (%)	29 (21)
Miehiä, n (%)	85 (61)
Rotu, n (%)	
Valkoihoinen	84 (60)
Aasialainen	27 (19)
Muu	5 (4)
Ei ilmoitettu	23 (17)
ECOG-toimintakykyluokka; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Taudin levinneisyysaste[c] diagnoosihetkellä, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Aikaisempien lymfooman hoitolinjojen lukumäärä	
Mediaani (min., maks.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
DLBCL-tautihistoria, n (%)	
De novo -DLBCL	97 (70)
Indolentista lymfoomasta muuntunut DLBCL	40 (29)
Keskuslaboratoriossa tehty FISH-analyysi[d], N = 88	
Double-hit/triple-hit -lymfooma, n (%)	12 (14)
Aiempi autologinen HSCT	26 (19)
Aiempi hoito, n (%)	
Aiempi CAR-T	53 (38)
Primaarihoitoon reagoimaton[a]	82 (59)
Reagoimaton ≥ 2 aiempaan peräkkäiseen lymfooman hoitolinjaan[b]	104 (75)
Reagoimaton viimeiseen systeemiseen antineoplastiseen hoitolinjaan[b]	114 (82)
Reagoimaton aiempaan CD20-vasta-ainehoitoon	117 (84)
Reagoimaton CAR-T-hoitoon	39 (28)

[a]Potilaan taudin katsotaan olevan primaarihoitoon reagoimaton/vastaamaton, jos hän ei saa vastetta ensilinjan lymfoomahoitoon.
[b]Potilaan taudin katsotaan olevan hoitoon reagoimaton, jos hänen tautinsa etenee joko hoidon aikana tai < 6 kuukauden sisällä hoidon päättymisestä. Potilaan taudin katsotaan uusiutuneen, jos tauti uusii ≥ 6 kuukauden sisällä hoidon päättymisestä.
[c]Ann Arbor -levinneisyysluokituksen mukaan.
[d]Keskuslaboratoriossa tehdyssä post hoc FISH -analyysissa käytettiin saatavilla olevia diagnostisia lähtötilanteen kasvainkudosleikkeitä 88 DLBCL-potilaalta.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli Luganon kriteerien (2014) mukaan määritetty ja riippumattoman arviointilautakunnan (IRC) arvioima kokonaisvasteprosentti (ORR). Seuranta-ajan mediaani oli 15,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,3–23,5 kuukautta). Altistuksen mediaanikesto oli 4,1 kuukautta (vaihteluväli: 0–23 kuukautta).

Taulukko 9 Tutkimuksen GCT3013-01 tehotulokset DLBCL-potilailla[a]

Päätetapahtuma IRC:n arviointi	**Epkoritamabi (N = 139)**
ORR[b], n (%)	86 (62)
(95 %:n lv)	(53,3; 70)
CR[b], n (%)	54 (39)
(95 %:n lv)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95 %:n lv)	(16,3; 30,9)
DOR[b]	
Mediaani (95 %:n lv), kuukautta	15,5 (9,7; NR)
DOCR[b]	
Mediaani (95 %:n lv), kuukautta	NR (12,0; NR)
TTR, mediaani (vaihteluväli), kuukautta	1,4 (1; 8,4)

lv = luottamusväli; CR = täydellinen vaste; DOR = vasteen kesto; DOCR = täydellisen vasteen kesto; IRC = riippumaton arviointilautakunta; ORR = kokonaisvasteprosentti; PR = osittainen vaste; TTR = vasteen saavuttamiseen kulunut aika
[a]Luganon kriteerien (2014) mukaan määritetty ja riippumattoman arviointilautakunnan (IRC) arvioima
[b]Mukaan lukien potilaat, joilla oli aluksi Luganon kriteerien mukainen etenevä tauti (PD) tai LYRIC-kriteerien mukainen määrittämätön vaste (IR) ja jotka saavuttivat myöhemmin osittaisen/täydellisen vasteen.

Täydelliseen vasteeseen kuluneen ajan mediaani oli 2,6 kuukautta (vaihteluväli: 1,2–10,2 kuukautta).

Follikulaarinen lymfooma

Tutkimus GCT3013-01 oli avoin, useilla kohorteilla ja yhdellä ryhmällä toteutettu monikeskustutkimus, jossa epkoritamabia arvioitiin monoterapiana annettuna uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta follikulaarista lymfoomaa (FL) sairastavilla potilailla kahden tai useamman systeemisen hoitolinjan jälkeen. Tutkimukseen sisältyi annoksen suurennusvaihe, hoidon laajennusvaihe ja 3-vaiheinen annoksen optimoimiseksi tehtävä suurennusvaihe. Tutkimuksen laajennusvaiheessa oli mukana aggressiivisen non-Hodgkin-lymfooman (aNHL) kohortti, indolentin NHL:n (iNHL) kohortti ja manttelisolulymfooman (MCL) kohortti. Keskeiseen iNHL-kohorttiin sisältyi FL-potilaita. Tutkimukseen osallistuvilla potilailla oli oltava dokumentoitu CD20-positiivinen kypsien B-solujen syöpä WHO:n vuoden 2016 tai 2008 luokituksen mukaan edustavan patologisen lausunnon perusteella sekä alkuperäisen diagnoosin yhteydessä histologisesti vahvistettu FL 1–3A, johon ei liittynyt kliinistä tai patologista näyttöä muuntumisesta. Kaikilla potilailla oli uusiutunut tai viimeisimpään aiempaan hoitolinjaan reagoimaton tauti, johon oli annettu vähintään 2 hoitolinjaa systeemistä antineoplastista hoitoa, mukaan lukien vähintään yhtä monoklonaalista CD20-vasta-ainetta sisältävää hoitoa sekä hoitoa alkyloivalla lääkeaineella tai lenalidomidilla. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden lymfooma oli levinnyt keskushermostoon, potilaat, joille oli tehty aiemmin allogeeninen HSCT tai kiinteän elimen siirto, potilaat, joilla oli jokin aktiivinen infektiosairaus, ja potilaat, joilla oli tiedossa oleva T-soluvälitteisen immuniteetin vajaus, kreatiniinipuhdistuma alle 45 ml/min, alaniiniaminotransferaasi yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi tai sydämen ejektiofraktio alle 45 %. Tehoa arvioitiin 128 potilaalla, jotka olivat saaneet epkoritamabia ihon alle 4 viikon eli 28 vuorokauden sykleinä. Epkoritamabia annettiin monoterapiana 2-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisesti seuraavasti:

- Sykli 1: epkoritamabia 0,16 mg päivänä 1, 0,8 mg päivänä 8, 48 mg päivänä 15 ja päivänä 22
- Syklit 2–3: epkoritamabia 48 mg päivinä 1, 8, 15 ja 22
- Syklit 4–9: epkoritamabia 48 mg päivinä 1 ja 15
- Syklistä 10 alkaen: epkoritamabia 48 mg päivänä 1.

Epkoritamabin antoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai potilaalla ilmeni toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä.

Aloitettujen syklien mediaanilukumäärä oli 8, ja 60 % potilaista sai 6 sykliä hoitoa.

Demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10 FL-potilaiden demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet tutkimuksessa GCT3013-01

Ominaisuudet	**(N = 128)**
Ikä	
Mediaani, vuotta (min.; maks.)	65 (39; 84)
< 65 vuotta, n (%)	61 (48)
65 – < 75 vuotta, n (%)	50 (39)
≥ 75 vuotta, n (%)	17 (13)
Miehiä, (%)	79 (62)
Rotu, n (%)	
Valkoihoinen	77 (60)
Aasialainen	7 (6)
Muu	2 (1,6)
Ei ilmoitettu	42 (33)
ECOG-toimintakykyluokka; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Aikaisempien hoitolinjojen lukumäärä, n (%)	
Mediaani (min.; maks.)	3 (2; 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Ann Arbor -levinneisyysluokitus; (%)	
Levinneisyysaste III/IV	109 (85)
FLIPI-pisteet lähtötilanteessa, n (%)	
2	31(24)
3–5	78 (61)
Suuri kasvainmassa, n (%)	33 (26)
Aikaisempi hoito; n (%)	
Autologinen kantasolusiirto	24 (19)
CAR-T-soluhoito	6 (5)
Rituksimabi-lenalidomidihoito	27 (21)
PI3K-salpaaja	29 (23)
Taudin eteneminen 24 kuukauden kuluessa ensimmäisestä systeemisestä hoidosta	67 (52)
Reagoimaton:	
≥ 2 aiempaan peräkkäiseen lymfooman hoitolinjaan	70 (55)
Viimeiseen systeemiseen antineoplastiseen hoitolinjaan	88 (69)
Aiempaan monoklonaaliseen CD20-vasta-ainehoitoon	101 (79)

Ominaisuudet	(N = 128)
Sekä monoklonaaliseen CD20-vasta-ainehoitoon että hoitoon alkyloivalla lääkeaineella.	90 (70)

Tehon arviointiperusteena oli Luganon kriteerien (2014) mukaan määritetty ja riippumattoman arviointilautakunnan (IRC) arvioima kokonaisvasteprosentti (ORR). Vasteen keston (DOR) seuranta-ajan mediaani oli 16,2 kuukautta. Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista on esitetty taulukossa 11.

Taulukko 11 Tutkimuksen GCT3013-01 tehotulokset FL-potilailla

Päätetapahtuma[a] IRC:n arviointi	Epkoritamabi (N = 128)
ORR[b], n (%)	106 (83)
(95 %:n lv)	(75,1; 88,9)
CR[b], n (%)	81 (63)
(95 %:n lv)	(54,3; 71,6)
PR[b], n (%)	25 (20)
(95 %:n lv)	(13,1; 27,5)
DOR[b]	
Mediaani (95 %:n lv), kuukautta	21,4 (13,7; NR)
DOCR[b]	
Mediaani (95 %:n lv), kuukautta	NR (21,4; NR)
12 kuukauden arvio, % (95 %:n lv)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, mediaani (vaihteluväli), kuukautta	1,4 (1; 3)

lv = luottamusväli; CR = täydellinen vaste; PR = osittainen vaste; DOR = vasteen kesto; DOCR = täydellisen vasteen kesto; IRC = riippumaton arviointilautakunta; ORR = kokonaisvasteprosentti; PFS = elossaoloaika ilman taudin etenemistä; TTR = vasteen savuttamiseen kulunut aika
[a] Luganon kriteerien (2014) mukaan määritetty ja riippumattoman arviointilautakunnan (IRC) arvioima
[b] Mukaan lukien potilaat, joilla oli aluksi Luganon kriteerien mukainen etenevä tauti (PD) tai LYRIC-kriteerien mukainen määrittämätön vaste (IR) ja jotka saavuttivat myöhemmin osittaisen/täydellisen vasteen

Täydellisen vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani oli 1,5 kuukautta (vaihteluväli: 1,2–11,1 kuukautta).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset epkoritamabin käytöstä pediatrisen tutkimussuunnitelman päätöksen mukaan myönnetyn käyttöaiheen, kypsien B-solujen syöpien, hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Ihon alle annetun epkoritamabin populaatiofarmakokinetiikkaa kuvasi kaksitilamalli, johon sisältyi ensimmäisen vaiheen ihonalainen imeytyminen ja kohdevälitteinen lääkeaineen eliminaatio. Epkoritamabin farmakokineettisen vaihtelun todettiin olevan kohtalaista tai suurta, ja sille oli

luonteenomaista yksilöiden välinen vaihtelu (IIV), jossa epkoritamabin farmakokineettisten parametrien variaatiokerroin (CV) oli 25,7–137,5 %.

Tutkimuksen GCT3013-01 LBCL-potilailla epkoritamabin suositellun 2-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisen 48 mg:n ihonalaisen annoksen jälkeisten, populaatiofarmakokineettisen, mallinnuksen perusteella arvioitujen yksilöllisten altistusten perusteella epkoritamabin geometrinen C_{max}-keskiarvo (% CV) on 10,8 mikrog/ml (41,7 %) ja AUC0-7d on 68,9 vrk*mikrog/ml (45,1 %) viikoittaisen antoaikataulun lopussa. C_{trough} viikolla 12 on 8,4 (53,3 %) mikrog/ml. Epkoritamabin geometrinen C_{max}-keskiarvo (% CV) on 7,52 mikrog/ml (41,1 %) ja AUC0-14d on 82,6 vrk*mikrog/ml (49,3 %) antoaikataulun lopussa, kun lääkettä annetaan kahden viikon välein. Kun lääkettä annetaan kahden viikon välein, C_{trough} on 4,1 (73,9 %) mikrog/ml. Epkoritamabin geometrinen C_{max}-keskiarvo (% CV) on 4,76 mikrog/ml (51,6 %) ja AUC0-28d on 74,3 vrk*mikrog/ml (69,5 %) vakaassa tilassa, kun lääkettä annetaan neljän viikon välein. Kun lääkettä annetaan neljän viikon välein, C_{trough} on 1,2 (130 %) mikrog/ml.

Epkoritamabialtistuksen parametrit FL-potilailla olivat yhdenmukaisia LBCL-potilailla havaittujen altistusparametrien kanssa. Epkoritamabialtistus oli samankaltainen FL-potilailla, joille käytettiin 3-vaiheista suurennusvaiheen annosaikataulua, ja FL-potilailla, joille käytettiin 2-vaiheista suurennusvaiheen annosaikataulua, lukuun ottamatta odotetusti ja ohimenevästi pienempää pienintä epkoritamabipitoisuutta syklin 1 päivänä 15 niillä potilailla, jotka saivat toisen väliannoksen 3-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisesti, verrattuna potilaisiin, jotka saivat ensimmäisen täyden annoksen (48 mg) 2-vaiheisen suurennusvaiheen annosaikataulun mukaisesti.

Imeytyminen

Huippupitoisuudet saavutettiin noin 3–4 vuorokaudessa (T_{max}) LBCL-potilailla, jotka saivat täyttä 48 mg:n annosta.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella sentraalisen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (% CV) on 8,27 l (27,5 %) ja näennäinen vakaan tilan jakautumistilavuus on 25,6 l (81,8 %).

Biotransformaatio

Epkoritamabin metaboliareittiä ei ole nimenomaisesti tutkittu. Muiden terapeuttisten proteiinien tavoin epkoritamabin odotetaan hajoavan pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi katabolisten reittien kautta.

Eliminaatio

Epkoritamabin puhdistuman odotetaan olevan saturoituvaa ja kohdevälitteistä. Puhdistuman geometrinen keskiarvo (% CV) (l/vrk) on 0,441 (27,8 %). Epkoritamabin puoliintumisaika riippuu pitoisuudesta. Populaatiofarmakokineettisestä mallista saatu täyden epkoritamabiannoksen (48 mg) puoliintumisajan geometrinen keskiarvo oli 22–25 vuorokautta lääkkeen antotiheydestä riippuen.

Erityisryhmät

Ikään (20–89 vuotta), sukupuoleen, rotuun / etniseen alkuperään (valkoihoinen, aasialainen ja muu), lievään tai keskivaikeaan munuaisten vajaatoimintaan viittaavaan kreatiniinipuhdistumaan (CLcr ≥ 30 ml/min – CLcr < 90 ml/min) ja lievään maksan vajaatoimintaan (kokonaisbilirubiini ≤ ULN ja ASAT > ULN tai kokonaisbilirubiini 1–1,5 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) perustuvia, kliinisesti merkittäviä vaikutuksia epkoritamabin farmakokinetiikkaan ei todettu (syklin 1 AUC noin 36 %), kun potilaiden painoerot otettiin huomioon. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa tai loppuvaiheen munuaistautia (CLcr < 30 ml/min) tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini > 3 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) sairastavilla potilailla. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista

potilaista (kokonaisbilirubiini > 1,5–3 x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo, N = 1) on vain hyvin vähän tietoa. Siksi epkoritamabin farmakokinetiikkaa näissä ryhmissä ei tunneta.

Muiden terapeuttisten proteiinien tavoin potilaan painolla (39–172 kg) on tilastollisesti merkitsevä vaikutus epkoritamabin farmakokinetiikkaan. Altistus-vasteanalyysin ja kliinisten tietojen perusteella altistuksiin kohdistuva vaikutus ei ole kliinisesti merkittävä, kun otetaan huomioon pienipainoisilla (esim. 46 kg) tai suuripainoisilla (esim. 105 kg) potilailla ja eri painoluokissa (< 65 kg, 65–< 85, ≥ 85) todetut altistukset.

Pediatriset potilaat

Epkoritamabin farmakokinetiikkaa pediatrisilla potilailla ei ole varmistettu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologia ja/tai toksikologia eläimillä

Epkoritamabia ei ole tutkittu eläimille tehdyissä lisääntymis- tai kehitystoksisuustutkimuksissa. Jaavanmakakeilla todetut vaikutukset olivat yleisesti ottaen yhdenmukaisia epkoritamabin farmakologisen vaikutusmekanismin kanssa. Näitä löydöksiä olivat esimerkiksi annokseen liittyvät kliiniset haitat (mukaan lukien oksentelu, aktiivisuuden väheneminen ja kuolleisuus suuria annoksia käytettäessä) ja sytokiinien vapautuminen, korjaantuvat hematologiset muutokset, korjaantuva ääreisveren B-solukato ja korjaantuva imusolujen määrän pieneneminen sekundaarisissa imukudoksissa.

Mutageenisuus

Epkoritamabilla ei ole tehty mutageenisuustutkimuksia.

Karsinogeenisuus

Epkoritamabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Epkoritamabia ei ole tutkittu eläimille tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa, mutta yleistä toksisuutta selvittäneissä, 5 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa epkoritamabi ei aiheuttanut toksikologisia muutoksia jaavanmakakiurosten tai -naaraiden lisääntymiselimissä laskimoon annetuilla annoksilla, jotka olivat enintään 1 mg/kg/viikko. AUC-altistukset (aikakeskiarvo 7 vuorokauden ajalta) jaavanmakakeille annetulla suurella annoksella olivat samaa luokkaa kuin potilailla (AUC0-7d), jotka saivat suositeltua annosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaattitrihydraatti
Etikkahappo
Sorbitoli (E420)
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden ja/tai laimentimien kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta

Valmisteltu epkoritamabi

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajalta 2–8 °C:n lämpötilassa, mukaan lukien enintään 12 tunnin ajalta huoneenlämmössä (20–25 °C).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saa olla yli 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistelua ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

Päivänvalolle altistuminen on minimoitava. Anna epkoritamabiliuoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen potilaalle antoa. Hävitä käyttämätön epkoritamabiliuos sallitun säilytysajan päättymisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).
Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on läpäisykohdasta fluoropolymeerillä päällystetty bromobutyylikumitulppa ja alumiinisinetti sekä muovinen oranssi irti napsautettava korkki. Injektiopullo sisältää 48 mg 0,8 ml:ssa injektionestettä, liuosta varten.

Yksi kotelo sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmisteltava epkoritamabi ja annettava se injektiona ihon alle. Jokainen epkoritamabi-injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Jokainen injektiopullo on ylitäytetty, jotta siitä voidaan ottaa riittävä määrä lääkettä.

Epkoritamabia annetaan 28 vuorokauden sykleinä kohdassa 4.2 olevan antoaikataulun mukaisesti.

Epkoritamabi on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Injektionesteen tulee olla väritön tai kellertävä liuos. Älä käytä liuosta, jos siinä on värimuutoksia tai hiukkasia tai se on sameaa.

Ohjeet 48 mg:n täyden annoksen valmisteluun - **laimentaminen ei ole tarpeen**
Tepkinly 48 mg injektiopullo sisältää käyttövalmista liuosta, jota ei tarvitse laimentaa ennen antoa.
Epkoritamabin valmistelussa on käytettävä aseptista tekniikkaa. Liuoksen suodattaminen ei ole tarpeen.

1)	Valmistele epkoritamabia sisältävä injektiopullo a) Ota jääkaapista yksi 48 mg:n epkoritamabi-injektiopullo, jossa on **oranssi** korkki. b) Anna injektiopullon lämmetä huoneenlämpöiseksi enintään 1 tunnin ajan. c) Pyörittele epkoritamabia sisältävää injektiopulloa varovasti. Injektiopulloa **EI SAA** vorteksoida tai ravistaa voimakkaasti.
2)	Vedä annos ruiskuun Vedä **0,8 ml epkoritamabia** ruiskuun.
3)	Nimikoi ruisku Merkitse ruiskuun valmisteen nimi, annoksen vahvuus (48 mg), päivämäärä ja kellonaika. Valmistellun epkoritamabin säilytys, ks. kohta 6.3.
4)	Hävitä injektiopullo ja käyttämättä jäänyt epkoritamabi paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/23/1759/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. syyskuuta 2023
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. heinäkuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
https://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Epkoritamabihoitoa saaville potilaille suunnattu potilaskortti on lisätoimenpide CRS:n ja ICANS-oireyhtymän tärkeiden tunnistettujen riskien minimoimiseksi.

Ennen kuin epkoritamabi tuodaan kussakin jäsenvaltiossa markkinoille, myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa potilaskortin sisällöstä ja muodosta, käytettävät tiedotusvälineet ja jakelukanavat mukaan lukien, sekä muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa epkoritamabi on markkinoilla, epkoritamabia mahdollisesti määrääville terveydenhuollon ammattilaisille ja epkoritamabihoitoa saaville potilaille annetaan tai heidän saatavillaan on potilaskortti, jossa kerrotaan CRS:n ja ICANS-oireyhtymän riskeistä.

Potilaskortti sisältää seuraavat keskeiset viestit:

- Tietoa CRS:n ja ICANS-oireyhtymän merkeistä/oireista
- Kehotus potilaille ottaa viipymättä yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen / päivystykseen, jos heillä ilmenee mitä tahansa CRS:n tai ICANS-oireyhtymän merkkejä tai oireita
- Potilaan epkoritamabihoitoa koskeva varoitusviesti potilasta milloin tahansa ja myös päivystyksellisesti hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille
- Epkoritamabin määränneen lääkärin yhteystiedot

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
PAES: Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa päivitetty kliininen tutkimusraportti GCT3013-01-tutkimuksen annoksen suurentamisvaiheesta.	22. joulukuuta 2023

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Tutkimuksen GCT3013-05 ensisijainen (mukaan lukien lopullinen kokonaiselossaoloajan analyysi) ja lopullinen kliininen tutkimusraportti tulee toimittaa epkoritamabin turvallisuuden ja tehon vahvistamiseksi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman DLBCL:n hoidossa vähintään kahden systeemisen hoitolinjan jälkeen.	
- Ensisijainen kliininen tutkimusraportti (mukaan lukien lopullinen kokonaiselossaoloajan analyysi) – määräaika 2. vuosineljännes/2026	2. vuosineljännes/2026
- Lopullinen kliininen tutkimusraportti – määräaika 1. vuosineljännes/2029	1. vuosineljännes/2029

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tutkimuksen GCT3013-01 keskeisestä aNHL-kohortista lopullinen kliininen tutkimusraportti epkoritamabin turvallisuuden ja tehon vahvistamiseksi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattomaan DLBCL:n hoidossa vähintään kahden systeemisen hoitolinjan jälkeen.	3. vuosineljännes /2026
Epkoritamabin turvallisuuden ja tehon vahvistamiseksi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattomaan FL:n hoidossa vähintään kahden systeemisen hoitolinjan jälkeen tutkimuksen GCT3013-01 keskeisen iNHL laajennuskohortin ja tutkimuksen GCT3013-01 FL optimointikohortin on toimitettava: - Keskeisen iNHL laajennuskohortin lopullinen kliininen tutkimusraportti – määräaika 2. vuosineljännes/2028 - FL optimointikohortin lopullinen kliininen tutkimusraportti – määräaika 3. vuosineljännes/2029	2. vuosineljännes /2028 3. vuosineljännes /2029
Epkoritamabin hyödyn vahvistamiseksi uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman FL:n hoidossa myyntiluvan haltija toteuttaa faasin 3 tutkimuksen (tutkimus M20-638), jossa arvioidaan epkoritamabin ja R2-hoidon yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa verrattuna pelkkään R2-hoitoon uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta FL:ää sairastavilla tutkittavilla vähintään yhden aikaisemman monoklonaalista CD20-vasta-ainetta sisältävän kemoimmunoterapian jälkeen. Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tutkimuksen lopullinen kliininen tutkimusraportti. Lopullinen kliininen tutkimusraportti – määräaika 4. vuosineljännes/2030.	4. vuosineljännes /2030

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULOMPI KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injektioneste, liuos
epkoritamabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 4 mg epkoritamabia 0,8 ml:ssa pitoisuutena 5 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaattitrihydraatti, etikkahappo, sorbitoli (E420), polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
4 mg/0,8 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Vain kertakäyttöön.
0,16 mg:n ja 0,8 mg:n annokset on laimennettava ennen ihon alle antoa. 3 mg annos ei vaadi laimentamista.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Avaa tästä

Lisätietoa Tepkinly-valmisteesta saa osoitteesta www.tepkinly.eu tai skannaamalla tämän koodin.
QR-koodi lisätään

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä.
Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1759/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injektioneste
epkoritamabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,8 ml

6. MUUTA

AbbVie (logona)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULOMPI KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tepkinly 48 mg injektioneste, liuos
epkoritamabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 48 mg epkoritamabia 0,8 ml:ssa pitoisuutena 60 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaattitrihydraatti, etikkahappo, sorbitoli (E420), polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.
Ks. lisätiedot pakkausselosteesta

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Avaa tästä

Lisätietoa Tepkinly-valmisteesta saa osoitteesta www.tepkinly.eu tai skannaamalla tämän koodin.
QR-koodi lisätään

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä.
Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1759/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tepkinly 48 mg injektioneste
epkoritamabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,8 ml

6. MUUTA

AbbVie (logona)

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injektioneste, liuos
epkoritamabi

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
  - Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Lue se huolellisesti ja noudata kortissa mainittuja ohjeita. Pidä tämä potilaskortti aina mukanasi.
  - Näytä aina potilaskortti hoitoosi osallistuvalle lääkärille tai sairaanhoitajalle tai kun hakeudut sairaalaan.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tepkinly on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tepkinly-valmistetta
3. Miten Tepkinly-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tepkinly-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tepkinly on ja mihin sitä käytetään

Mitä Tepkinly on

Tepkinly on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on epkoritamabi. Tepkinly-valmistetta käytetään yksinään (monoterapiana) diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulymfoomaksi (DLBCL) tai follikulaariseksi lymfoomaksi (FL) kutsuttua verisyöpää sairastavien aikuispotilaiden hoitoon vähintään kahden aiemman hoidon jälkeen, kun tauti on uusiutunut tai ei ole vastannut aiempaan hoitoon.

Miten Tepkinly vaikuttaa

Epkoritamabi on suunniteltu nimenomaisesti auttamaan elimistön omaa immuunijärjestelmää syöpäsolujen (lymfoomasolujen) tuhoamisessa. Epkoritamabi vaikuttaa kiinnittymällä elimistösi imusoluihin sekä syöpäsoluihin tuoden ne yhteen, jolloin immuunijärjestelmäsi voi tuhota syöpäsolut.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tepkinly-valmistetta

Älä käytä Tepkinly-valmistetta

Jos olet allerginen epkoritamabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Tepkinly-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Tepkinly-valmistetta, jos

- sinulla on tai on aiemmin ollut hermoston ongelmia, kuten kouristuskohtauksia
- sinulla on infektio
- olet saamassa jonkin rokotuksen tai tiedät, että tarvitset jonkin rokotuksen lähitulevaisuudessa.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai jos olet epävarma), keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Tepkinly-valmistetta.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee mitä tahansa alla luetelluista haittavaikutuksista Tepkinly-hoidon aikana tai sen jälkeen. Saatat tarvita lisäksi muuta lääketieteellistä hoitoa.

- **Sytokiinioireyhtymä –** T-soluja stimuloiviin lääkkeisiin liittyvä hengenvaarallinen tila, joka aiheuttaa kuumetta, oksentelua, hengitysvaikeuksia/hengenahdistusta, vilunväristyksiä, sydämen nopealyöntisyyttä, päänsärkyä ja huimausta tai pyörrytystä.
    - Sinulle saatetaan antaa sytokiinioireyhtymän vaikutuksia vähentäviä lääkkeitä ennen kutakin ihon alle annettavaa pistosta.
- **ICANS (immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä)**– Oireita voivat olla muun muassa kielelliset vaikeudet (jotka liittyvät puhumiseen, ymmärtämiseen, kirjoittamiseen ja lukemiseen), uneliaisuus, sekavuus / ajan ja paikan tajun hämärtyminen, lihasheikkous, kouristuskohtaukset, tietyn aivojen osan turvotus ja muistinmenetys.
- **Infektiot** – Saatat saada infektio-oireita, kuten vähintään 38 °C:n kuumetta, vilunväristyksiä, yskää tai virtsaamiskipua, jotka voivat vaihdella infektion sijainnin mukaan.
- **Tuumorilyysioireyhtymä** – Joillakin ihmisillä voi esiintyä tiettyjen suolojen poikkeavia pitoisuuksia veressä. Tämä johtuu syöpäsolujen nopeasta hajoamisesta hoidon aikana, ja tilaa kutsutaan tuumorilyysioireyhtymäksi (TLS).
    - Lääkäri tai sairaanhoitaja ottaa verikokeita tämän tilan varalta. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ennen kutakin ihon alle annettavaa pistosta, ja saatat saada muita lääkkeitä, jotka auttavat pienentämään virtsahappopitoisuuksia ja vähentämään tuumorilyysioireyhtymän mahdollisia vaikutuksia.
- **Tumour flare -reaktio** – kun syöpäsi tuhoutuu, se voi reagoida ja näyttää pahenevan – tätä kutsutaan ’’tumour flare -reaktioksi’’.

Lapset ja nuoret

Tepkinly-valmistetta ei suositella alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon, sillä sen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Tepkinly

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai käytät, olet äskettäin ottanut tai käyttänyt tai saatat ottaa tai käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä ja rohdosvalmisteita.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Älä käytä Tepkinly-valmistetta raskauden aikana (sillä se saattaa vaikuttaa syntymättömään lapseen). Lääkäri saattaa pyytää sinua tekemään raskaustestin ennen hoidon aloittamista.

Ehkäisy

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää Tepkinly-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukautta viimeisen Tepkinly-annoksen jälkeen. Jos tulet raskaaksi tämän ajanjakson aikana, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa sopivista ehkäisymenetelmistä.

Imetys

Älä imetä Tepkinly-hoidon aikana äläkä vähintään 4 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen. Ei tiedetä, erittyykö Tepkinly rintamaitoon ja voiko se vaikuttaa lapseen.

Hedelmällisyys

Tepkinly-valmisteen vaikutusta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei tiedetä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Mahdollisten ICANS-oireiden vuoksi ole varovainen ajaessasi autoa, pyöräillessäsi tai käyttäessäsi painavia tai mahdollisesti vaarallisia koneita. Jos sinulla on parhaillaan kyseisiä oireita, vältä näitä toimia ja ota yhteys lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan. Katso lisätietoja haittavaikutuksista kohdasta 4.

Tepkinly sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

Tepkinly sisältää sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 21,9 mg sorbitolia per injektiopullo, joka vastaa 27,33 mg/ml.

Tepkinly sisältää polysorbaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,42 mg polysorbaatti 80:aa per injektiopullo, joka vastaa 0,4 mg/ml. Polysorbaatti 80 saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Kerro lääkärille jos sinulla tiedetään olevan allergioita.

3. Miten Tepkinly-valmistetta annetaan

Syövän hoitoon perehtynyt lääkäri vastaa hoidostasi. Noudata lääkärin selittämää hoitoaikataulua.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Tepkinly-valmisteen pistoksena ihon alle.
Saat Tepkinly-valmistetta 28 vuorokauden pituisina sykleinä lääkärin määräämän antoaikataulun mukaan.

Saat Tepkinly-valmistetta seuraavan aikataulun mukaan

Sykli	**Antoaikataulu**
Syklit 1–3	Viikoittain
Syklit 4–9	Kahden viikon välein
Syklistä 10 alkaen	Neljän viikon välein

Sinulle saatetaan antaa muita lääkkeitä ennen kuin saat Tepkinly-valmistetta. Näin pyritään ehkäisemään haittavaikutuksia, kuten sytokiinioireyhtymää ja kuumetta syklin 1 (ja mahdollisten myöhempien syklien) aikana.
Näitä lääkkeitä voivat olla esimerkiksi

- Kortikosteroidit – kuten deksametasoni, prednisoloni tai vastaava
- Antihistamiini – kuten difenhydramiini
- Parasetamoli

Jos sinulla on diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL)
Saat ensimmäisen täyden Tepkinly-annoksen (48 mg) syklin 1 päivänä 15. Lääkäri seuraa hoidon vaikutusta ja pyytää sinua pysymään sairaalassa 24 tunnin ajan ensimmäisen täyden annoksen (48 mg) jälkeen, koska CRS:n, ICANS:n ja kuumeen kaltaiset reaktiot ovat todennäköisimpiä tämän jakson aikana.

Jos sinulla on follikulaarinen lymfooma (FL)
Saat ensimmäisen täyden Tepkinly-annoksen (48 mg) syklin 1 päivänä 22.

Saat Tepkinly-valmistetta niin kauan kuin siitä on lääkärin mielestä sinulle hyötyä.

Jos saat tiettyjä haittavaikutuksia, lääkäri saattaa lykätä Tepkinly-hoidon antamista tai lopettaa sen kokonaan.

Jos unohdat käyttää Tepkinly-valmistetta
Jos unohdat vastaanottokäynnin tai se jää sinulta väliin, varaa uusi aika välittömästi. Jotta hoito tehoaisi kunnolla, on hyvin tärkeää, ettei annoksia jää saamatta.

Jos lopetat Tepkinly-valmisteen käytön
Älä lopeta Tepkinly-hoitoa, ellet ole keskustellut asiasta lääkärin kanssa. Tämä johtuu siitä, että hoidon lopettaminen saattaa pahentaa sairauttasi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro välittömästi lääkärille, jos huomaat mitä tahansa seuraavien vakavien haittavaikutusten oireita. Saatat saada vain yhden oireen tai joitakin näistä oireista.

Sytokiinioireyhtymä (CRS) (hyvin yleinen: voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)
Oireita voivat olla esimerkiksi
- kuume
- oksentelu
- huimaus tai pyörrytys
- vilunväristykset
- nopea sydämen syke
- hengitysvaikeudet/hengenahdistus
- päänsärky

Immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (ICANS) (yleinen: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)
- hermostoon kohdistuvat vaikutukset, joiden oireet voivat olla aluksi vaimeita ja kehittyä päiviä tai viikkoja pistoksen jälkeen. Jotkin näistä oireista voivat olla vakavan immuunireaktion eli immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän (ICANS) merkkejä. Oireita voivat olla esimerkiksi
  - puhe- tai kirjoitusvaikeudet

- uneliaisuus
- sekavuus / ajan ja paikan tajun hämärtyminen
- lihasheikkous
- kouristuskohtaukset
- muistinmenetys

Tuumorilyysioireyhtymä (TLS) (yleinen: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)
Oireita voivat olla esimerkiksi
- kuume
- vilunväristykset
- oksentelu
- sekavuus
- hengenahdistus
- kouristuskohtaukset
- sydämen rytmihäiriöt
- tumma tai samea virtsa
- epätavallinen väsymys
- lihas- tai nivelkipu

Muut haittavaikutukset

Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat minkä tahansa seuraavista haittavaikutuksista tai jos ne pahenevat:

Hyvin yleinen: voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä
- virusinfektio
- keuhkokuume (keuhkojen infektio)
- ylähengitystieinfektiot (nenän, nielun ja kurkunpään infektio)
- ruokahalun väheneminen
- luusto-, nivel-, nivelside- ja lihaskipu
- vatsan alueen kipu
- päänsärky
- pahoinvointi
- ripuli
- ihottuma
- väsymys
- pistoskohdan reaktiot
- kuume
- turvotus

Näkyvät verikokeissa
- tietyn tyyppisten infektioita torjuvien valkosolujen niukkuus (neutropenia)
- punasolujen niukkuus, joka voi aiheuttaa väsymystä, kalpeutta ja hengenahdistusta (anemia)
- verihiutaleiden niukkuus, joka voi aiheuttaa verenvuotoja ja mustelmia (trombosytopenia)
- tietyn tyyppisten valkosolujen, lymfosyyttien, määrän väheneminen, mikä voi vaikuttaa kehon kykyyn taistella infektiota vastaan (lymfosytopenia)

Yleinen: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä
- infektion aiheuttama kuume, kun valkosoluja on niukasti (kuumeinen neutropenia)
- imusolmukkeiden arkuus ja turvotus, rintakipu, yskä tai hengitysvaikeudet, kipu kasvaimen alueella (tumour flare -reaktio)
- sieni-infektiot (johtuu sieneksi kutsutusta taudinaiheuttajasta)
- ihon infektiot
- kehon hengenvaarallinen reaktio infektiota vastaan (sepsis)

- tuumorisolujen nopea hajoaminen, mikä johtaa kemiallisiin muutoksiin veressä ja elinvaurioihin, mukaan lukien munuaisissa, sydämessä ja maksassa (tuumorilyysioireyhtymä)
- sydämen rytmihäiriöt
- keuhkopussin nestekertymä, mikä voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia (pleuraeffuusio)
- oksentelu
- kutina

Näkyvät verikokeissa
- veren matalat fosfaatti-, kalium-, magnesium- tai natriumarvot
- kreatiniiniarvojen suureneminen, lihaskudoksen hajoamistuote
- maksasta peräisin olevien proteiinien arvojen suureneminen, mikä saattaa viitata maksavaivoihin

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tepkinly-valmisteen säilyttäminen

Lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta vastaa Tepkinly-valmisteen säilyttämisestä sairaalassa tai klinikalla. Tepkinly-valmisteen asianmukainen säilyttäminen
- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).
- Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Tepkinly 4 mg/0,8 ml on liuos, joka saatetaan laimentaa ennen käyttöä.
  - **0,16 mg:n ja 0,8 mg:n annokset on laimennettava ennen ihon alle antoa.**
  - **3 mg annos ei vaadi laimentamista.**
- Jos valmisteltua liuosta ei käytetä heti, sitä voidaan säilyttää valmistelun jälkeen enintään 24 tunnin ajan 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa.
- Tämän 24 tunnin jakson aikana valmisteltua liuosta voidaan säilyttää enintään 12 tunnin ajan huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) annoksen valmistelun aloittamisesta valmisteen antamiseen potilaalle.
- Anna liuoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

Lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta hävittää käyttämättömän lääkkeen paikallisten vaatimusten mukaisesti. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tepkinly sisältää

- Vaikuttava aine on epkoritamabi. Yksi 0,8 ml:n injektiopullo sisältää 4 mg epkoritamabia pitoisuutena 5 mg/ml.
- Muut apuaineet ovat natriumasetaattitrihydraatti, etikkahappo, sorbitoli (E420), polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 "Tepkinly sisältää natriumia" ja "Tepkinly sisältää sorbitolia").

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tepkinly on injektioneste, liuosta varten. Se on väritön tai kellertävä liuos, joka toimitetaan lasisessa injektiopullossa.

Yksi kotelo sisältää 1 injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

България
АбВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

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

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

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

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH

Τηλ: +30 214 4165 555

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

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.
Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla http://www.ema.europa.eu. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Tämän valmisteen viimeisin hyväksytty pakkausseloste ja potilaskortti ovat saatavilla skannaamalla älypuhelimella/-laitteella alla olevan ja ulkopakkaukseen merkityn QR-koodin. Samat tiedot ovat saatavilla myös seuraavassa osoitteessa: www.tepkinly.eu

QR-koodi lisätään

Jos haluat kuunnella tämän pakkausselosteen tai pyytää siitä kopion <pistekirjoituksella>, <isotekstisenä> tai <äänitteenä>, ota yhteys myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Epkoritamabi valmistellaan ja annetaan injektiona ihon alle.
Jokainen epkoritamabi-injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Jokainen injektiopullo on ylitäytetty, jotta siitä voidaan ottaa riittävä määrä lääkettä.

Terveydenhuollon ammattilaisen on laimennettava ja annettava epkoritamabi aseptisella tekniikalla. Laimennetun liuoksen suodattaminen ei ole tarpeen.

Epkoritamabi on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Injektionesteen tulee olla väritön tai kellertävä liuos. Älä käytä liuosta, jos siinä on värimuutoksia tai hiukkasia tai se on sameaa.

Ohjeet 0,16 mg:n aloitusannoksen valmisteluun – **2 laimennusta tarvitaan**
Käytä jokaiseen siirtovaiheeseen sopivan kokoista ruiskua, injektiopulloa ja neulaa.

1) Valmistele Tepkinly-injektiopullo
   a) Ota jääkaapista yksi 4 mg/0,8 ml Tepkinly-injektiopullo, jossa on **vaaleansininen** korkki.
   b) Anna injektiopullon lämmetä huoneenlämpöiseksi enintään 1 tunnin ajan.
   c) Pyörittele Tepkinly-injektiopulloa varovasti.

Injektiopulloa **EI SAA** vorteksoida tai ravistaa voimakkaasti.

2) Suorita ensimmäinen laimennus
   a) Nimikoi sopivan kokoinen tyhjä injektiopullo "**laimennus A**".
   b) Siirrä **0,8 ml Tepkinly-valmistetta laimennus A** -injektiopulloon.
   c) Siirrä **4,2 ml steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta laimennus A** -injektiopulloon. Kertaalleen laimennettu liuos sisältää 0,8 mg/ml epkoritamabia.
   d) Pyörittele **laimennus A** -injektiopulloa varovasti 30–45 sekunnin ajan.

3) Suorita toinen laimennus
   a) Nimikoi sopivan kokoinen tyhjä injektiopullo **"laimennus B"**.
   b) Siirrä **2 ml liuosta laimennus A** -injektiopullosta **laimennus B** -injektiopulloon. **Laimennus A** -injektiopulloa ei enää tarvita, joten hävitä se.
   c) Siirrä **8 ml steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta laimennus B** -injektiopulloon, jolloin lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 0,16 mg/ml.
   d) Pyörittele **laimennus B** -injektiopulloa varovasti 30–45 sekunnin ajan.

4) Vedä annos ruiskuun
   Vedä **1,0 ml laimennettua epkoritamabia laimennus B** -injektiopullosta ruiskuun. **Laimennus B** -injektiopulloa ei enää tarvita, joten hävitä se.

5) Nimikoi ruisku
   Merkitse ruiskuun valmisteen nimi, annoksen vahvuus (0,16 mg), päivämäärä ja kellonaika.

6) Hävitä injektiopullo ja käyttämättä jäänyt Tepkinly paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ohjeet 0,8 mg:n väliannoksen valmisteluun – **1 laimennus tarvitaan**
Käytä jokaiseen siirtovaiheeseen sopivan kokoista ruiskua, injektiopulloa ja neulaa.

1) Valmistele Tepkinly-injektiopullo
   a) Ota jääkaapista yksi 4 mg/0,8 ml Tepkinly-injektiopullo, jossa on **vaaleansininen** korkki
   b) Anna injektiopullon lämmetä huoneenlämpöiseksi enintään 1 tunnin ajan.
   c) Pyörittele Tepkinly-injektiopulloa varovasti.

Injektiopulloa **EI SAA** vorteksoida tai ravistaa voimakkaasti.

2) Suorita laimennus
   a) Nimikoi sopivan kokoinen tyhjä injektiopullo **"laimennus A"**.
   b) Siirrä **0,8 ml Tepkinly-valmistetta laimennus A** -injektiopulloon.
   c) Siirrä **4,2 ml steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta laimennus A** -injektiopulloon, jolloin lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 0,8 mg/ml.
   d) Pyörittele **laimennus A** -injektiopulloa varovasti 30–45 sekunnin ajan.

3) Vedä annos ruiskuun
   Vedä **1,0 ml laimennettua epkoritamabia laimennus A** -injektiopullosta ruiskuun. **Laimennus A** -injektiopulloa ei enää tarvita, joten hävitä se.

4) Nimikoi ruisku
   Merkitse ruiskuun valmisteen nimi, annoksen vahvuus (0,8 mg), päivämäärä ja kellonaika.

5) Hävitä injektiopullo ja käyttämättä jäänyt Tepkinly paikallisten vaatimusten mukaisesti.

<u>Ohjeet 3 mg:n toisen väliannoksen valmisteluun (**laimentaminen ei ole tarpeen**)</u>

Epkoritamabin 3 mg:n annos on tarpeen ainoastaan FL-potilaille.
1) Valmistele Tepkinly-injektiopullo
   a) Ota jääkaapista yksi 4 mg/0,8 ml Tepkinly-injektiopullo, jossa on **vaaleansininen** korkki.
   b) Anna injektiopullon lämmetä huoneenlämpöiseksi enintään 1 tunnin ajan.
   c) Pyörittele Tepkinly-injektiopulloa varovasti.

Injektiopulloa **EI SAA** vorteksoida tai ravistaa voimakkaasti.

2) Vedä annos ruiskuun
   Vedä **0,6 ml** epkoritamabia ruiskuun.

3) Nimikoi ruisku
   Merkitse ruiskuun annoksen vahvuus (3 mg), päivämäärä ja kellonaika.

4) Hävitä injektiopullo ja käyttämättä jäänyt Tepkinly paikallisten vaatimusten mukaisesti.

<u>Jäljitettävyys</u>

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tepkinly 48 mg injektioneste, liuos
epkoritamabi

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
  - Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Lue se huolellisesti ja noudata kortissa mainittuja ohjeita. Pidä tämä potilaskortti aina mukanasi.
  - Näytä aina potilaskortti hoitoosi osallistuvalle lääkärille tai sairaanhoitajalle tai kun hakeudut sairaalaan.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tepkinly on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tepkinly-valmistetta
3. Miten Tepkinly-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tepkinly-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tepkinly on ja mihin sitä käytetään

Mitä Tepkinly on

Tepkinly on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on epkoritamabi. Tepkinly-valmistetta käytetään yksinään (monoterapiana) diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulymfoomaksi (DLBCL) tai follikulaariseksi lymfoomaksi (FL) kutsuttua verisyöpää sairastavien aikuispotilaiden hoitoon vähintään kahden aiemman hoidon jälkeen, kun tauti on uusiutunut tai ei ole vastannut aiempaan hoitoon.

Miten Tepkinly vaikuttaa

Epkoritamabi on suunniteltu nimenomaisesti auttamaan elimistön omaa immuunijärjestelmää syöpäsolujen (lymfoomasolujen) tuhoamisessa. Epkoritamabi vaikuttaa kiinnittymällä elimistösi imusoluihin sekä syöpäsoluihin tuoden ne yhteen, jolloin immuunijärjestelmäsi voi tuhota syöpäsolut.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tepkinly-valmistetta

Älä käytä Tepkinly-valmistetta

Jos olet allerginen epkoritamabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Tepkinly-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Tepkinly-valmistetta, jos

- sinulla on tai on aiemmin ollut hermoston ongelmia, kuten kouristuskohtauksia
- sinulla on infektio
- olet saamassa jonkin rokotuksen tai tiedät, että tarvitset jonkin rokotuksen lähitulevaisuudessa.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai jos olet epävarma), keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Tepkinly-valmistetta.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee mitä tahansa alla luetelluista haittavaikutuksista Tepkinly-hoidon aikana tai sen jälkeen. Saatat tarvita lisäksi muuta lääketieteellistä hoitoa.

- **Sytokiinioireyhtymä –** T-soluja stimuloiviin lääkkeisiin liittyvä hengenvaarallinen tila, joka aiheuttaa kuumetta, oksentelua, hengitysvaikeuksia/hengenahdistusta, vilunväristyksiä, sydämen nopealyöntisyyttä, päänsärkyä ja huimausta tai pyörrytystä.
  - Sinulle saatetaan antaa sytokiinioireyhtymän vaikutuksia vähentäviä lääkkeitä ennen kutakin ihon alle annettavaa pistosta.
- **ICANS (immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä)**– Oireita voivat olla muun muassa kielelliset vaikeudet (jotka liittyvät puhumiseen, ymmärtämiseen, kirjoittamiseen ja lukemiseen), uneliaisuus, sekavuus / ajan ja paikan tajun hämärtyminen, lihasheikkous, kouristuskohtaukset, tietyn aivojen osan turvotus ja muistinmenetys.
- **Infektiot** – Saatat saada infektio-oireita, kuten vähintään 38 °C:n kuumetta, vilunväristyksiä, yskää tai virtsaamiskipua, jotka voivat vaihdella infektion sijainnin mukaan.
- **Tuumorilyysioireyhtymä** – Joillakin ihmisillä voi esiintyä tiettyjen suolojen poikkeavia pitoisuuksia veressä. Tämä johtuu syöpäsolujen nopeasta hajoamisesta hoidon aikana, ja tilaa kutsutaan tuumorilyysioireyhtymäksi (TLS).
  - Lääkäri tai sairaanhoitaja ottaa verikokeita tämän tilan varalta. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ennen kutakin ihon alle annettavaa pistosta, ja saatat saada muita lääkkeitä, jotka auttavat pienentämään virtsahappopitoisuuksia ja vähentämään tuumorilyysioireyhtymän mahdollisia vaikutuksia.
- **Tumour flare -reaktio** – kun syöpäsi tuhoutuu, se voi reagoida ja näyttää pahenevan – tätä kutsutaan ’’tumour flare -reaktioksi’’.

Lapset ja nuoret

Tepkinly-valmistetta ei suositella alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoitoon, sillä sen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Tepkinly

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai käytät, olet äskettäin ottanut tai käyttänyt tai saatat ottaa tai käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä ja rohdosvalmisteita.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Älä käytä Tepkinly-valmistetta raskauden aikana (sillä se saattaa vaikuttaa syntymättömään lapseen). Lääkäri saattaa pyytää sinua tekemään raskaustestin ennen hoidon aloittamista.

Ehkäisy

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää Tepkinly-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukautta viimeisen Tepkinly-annoksen jälkeen. Jos tulet raskaaksi tämän ajanjakson aikana, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa sopivista ehkäisymenetelmistä.

Imetys

Älä imetä Tepkinly-hoidon aikana äläkä vähintään 4 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen. Ei tiedetä, erittyykö Tepkinly rintamaitoon ja voiko se vaikuttaa lapseen.

Hedelmällisyys

Tepkinly-valmisteen vaikutusta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei tiedetä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Mahdollisten ICANS-oireiden vuoksi ole varovainen ajaessasi autoa, pyöräillessäsi tai käyttäessäsi painavia tai mahdollisesti vaarallisia koneita. Jos sinulla on parhaillaan kyseisiä oireita, vältä näitä toimia ja ota yhteys lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan. Katso lisätietoja haittavaikutuksista kohdasta 4.

Tepkinly sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

Tepkinly sisältää sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 21,9 mg sorbitolia per injektiopullo, joka vastaa 27,33 mg/ml.

Tepkinly sisältää polysorbaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,42 mg polysorbaatti 80:aa per injektiopullo, joka vastaa 0,4 mg/ml. Polysorbaatti 80 saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita. Kerro lääkärille jos sinulla tiedetään olevan allergioita.

3. Miten Tepkinly-valmistetta annetaan

Syövän hoitoon perehtynyt lääkäri vastaa hoidostasi. Noudata lääkärin selittämää hoitoaikataulua.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Tepkinly-valmisteen pistoksena ihon alle.
Saat Tepkinly-valmistetta 28 vuorokauden pituisina sykleinä lääkärin määräämän antoaikataulun mukaan.

Saat Tepkinly-valmistetta seuraavan aikataulun mukaan

Sykli	**Antoaikataulu**
Syklit 1–3	Viikoittain
Syklit 4–9	Kahden viikon välein
Syklistä 10 alkaen	Neljän viikon välein

Sinulle saatetaan antaa muita lääkkeitä ennen kuin saat Tepkinly-valmistetta. Näin pyritään ehkäisemään haittavaikutuksia, kuten sytokiinioireyhtymää ja kuumetta syklin 1 (ja mahdollisten myöhempien syklien) aikana.
Näitä lääkkeitä voivat olla esimerkiksi

- Kortikosteroidit – kuten deksametasoni, prednisoloni tai vastaava
- Antihistamiini – kuten difenhydramiini
- Parasetamoli

Jos sinulla on diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL)
Saat ensimmäisen täyden Tepkinly-annoksen (48 mg) syklin 1 päivänä 15. Lääkäri seuraa hoidon vaikutusta ja pyytää sinua pysymään sairaalassa 24 tunnin ajan ensimmäisen täyden annoksen (48 mg) jälkeen, koska CRS:n, ICANS:n ja kuumeen kaltaiset reaktiot ovat todennäköisimpiä tämän jakson aikana.

Jos sinulla on follikulaarinen lymfooma (FL)
Saat ensimmäisen täyden Tepkinly-annoksen (48 mg) syklin 1 päivänä 22.

Saat Tepkinly-valmistetta niin kauan kuin siitä on lääkärin mielestä sinulle hyötyä.

Jos saat tiettyjä haittavaikutuksia, lääkäri saattaa lykätä Tepkinly-hoidon antamista tai lopettaa sen kokonaan.

Jos unohdat käyttää Tepkinly-valmistetta
Jos unohdat vastaanottokäynnin tai se jää sinulta väliin, varaa uusi aika välittömästi. Jotta hoito tehoaisi kunnolla, on hyvin tärkeää, ettei annoksia jää saamatta.

Jos lopetat Tepkinly-valmisteen käytön
Älä lopeta Tepkinly-hoitoa, ellet ole keskustellut asiasta lääkärin kanssa. Tämä johtuu siitä, että hoidon lopettaminen saattaa pahentaa sairauttasi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro välittömästi lääkärille, jos huomaat mitä tahansa seuraavien vakavien haittavaikutusten oireita. Saatat saada vain yhden oireen tai joitakin näistä oireista.

Sytokiinioireyhtymä (CRS) (hyvin yleinen: voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)
Oireita voivat olla esimerkiksi
- kuume
- oksentelu
- huimaus tai pyörrytys
- vilunväristykset
- nopea sydämen syke
- hengitysvaikeudet/hengenahdistus
- päänsärky

Immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (ICANS) (yleinen: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)
- hermostoon kohdistuvat vaikutukset, joiden oireet voivat olla aluksi vaimeita ja kehittyä päiviä tai viikkoja pistoksen jälkeen. Jotkin näistä oireista voivat olla vakavan immuunireaktion eli immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän (ICANS) merkkejä. Oireita voivat olla esimerkiksi
  - puhe- tai kirjoitusvaikeudet

- uneliaisuus
- sekavuus / ajan ja paikan tajun hämärtyminen
- lihasheikkous
- kouristuskohtaukset
- muistinmenetys

Tuumorilyysioireyhtymä (TLS) (yleinen: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)
Oireita voivat olla esimerkiksi

- kuume
- vilunväristykset
- oksentelu
- sekavuus
- hengenahdistus
- kouristuskohtaukset
- sydämen rytmihäiriöt
- tumma tai samea virtsa
- epätavallinen väsymys
- lihas- tai nivelkipu

Muut haittavaikutukset

Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat minkä tahansa seuraavista haittavaikutuksista tai jos ne pahenevat:

Hyvin yleinen: voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä

- virusinfektio
- keuhkokuume (keuhkojen infektio)
- ylähengitystieinfektiot (nenän, nielun ja kurkunpään infektio)
- ruokahalun väheneminen
- luusto-, nivel-, nivelside- ja lihaskipu
- vatsan alueen kipu
- päänsärky
- pahoinvointi
- ripuli
- ihottuma
- väsymys
- pistoskohdan reaktiot
- kuume
- turvotus

Näkyvät verikokeissa

- tietyn tyyppisten infektioita torjuvien valkosolujen niukkuus (neutropenia)
- punasolujen niukkuus, joka voi aiheuttaa väsymystä, kalpeutta ja hengenahdistusta (anemia)
- verihiutaleiden niukkuus, joka voi aiheuttaa verenvuotoja ja mustelmia (trombosytopenia)
- tietyn tyyppisten valkosolujen, lymfosyyttien, määrän väheneminen, mikä voi vaikuttaa kehon kykyyn taistella infektiota vastaan (lymfosytopenia)

Yleinen: voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

- infektion aiheuttama kuume, kun valkosoluja on niukasti (kuumeinen neutropenia)
- imusolmukkeiden arkuus ja turvotus, rintakipu, yskä tai hengitysvaikeudet, kipu kasvaimen alueella (tumour flare -reaktio)
- sieni-infektiot (johtuu sieneksi kutsutusta taudinaiheuttajasta)
- ihon infektiot
- kehon hengenvaarallinen reaktio infektiota vastaan (sepsis)

- tuumorisolujen nopea hajoaminen, mikä johtaa kemiallisiin muutoksiin veressä ja elinvaurioihin, mukaan lukien munuaisissa, sydämessä ja maksassa (tuumorilyysioireyhtymä)
- sydämen rytmihäiriöt
- keuhkopussin nestekertymä, mikä voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia (pleuraeffuusio)
- oksentelu
- kutina

Näkyvät verikokeissa
- veren matalat fosfaatti-, kalium-, magnesium- tai natriumarvot
- kreatiniiniarvojen suureneminen, lihaskudoksen hajoamistuote
- maksasta peräisin olevien proteiinien arvojen suureneminen, mikä saattaa viitata maksavaivoihin

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tepkinly-valmisteen säilyttäminen

Lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta vastaa Tepkinly-valmisteen säilyttämisestä sairaalassa tai klinikalla. Tepkinly-valmisteen asianmukainen säilyttäminen
- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C – 8 °C).
- Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Jos valmisteltua liuosta ei käytetä heti, sitä voidaan säilyttää valmistelun jälkeen enintään 24 tunnin ajan 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa.
- Tämän 24 tunnin jakson aikana valmisteltua liuosta voidaan säilyttää enintään 12 tunnin ajan huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) annoksen valmistelun aloittamisesta valmisteen antamiseen potilaalle.
- Anna liuoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

Lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta hävittää käyttämättömän lääkkeen paikallisten vaatimusten mukaisesti. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tepkinly sisältää
- Vaikuttava aine on epkoritamabi. Yksi 0,8 ml:n injektiopullo sisältää 48 mg epkoritamabia pitoisuutena 60 mg/ml.
- Muut apuaineet ovat natriumasetaattitrihydraatti, etikkahappo, sorbitoli (E420), polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 "Tepkinly sisältää natriumia" ja "Tepkinly sisältää sorbitolia").

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tepkinly on injektioneste, liuosta varten. Se on väritön tai kellertävä liuos, joka toimitetaan lasisessa injektiopullossa.

Yksi kotelo sisältää 1 injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

България
АбВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

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

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

France
AbbVie

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

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

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

Portugal
AbbVie, Lda.

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Tel: +351 (0)21 1908400

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

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

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.
Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla http://www.ema.europa.eu. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Tämän valmisteen viimeisin hyväksytty pakkausseloste ja potilaskortti ovat saatavilla skannaamalla älypuhelimella/-laitteella alla olevan ja ulkopakkaukseen merkityn QR-koodin. Samat tiedot ovat saatavilla myös seuraavassa osoitteessa: www.tepkinly.eu

QR-koodi lisätään

Jos haluat kuunnella tämän pakkausselosteen tai pyytää siitä kopion <pistekirjoituksella>, <isotekstisenä> tai <äänitteenä>, ota yhteys myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Epkoritamabi valmistellaan ja annetaan injektiona ihon alle.
Jokainen epkoritamabi-injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Jokainen injektiopullo on ylitäytetty, jotta siitä voidaan ottaa riittävä määrä lääkettä.

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmisteltava ja annettava epkoritamabi aseptisella tekniikalla - **Laimentaminen ei ole tarpeen**.

Tepkinly 48 mg injektiopullo sisältää käyttövalmista liuosta, jota ei tarvitse laimentaa ennen antoa. Liuoksen suodattaminen ei ole tarpeen.

Epkoritamabi on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Injektionesteen tulee olla väritön tai kellertävä liuos. Älä käytä liuosta, jos siinä on värimuutoksia tai hiukkasia tai se on sameaa.

1) Valmistele Tepkinly-injektiopullo a) Ota jääkaapista yksi 48 mg:n Tepkinly-injektiopullo, jossa on **oranssi** korkki. b) Anna injektiopullon lämmetä huoneenlämpöiseksi enintään 1 tunnin ajan. c) Pyörittele Tepkinly-injektiopulloa varovasti. Injektiopulloa **EI SAA** vorteksoida tai ravistaa voimakkaasti.
2) Vedä annos ruiskuun Vedä 0,8 ml Tepkinly-valmistetta ruiskuun.
3) Nimikoi ruisku Merkitse ruiskuun valmisteen nimi, annoksen vahvuus (48 mg), päivämäärä ja kellonaika.
4) Hävitä injektiopullo ja käyttämättä jäänyt Tepkinly paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Valmistellun Tepkinly-valmisteen säilytys

- Käytä välittömästi tai säilytä Tepkinly-liuosta valmistelun jälkeen jääkaapissa ja valolta suojattuna enintään 24 tunnin ajan 2–8 °C:n lämpötilassa.
- Tämän 24 tunnin jakson aikana Tepkinly-liuosta voidaan säilyttää enintään 12 tunnin ajan huoneenlämmössä annoksen valmistelun aloittamisesta valmisteen antamiseen potilaalle.
- Päivänvalolle altistuminen on minimoitava.
- Anna Tepkinly-liuoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen potilaalle antoa.
- Hävitä käyttämätön Tepkinly-liuos sallitun säilytysajan päättymisen jälkeen.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.