

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Tepkinly 4 mg/0,8 ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 0,8 ml sadrži 4 mg epkoritamaba u koncentraciji od 5 mg/ml.

Svaka bočica sadrži suvišak lijeka koji omogućava izvlačenje navedene količine.

Epkoritamab je humanizirano imunoglobulinsko G1 (IgG1) bispecifično protutijelo na antigene CD3 i CD20, proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica lijeka Tepkinly sadrži 21,9 mg sorbitola i 0,42 mg polisorbata 80. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bezbojna do blago žuta otopina, pH vrijednosti 5,5 i osmolalnosti od približno 211 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tepkinly je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim difuznim B-velikostaničnim limfomom (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije.

Tepkinly je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim folikularnim limfomom (FL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Tepkinly se smije primjenjivati samo pod nadzorom zdravstvenog radnika osposobljenog za primjenu terapije protiv raka. Prije primjene epkoritamaba u 1. ciklusu, mora se osigurati dostupnost najmanje 1 doze tocilizumaba za primjenu u slučaju CRS-a. Treba biti omogućen pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od primjene prethodne doze.

Doziranje

Preporučena premedikacija i raspored primjene doze

Tepkinly treba primjenjivati prema rasporedu postupnog povećavanja doze u 28-dnevnim ciklusima, kako je navedeno u tablici 1 za bolesnike s difuznim B-velikostaničnim limfomom, i tablici 2 za bolesnike s folikularnim limfomom.

Tablica 1. Raspored postupnog povećavanja doze lijeka Tepkinly u 2 koraka za bolesnike s difuznim B-velikostaničnim limfomom

Raspored doziranja	Ciklus liječenja	Dani	Doza epkoritamaba (mg) ^a
Tjedno	1. ciklus	1.	0,16 mg (1. doza postupnog povećanja)
		8.	0,8 mg (2. doza postupnog povećanja)
		15.	48 mg (prva puna doza)
		22.	48 mg
Tjedno	2. – 3. ciklus	1., 8., 15., 22.	48 mg
Svaka dva tjedna	4. – 9. ciklus	1., 15.	48 mg
Svaka četiri tjedna	10.+ ciklusi	1.	48 mg
^a 0,16 mg je početna doza, 0,8 mg je međudoza, a 48 mg je puna doza			

Tablica 2. Raspored postupnog povećavanja doze lijeka Tepkinly u 3 koraka za bolesnike s folikularnim limfomom

Raspored doziranja	Ciklus liječenja	Dani	Doza epkoritamaba (mg) ^a
Tjedno	1. ciklus	1.	0,16 mg (1. doza postupnog povećanja)
		8.	0,8 mg (2. doza postupnog povećanja)
		15.	3 mg (3. doza postupnog povećanja)
		22.	48 mg (prva puna doza)
Tjedno	2. – 3. ciklus	1., 8., 15., 22.	48 mg
Svaka dva tjedna	4. – 9. ciklus	1., 15.	48 mg
Svaka četiri tjedna	10.+ ciklusi	1.	48 mg
^a 0,16 mg je početna doza, 0,8 mg je međudoza, 3 mg je druga međudoza, a 48 mg je puna doza			

Tepkinly treba primjenjivati do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Pojedinosti o preporučenoj premedikaciji za sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) prikazane su u tablici 3.

Tablica 3. Premedikacija za epkoritamab

Ciklus	Skupina bolesnika kojoj treba premedikacija	Premedikacija	Primjena
1. ciklus	Svi bolesnici	deksametazon ^b (15 mg peroralno ili intravenski) ili prednizolon (100 mg peroralno ili intravenski) ili ekvivalent	30 – 120 minuta prije svake tjedne primjene epkoritamaba - i tijekom tri uzastopna dana nakon svake tjedne primjene epkoritamaba u 1. ciklusu
		- difenhidramin (50 mg peroralno ili intravenski) ili ekvivalent - paracetamol (650 do 1000 mg peroralno)	30 – 120 minuta prije svake tjedne primjene epkoritamaba

2. ciklus i svi sljedeći	Bolesnici koji su uz prethodnu dozu imali CRS 2. ili 3. stupnja ^a	deksametazon ^b (15 mg peroralno ili intravenski) ili prednizolon (100 mg peroralno ili intravenski) ili ekvivalent	• 30 – 120 minuta prije sljedeće primjene epkoritamaba nakon događaja CRS-a 2. ili 3. stupnja^a • i tijekom tri uzastopna dana nakon sljedeće primjene epkoritamaba dok se epkoritamab ne primijeni bez naknadnog CRS-a bilo kojeg stupnja
^a Bolesnicima će se trajno prekinuti liječenje epkoritamabom nakon događaja CRS-a 4. stupnja. ^b Na temelju optimizacijskog ispitivanja GCT3013-01, deksametazon je preferirani kortikosteroid za profilaksu CRS-a.			

Profilaksa protiv upale pluća koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (PCP) i infekcija herpes virusom naročito se preporučuje tijekom istodobne uporabe steroida.

Tepkinly treba primijeniti u adekvatno hidriranih bolesnika.

Strogo se preporučuje da se svi bolesnici pridržavaju sljedećih smjernica za unos tekućine tijekom 1. ciklusa, osim ako to nije medicinski kontraindicirano:

- 2 – 3 l tekućine unijeti tijekom 24 sata prije svake primjene epkoritamaba
- Pauzirajte primjenu antihipertenzivnih lijekova 24 sata prije svake primjene epkoritamaba
- Primijenite 500 ml izotonične intravenske (i.v.) tekućine na dan uzimanja epkoritamaba prije primjene doze; TE DODATNO
- 2 – 3 l tekućine unijeti tijekom sljedeća 24 sata nakon svake primjene epkoritamaba.

Bolesnicima s povećanim rizikom od kliničkog sindroma lize tumora preporučuje se hidracija i profilaktičko liječenje lijekom za snižavanje razine mokraćne kiseline.

Potrebno je pratiti bolesnike na znakove i simptome CRS-a i/ili sindroma neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) i postupati prema važećim smjernicama za liječenje nakon primjene epkoritamaba. Bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome povezane s CRS-om i ICANS-om te na potrebu da odmah potraže liječničku pomoć ako se znakovi ili simptomi pojave u bilo kojem trenutku (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s DLBCL-om moraju biti hospitalizirani tijekom sljedeća 24 sata nakon primjene doze od 48 mg 15. dana 1. ciklusa kako bi se pratili znakovi i simptomi CRS-a i/ili ICANS-a.

Prilagodbe doze i liječenje nuspojava

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

Bolesnici liječeni epkoritamabom mogu razviti CRS.

Potrebno je procijeniti i liječiti druge uzroke vrućice, hipoksije i hipotenzije. Ako postoji sumnja na CRS, liječiti prema preporukama iz tablice 4. Bolesnike koji imaju CRS potrebno je češće nadzirati tijekom sljedeće planirane primjene epkoritamaba.

Tablica 4. Stupnjevanje CRS-a i smjernice za liječenje

Stupanj ^a	Preporučena terapija	Prilagodbe doziranja epkoritamaba
1. stupanj Vrućica (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$)	Pružiti potpurnu skrb poput antipiretika i intravenske hidracije Može se započeti s primjenom deksametazona^b U slučajevima bolesnika starije dobi, velikog opterećenja tumorom, cirkulirajućih tumorskih stanica, vrućice otporne na antipiretike treba razmotriti primjenu anticitokinske terapije, tocilizumaba^d Za CRS s istodobnim ICANS-om vidjeti tablicu 5	Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja CRS-a
2. stupanj - Vrućica (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) i - Hipotenzija koja ne zahtijeva vazopresore i/ili - Hipoksija koja zahtijeva primjenu kisika niskoprotlačnom^e nosnom kanilom ili sustavom za isporuku kisika ispred lica (engl. <i>blow by</i>)	Pružiti potpurnu skrb poput antipiretika i intravenske hidracije Razmotriti primjenu deksametazona^b Preporučuje se anticitokinska terapija, tocilizumab^d Ako CRS ne odgovara na terapiju deksametazonom i tocilizumabom: primijeniti zamjensku imunosupresivnu^g terapiju i metilprednizolon intravenski u dozi od 1000 mg na dan do kliničkog poboljšanja Za CRS s istodobnim ICANS-om vidjeti tablicu 5	Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja CRS-a

Stupanj ^a	Preporučena terapija	Prilagodbe doziranja epkoritamaba
3. stupanj - Vrućica (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) i - Hipotenzija koja zahtijeva vazopresore sa ili bez vazopresina i/ili - Hipoksija koja zahtijeva primjenu kisika visokoprotočnom^f nosnom kanilom, maskom za lice, maskom sa spremnikom i nepovratnim ventilom ili venturijevom maskom	Pružiti potpurnu skrb poput antipiretika i intravenske hidracije Primijeniti deksametazon ^c Preporučuje se anticitokinska terapija, tocilizumab ^d Ako CRS ne odgovara na terapiju deksametazonom i tocilizumabom: primijeniti zamjensku imunosupresivnu^g terapiju i metilprednizolon intravenski u dozi od 1000 mg na dan do kliničkog poboljšanja Za CRS s istodobnim ICANS-om vidjeti tablicu 5	Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja CRS-a U slučaju da CRS 3. stupnja traje dulje od 72 sata, primjenu epkoritamaba treba prekinuti U slučaju više od 2 odvojena događaja CRS-a 3. stupnja, te čak i ako se svaki od događaja povuče na 2. stupanj unutar 72 sata, primjenu epkoritamaba treba prekinuti
4. stupanj - Vrućica (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) i - Hipotenzija koja zahtijeva ≥ 2 vazopresora (bez vazopresina) i/ili - Hipoksija koja zahtijeva ventilaciju s pozitivnim tlakom u dišnim putevima (npr. CPAP, BiPAP, intubacija i mehanička ventilacija)	Pružiti potpurnu skrb poput antipiretika i intravenske hidracije Primijeniti deksametazon ^c Preporučuje se anticitokinska terapija, tocilizumab ^d Ako CRS ne odgovara na terapiju deksametazonom i tocilizumabom: primijeniti zamjensku imunosupresivnu^g terapiju i metilprednizolon intravenski u dozi od 1000 mg na dan do kliničkog poboljšanja Za CRS s istodobnim ICANS-om vidjeti tablicu 5	Trajno prekinuti primjenu epkoritamaba

^a Stupanj CRS-a prema kriterijima konsenzusa Američkog društva za transplantaciju i staničnu terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT)

^b Deksametazon treba primijeniti u dozi 10 – 20 mg na dan (ili ekvivalent)

^c Deksametazon treba primijeniti u dozi 10 – 20 mg intravenski svakih 6 sati

^d Tocilizumab 8 mg/kg intravenski tijekom 1 sata (ne smije se premašiti 800 mg po dozi). Po potrebi ponoviti tocilizumab nakon najmanje 8 sati. Najviše 2 doze u razdoblju od 24 sata.

Stupanj ^a	Preporučena terapija	Prilagodbe doziranja epkoritamaba
^e Niski protok kisika definiran je kao protok kisika < 6 l/minuti ^f Visoki protok kisika definiran je kao protok kisika ≥ 6 l/minuti ^g Riegler L et al. (2019)		

Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS)

Potrebno je pratiti bolesnike na znakove i simptome ICANS-a. Treba isključiti druge uzroke neuroloških simptoma. Ako se sumnja na ICANS, postupiti prema preporukama u tablici 5.

Tablica 5. Stupnjevanje ICANS-a i smjernice za liječenje

Stupanj ^a	Preporučena terapija	Prilagodbe doziranja epkoritamaba
1. stupanj^b Ocjena ICE ^c 7 – 9 ^b ili smanjena razina svijesti ^b : budi se spontano	Liječenje deksametazonom ^d Razmotriti nesedativne lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) dok se ICANS ne povuče Bez istodobnog CRS-a: - ne preporučuje se anticitokinska terapija Za ICANS s istodobnim CRS-om: - liječenje deksametazonom^d - umjesto tocilizumaba odaberite zamjenske imunosupresive^e ako je moguće	Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja
2. stupanj^b Ocjena ICE ^c 3 – 6 ili smanjena razina svijesti ^b : budi se na poziv	Liječenje deksametazonom ^f Razmotriti nesedativne lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) dok se ICANS ne povuče Bez istodobnog CRS-a: - ne preporučuje se anticitokinska terapija Za ICANS s istodobnim CRS-om: - liječenje deksametazonom^d - umjesto tocilizumaba odaberite zamjenske imunosupresive^e ako je moguće	Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja
3. stupanj^b Ocjena ICE ^c 0 – 2 ili smanjena razina svijesti ^b : budi se samo na taktilni podražaj, ili napadaji ^b , ili: - svaki klinički napadaj, žarišni ili generalizirani, koji se brzo povlači, ili - nekonvulzivni napadaji na elektroencefalogramu	Liječenje deksametazonom ^g - Ako nema odgovora, započeti s metilprednizolonom od 1000 mg na dan Razmotriti nesedativne lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) dok se ICANS ne povuče Bez istodobnog CRS-a: - ne preporučuje se anticitokinska terapija Za ICANS s istodobnim CRS-om: - liječenje deksametazonom - ako nema odgovora, započeti s metilprednizolonom od 1000 mg na dan	Trajno prekinuti primjenu epkoritamaba

Stupanj ^a	Preporučena terapija	Prilagodbe doziranja epkoritamaba
(EEG) koji nestaju intervencijom, ili povišeni intrakranijalni tlak: žarišni/lokalni edem ^b na snimkama živčanog sustava ^c	umjesto tocilizumaba odaberite zamjenske imunosupresive^e ako je moguće	
4. stupanj^b Ocjena ICE ^{c, b} 0 ili, smanjena razina svijesti ^b bilo da: - bolesnik se ne budi ili su potrebni snažni ili ponavljajući taktilni podražaji da bi se probudio, ili - stupor ili koma, ili napadaji^b, bilo da je: - produljeni napadaj opasan za život (> 5 minuta), ili - ponavljajući klinički napadaji ili električna izbijanja bez povratka na početno stanje između njih, ili motorički nalazi ^b : - duboka fokalna motorička slabost kao što su hemipareza ili parapareza, ili povišen intrakranijalni tlak / cerebralni edem ^b , sa znakovima/simptomima kao što su: - difuzni cerebralni edem na snimkama živčanog sustava, ili - decerebracijski ili dekortikacijski položaj, ili - kljenut 6. kranijalnog živca, ili - edem papile, ili - Cushingova trijada	Liječenje deksametazonom ^g - ako nema odgovora, započeti s metilprednizolonom od 1000 mg na dan Razmotriti nesedativne lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) dok se ICANS ne povuče Bez istodobnog CRS-a: - ne preporučuje se anticitokinska terapija Za ICANS s istodobnim CRS-om: - liječenje deksametazonom - ako nema odgovora, započeti s metilprednizolonom od 1000 mg na dan - odaberite zamjenske imunosupresive^e, umjesto tocilizumaba, ako je moguće	Trajno prekinuti primjenu epkoritamaba

^aStupanj ICANS-a prema kriterijima ASTCT ICANS konsenzusa

^bStupanj ICANS-a je određen najtežim događajem (ocjena ICE, razina svijesti, napadaji, motorički nalazi, povišen intrakranijalni tlak / cerebralni edem) koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku

^cAko se bolesnik može probuditi i podvrgnuti procjeni encefalopatije povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (engl. *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE), procijeniti: orijentiranost (orijentiranost vezano za godinu, mjesec, grad, bolnicu = 4 boda); imenovanje (imenuje 3 predmeta, npr. pokazati sat, olovku, gumb = 3 boda); praćenje naredbi (npr. „pokažite mi 2 prsta” ili „zatvorite oči i isplazite jezik” = 1 bod); pisanje (sposobnost pisanja standardne rečenice = 1 bod) i pažnju (brojanje unatrag od 100 po deset = 1 bod). Ako se bolesnik ne može probuditi i podvrgnuti procjeni ICE (4. stupanj ICANS) = 0 bodova.

^dDeksametazon treba primijeniti u dozi od 10 mg intravenski svakih 12 sati

Stupanj ^a	Preporučena terapija	Prilagodbe doziranja epkoritamaba
^c Riegler L et al. (2019) ^f Deksametazon 10 – 20 mg intravenski svakih 12 sati ^g Deksametazon 10 – 20 mg intravenski svakih 6 sati		

Tablica 6. Preporučene prilagodbe doziranja za ostale nuspojave

Nuspojava ¹	Težina ¹	Akcija
Infekcije (vidjeti dio 4.4)	1. – 4. stupanj	• zaustaviti primjenu epkoritamaba u bolesnika s aktivnom infekcijom, sve dok se infekcija ne povuče • za 4. stupanj razmotriti trajni prekid epkoritamaba
Neutropenija ili febrilna neutropenija (vidjeti dio 4.8)	Apsolutni broj neutrofila manji od $0,5 \times 10^9/L$	• zaustaviti primjenu epkoritamaba dok apsolutni broj neutrofila ne bude $0,5 \times 10^9/l$ ili viši
Trombocitopenija (vidjeti dio 4.8)	Broj trombocita manji od $50 \times 10^9/L$	• zaustaviti primjenu epkoritamaba dok broj trombocita ne bude $50 \times 10^9/l$ ili viši
Ostale nuspojave (vidjeti dio 4.8.)	3. stupanj ili viši	• zaustaviti primjenu epkoritamaba dok se toksičnost ne spusti na 1. stupanj ili polaznu vrijednost
¹ Na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , NCI CTCAE), verzija 5.0.		

Propuštena ili odgođena doza

Difuzni B-velikostanični limfom

Potrebno je ponoviti ciklus s početnim dozama (identičan 1. ciklusu sa standardnom profilaksom za CRS) u sljedećim slučajevima:

- ako je prošlo više od 8 dana između početne doze (0,16 mg) i međudoze (0,8 mg), ili
- ako je prošlo više od 14 dana između međudoze (0,8 mg) i prve pune doze (48 mg), ili
- ako je prošlo više od 6 tjedana između punih doza (48 mg)

Nakon ponavljanja ciklusa s početnim dozama bolesnik bi trebao nastaviti liječenje s 1. danom sljedećeg planiranog ciklusa liječenja (ciklusa koji bi normalno slijedio nakon onog tijekom kojeg je doza odgođena).

Folikularni limfom

Potrebno je ponoviti ciklus s početnim dozama (identičan 1. ciklusu sa standardnom profilaksom za CRS) u sljedećim slučajevima:

- ako je prošlo više od 8 dana između početne doze (0,16 mg) i međudoze (0,8 mg), ili
- ako je prošlo više od 8 dana između međudoze (0,8 mg) i druge međudoze (3 mg), ili
- ako je prošlo više od 14 dana između druge međudoze (3 mg) i prve pune doze (48 mg), ili
- ako je prošlo više od 6 tjedana između dviju punih doza (48 mg).

Nakon ponavljanja ciklusa s početnim dozama bolesnik bi trebao nastaviti liječenje s 1. danom sljedećeg planiranog ciklusa liječenja (ciklusa koji bi normalno slijedio nakon onog tijekom kojeg je doza odgođena).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodba doze ne smatra se potrebnom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Epkoritamab nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i završnim stadijem bubrežne bolesti.

Ne mogu se dati preporuke za dozu za bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Prilagodba doze ne smatra se potrebnom u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije.

Epkoritamab nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (definiran kao ukupni bilirubin > 3 puta GGN i bilo koji AST), a podaci su ograničeni u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (definiran kao ukupni bilirubin > 1,5 do 3 puta GGN i bilo koji AST). Ne mogu se dati preporuke za dozu za bolesnike s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tepkinly u djece u dobi mlađoj od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tepkinly je namijenjen za supkutanu primjenu. Smije se primijeniti samo supkutanom injekcijom, po mogućnosti u donji dio abdomena ili bedro. Promjena mjesta injekcije s lijeve na desnu stranu ili obrnuto preporučuje se naročito tijekom tjednog rasporeda primjene (tj. 1. – 3. ciklus).

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

CRS, koji može biti opasan za život ili smrtonosan, pojavio se u bolesnika koji su primali epkoritamab. Najčešći znakovi i simptomi CRS-a uključuju pireksiju, hipotenziju i hipoksiju. Ostali znakovi i simptomi CRS-a u više od dva bolesnika uključuju zimicu, tahikardiju, glavobolju i dispneju.

Većina događaja CRS-a dogodila se u 1. ciklusu i bila je povezana s prvom punom dozom epkoritamaba. Potrebno je primijeniti profilaksu kortikosteroidima radi smanjivanja rizika od CRS-a (vidjeti dio 4.2).

Potrebno je pratiti bolesnike na znakove i simptome CRS-a nakon primjene epkoritamaba.

Na prve znakove ili simptome CRS-a treba uvesti potpuno liječenje tocilizumabom i/ili kortikosteroidima sukladno potrebi (vidjeti dio 4.2, tablica 4). Potrebno je upozoriti bolesnike na znakove i simptome povezane s CRS-om i uputiti ih da se obrate svom zdravstvenom radniku i odmah potraže liječničku pomoć ako se znakovi ili simptomi pojave u bilo kojem trenutku. Liječenje CRS-a može zahtijevati privremenu odgodu ili prekid liječenja epkoritamabom ovisno o težini CRS-a (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike s DLBCL-om treba hospitalizirati tijekom sljedeća 24 sata nakon primjene doze od 48 mg 15. dana 1. ciklusa kako bi se pratili mogući znakovi i simptomi CRS-a.

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH), uključujući smrtonosne slučajeve, prijavljena je u bolesnika koji su primali epkoritamab. HLH je sindrom opasan za život koji karakteriziraju vrućica, kožni osip, limfadenopatija, hepatomegalija i/ili splenomegalija te citopenije. HLH treba razmotriti kada je klinička slika CRS-a atipična ili dugotrajna. Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma HLH-a. U slučaju sumnje na HLH mora se prekinuti primjena epkoritamaba radi dijagnostičke obrade i započeti liječenje HLH-a.

Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS)

U bolesnika koji su primali epkoritamab pojavio se ICANS, uključujući događaje sa smrtnim ishodom. ICANS se može manifestirati kao afazija, promijenjena razina svijesti, oštećenje kognitivnih sposobnosti, motorička slabost, napadaji i cerebralni edem.

Većina slučajeva ICANS-a dogodila se unutar 1. ciklusa liječenja epkoritamabom, no neki su se javili s odgođenim početkom.

Potrebno je pratiti bolesnike na znakove i simptome ICANS-a nakon primjene epkoritamaba. Na prve znakove ili simptome ICANS-a treba uvesti liječenje kortikosteroidima i nesedirajućim antikonvulzivnim lijekovima, kako je potrebno (vidjeti dio 4.2, tablica 5). Potrebno je upozoriti bolesnike na znakove i simptome ICANS-a i na to da početak događaja može biti odgođen. Potrebno je savjetovati bolesnicima da se obrate svom zdravstvenom radniku i odmah potraže liječničku pomoć ako se znakovi ili simptomi pojave u bilo kojem trenutku. Treba odgoditi ili prekinuti primjenu epkoritamaba prema preporuci (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike s DLBCL-om treba hospitalizirati tijekom sljedeća 24 sata nakon primjene doze od 48 mg 15. dana 1. ciklusa kako bi se pratili znakovi i simptomi ICANS-a.

Ozbiljne infekcije

Liječenje epkoritamabom može dovesti do povećanog rizika od infekcija. Ozbiljne ili smrtonosne infekcije primijećene su u bolesnika liječenih epkoritamabom u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je izbjegavati primjenu epkoritamaba u bolesnika s klinički značajnim aktivnim sistemskim infekcijama.

Prema potrebi, treba primijeniti profilaktičke antimikrobne lijekove prije i tijekom liječenja epkoritamabom (vidjeti dio 4.2). Prije i nakon primjene epkoritamaba bolesnika treba pratiti na znakove i simptome infekcije te ga treba odgovarajuće liječiti. U slučaju febrilne neutropenije, u bolesnika treba procijeniti infekciju i primijeniti antibiotike, tekućine i drugu potpurnu skrb, u skladu s lokalnim smjernicama.

Slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (engl. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), uključujući smrtonosne slučajeve, prijavljeni su u bolesnika liječenih

epkoritamabom koji su također prethodno bili liječeni drugim imunosupresivnim lijekovima. Ako se tijekom liječenja epkoritamabom jave neurološki simptomi koji upućuju na PML, liječenje epkoritamabom treba prekinuti i započeti odgovarajuće dijagnostičke mjere.

Sindrom lize tumora (TLS)

TLS (engl. *Tumor Lysis Syndrome*) je prijavljen u bolesnika koji su primali epkoritamab (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s povećanim rizikom od pojave TLS-a preporučuju se hidracija i profilaktičko liječenje lijekom za smanjenje razine mokraćne kiseline. Bolesnike treba pratiti na znakove i simptome TLS-a, a osobito one s velikim tumorskim opterećenjem ili s tumorima brze proliferacije stanica i one sa smanjenom bubrežnom funkcijom. U bolesnika je potrebno pratiti biokemijske parametre u krvi i brzo djelovati u slučaju odstupanja.

Tumorsko razbuktavanje (engl. *tumor flare*)

Tumorsko razbuktavanje je prijavljeno u bolesnika liječenih epkoritamabom (vidjeti dio 4.8). Manifestacije mogu uključivati lokaliziranu bol i oticanje. U skladu s mehanizmom djelovanja epkoritamaba, tumorsko razbuktavanje vjerojatno je posljedica priljeva T-stanica na tumorska mjesta nakon primjene epkoritamaba.

Ne postoje posebni čimbenici rizika za tumorsko razbuktavanje koji su identificirani; međutim, u bolesnika s velikom tumorskom masom u neposrednoj blizini dišnih putova i/ili nekog vitalnog organa postoji povećan rizik od narušene funkcije tih struktura i pobola zbog kompresijskog učinka povećanog volumena tumora (engl. *mass effect*) uslijed njegova razbuktavanja. Bolesnike liječene epkoritamabom treba pratiti i procjenjivati na tumorsko razbuktavanje na kritičnim anatomskim mjestima.

CD20-negativna bolest

Dostupni su ograničeni podaci o bolesnicima s DLBCL-om negativnim na CD20 i bolesnicima s FL-om negativnim na CD20 liječenim epkoritamabom i moguće je da bolesnici s CD20-negativnim DLBCL-om i bolesnici s CD20-negativnim FL-om ostvaruju manju korist od liječenja u usporedbi s bolesnicima s CD20-pozitivnim DLBCL-om i bolesnicima s CD20-pozitivnim FL-om. Treba razmotriti potencijalne rizike i koristi liječenja epkoritamabom u bolesnika s CD20-negativnim DLBCL-om i FL-om.

Kartica za bolesnika

Liječnik mora upoznati bolesnika s rizikom od CRS-a i ICANS-a te njihovim znakovima i simptomima. Bolesnike se mora uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako se u bilo kojem trenutku pojave znakovi i simptomi CRS-a i/ili ICANS-a. Bolesnicima treba dati karticu za bolesnika i napomenuti da je uvijek moraju nositi sa sobom. U toj su kartici opisani simptomi CRS-a i ICANS-a kod čije pojave bolesnik mora odmah potražiti liječničku pomoć.

Imunizacija

Tijekom terapije epkoritamabom ne smiju se davati živa i/ili živa atenuirana cjepiva. Ispitivanja nisu provedena na bolesnicima koji su primili živa cjepiva.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u jednoj bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 21,9 mg sorbitola u jednoj bočici, što odgovara 27,33 mg/ml.

Ovaj lijek sadrži 0,42 mg polisorbata 80 u jednoj bočici, što odgovara 0,4 mg/ml. Polisorbat 80 može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Prolazno povišenje određenih proupalnih citokina zbog liječenja epkoritamabom može potisnuti aktivnosti enzima CYP450. Na početku liječenja epkoritamabom u bolesnika koji se liječe supstratima CYP450 uskog terapijskog indeksa, potrebno je razmotriti terapijsko praćenje njihove koncentracije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati korištenje učinkovite kontracepcije tijekom liječenja epkoritamabom i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze. Provjeriti status trudnoće u žena reproduktivne dobi prije početka liječenja epkoritamabom.

Trudnoća

Na temelju svog mehanizma djelovanja, epkoritamab može uzrokovati oštećenje fetusa, uključujući B-staničnu limfocitopeniju i promjene u normalnom imunosnom odgovoru, kada se primjenjuje trudnicama. Nema podataka o primjeni epkoritamaba u trudnica. Nisu provedena ispitivanja utjecaja epkoritamaba na reprodukciju životinja. IgG1 protutijela, kao što je epkoritamab, mogu proći kroz placentu što rezultira izlaganjem fetusa. Obavijestite trudnice o mogućem riziku za fetus. Ne preporučuje se koristiti epkoritamab tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se epkoritamab u majčino mlijeko niti njegov učinak na proizvodnju mlijeka. Budući da je poznato da su IgG protutijela prisutna u mlijeku, do neonatalne izloženosti epkoritamabu može doći putem laktacije. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom epkoritamab i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja epkoritamaba na plodnost (vidjeti dio 5.3). Utjecaj epkoritamaba na plodnost muškaraca i žena nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Epkoritamab značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog mogućnosti ICANS-a, bolesnici koji primaju epkoritamab izloženi su riziku od promjene razine svijesti (vidjeti dio 4.4). Bolesnike treba upozoriti da budu oprezni kada upravljaju vozilima, voze bicikl ili rukuju teškim ili potencijalno opasnim strojevima (ili da to u slučaju pojave simptoma izbjegavaju).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost epkoritamaba procijenjena je u nerandomiziranom ispitivanju GCT3013-01 s jednom skupinom od 382 bolesnika s relapsnim ili refraktornim B-velikostaničnim limfomom (N = 167), folikularnim limfomom (N = 129) i folikularnim limfomom (raspored povećanja doze u 3 koraka, N = 86) nakon dvije ili više linija sistemske terapije, a obuhvaćeni su svi bolesnici koji su bili uključeni u primjenu doze od 48 mg i primili najmanje jednu dozu epkoritamaba.

Sljedeće su nuspojave prijavljene s epkoritamabom tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet.

Medijan trajanja izloženosti epkoritamabu bio je 4,9 mjeseci (raspon: < 1 do 30 mjeseci).

Najčešće nuspojave (≥ 20 %) bile su CRS, reakcije na mjestu injekcije, umor, virusna infekcija, neutropenija, mišićno-koštana bol, pireksija i proljev.

Ozbiljne nuspojave javile su se u 50 % bolesnika. Najčešća ozbiljna nuspojava (≥ 10 %) bio je sindrom otpuštanja citokina (34 %). Četrnaest bolesnika (3,7 %) imalo je nuspojavu sa smrtnim ishodom (upala pluća u 9 (2,4 %) bolesnika, virusna infekcija u 4 (1,0 %) bolesnika i ICANS u 1 (0,3 %) bolesnika).

Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja javile su se u 6,8 % bolesnika. Prekid liječenja epkoritamabom zbog upale pluća dogodio se u 14 (3,7 %) bolesnika, virusne infekcije u 8 (2,1 %) bolesnika, umor u 2 (0,5 %) bolesnika, a CRS, ICANS, ili proljev, svaki u 1 (0,3 %) bolesnika.

Do odgode primjene doze zbog nuspojava došlo je u 42 % bolesnika. Nuspojave koje su dovele do odgode primjene doze (≥ 3 %) bile su virusne infekcije (17 %), CRS (11 %), neutropenija (5,2 %), upala pluća (4,7 %), infekcija gornjih dišnih puteva (4,2 %) i pireksija (3,7 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave za epkoritamab iz kliničkih ispitivanja (tablica 7) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i sukladno sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 7. Nuspojave prijavljene u bolesnika s relapsnim ili refraktornim LBCL-om ili FL-om liječenih epkoritamabom

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam ili nuspojava	Svi stupnjevi	3. – 4. stupanj
Infekcije i infestacije		
Virusna infekcija ^a	Vrlo često	Često
Upala pluća ^b	Vrlo često	Često
Infekcija gornjih dišnih puteva ^c	Vrlo često	Često
Gljivična infekcija ^d	Često	
Sepsa ^e	Često	Često
Celulitis	Često	Često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		
Tumorsko razbuktavanje	Često	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Neutropenija ^f	Vrlo često	Vrlo često
Anemija ^g	Vrlo često	Često
Trombocitopenija ^h	Vrlo često	Često
Limfopenija ⁱ	Vrlo često	Često
Febrilna neutropenija	Često	Često
Poremećaji imunološkog sustava		
Sindrom otpuštanja citokina ^j	Vrlo često	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Smanjeni apetit	Vrlo često	Manje često
Hipokalijemija	Često	Često
Hipofosfatemija	Često	Često

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam ili nuspojava	Svi stupnjevi	3. – 4. stupanj
Hipomagnezijemija	Često	Manje često
Sindrom lize tumora ^k	Često	Manje često
Poremećaji živčanog sustava		
Glavobolja	Vrlo često	Manje često
Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunosnog sustava ^j	Često	Manje često
Srčani poremećaji		
Srčana aritmija ^l	Često	Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
Pleuralna efuzija	Često	Često
Poremećaji probavnog sustava		
Proljev	Vrlo često	Manje često
Bol u abdomenu ^m	Vrlo često	Često
Mučnina	Vrlo često	Manje često
Povraćanje	Često	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Osip ⁿ	Vrlo često	
Pruritus	Često	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
Mišićno-koštana bol ^o	Vrlo često	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Reakcije na mjestu injekcije ^p	Vrlo često	
Umor ^q	Vrlo često	Često
Pireksija ^r	Vrlo često	Često
Edem ^s	Vrlo često	Često
Pretrage		
Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	Često	Često
Povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze	Često	Često
Povišene vrijednosti kreatinina u krvi	Često	
Snižene vrijednosti natrija u krvi ^t	Često	Manje često
Povišene vrijednosti alkalne fosfataze	Često	

Nuspojave su ocijenjene prema NCI CTCAE verziji 5.0

^aVirusna infekcija uključuje COVID-19, citomegalovirusni korioretinitis, citomegalovirusni kolitis, infekciju citomegalovirusom, reaktivaciju infekcije citomegalovirusom, virusni gastroenteritis, herpes simpleks, reaktivaciju herpes simpleksa, infekciju herpes virusom, herpes zoster, oralni herpes, sindrom postakutne bolesti COVID-19 i infekciju virusom varicella zoster.

^bUpala pluća uključuje upalu pluća u sklopu bolesti COVID-19 i upalu pluća

^cInfekcija gornjih dišnih puteva uključuje laringitis, faringitis, infekciju respiratornim sincicijskim virusom, rinitis, rinovirusnu infekciju i infekciju gornjih dišnih puteva

^dGljivična infekcija uključuje infekciju kandidom, kandidijazu jednjaka, oralnu kandidijazu i orofaringealnu kandidijazu.

^eSepsa uključuje bakterijemiju, sepsu i septički šok

^fNeutropenija uključuje neutropeniju i smanjeni broj neutrofila

^gAnemija uključuje anemiju i smanjeni feritin u serumu

^hTrombocitopenija uključuje smanjeni broj trombocita i trombocitopeniju

ⁱLimfopenija uključuje smanjeni broj limfocita i limfopeniju

^jDogađaji su stupnjevani na temelju usuglašenih kriterija Američkog društva za transplantaciju i staničnu terapiju (ASTCT).

^kKlinički sindrom lize tumora stupnjevan je prema Cairo-Bishopovoj definiciji.

^lSrčane aritmije uključuju bradikardiju, sinusnu bradikardiju, sinusnu tahikardiju, supraventrikularnu tahikardiju i tahikardiju

^mBol u abdomenu uključuje nelagodu u abdomenu, bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, osjetljivost abdomena na dodir

ⁿOsip uključuje osip, eritematozni osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritički osip, pustularni osip i vezikularni osip.

^oMišićno-koštana bol uključuje bol u leđima, bol u kostima, bol u slabinama, mišićno-koštanu bol u prsnom košu, mišićno-koštanu bol, mijalgiju, bol u vratu, ne-srčanu bol u prsnom košu, bol, bol u ekstremitetima, bol u kralježnici

^pReakcije na mjestu injekcije uključuju modrice na mjestu injekcije, eritem na mjestu injekcije, hipertrofiju mjesta injekcije, upalu na mjestu injekcije, masu na mjestu injekcije, nodul na mjestu injekcije, edem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, svrbež na mjestu injekcije, osip na mjestu injekcije, reakciju na mjestu injekcije, oticanje na mjestu injekcije i urtikariju na mjestu injekcije.

^qUmor uključuje asteniju, umor i letargiju

^rPireksija uključuje povišenu tjelesnu temperaturu i pireksiju

^sEdem uključuje edem lica, generalizirani edem, edem, periferni edem, periferno oticanje, oticanje i oticanje lica.

^tSnižene vrijednosti natrija u krvi uključuje snižene vrijednosti natrija u krvi i hiponatrijemiju

Opis odabranih nuspojava

Sindrom otpuštanja citokina

Raspored povećanja doze u 2 koraka (B-velikostanični limfom i folikularni limfom)

U ispitivanju GCT3013-01, CRS bilo kojeg stupnja pojavio se u 58 % (171/296) bolesnika s B-velikostaničnim limfomom i folikularnim limfomom liječenih epkoritamabom prema rasporedu povećanja doze u 2 koraka. Incidencija 1. stupnja bila je 35 %, 2. stupnja 21 %, a 3. stupnja javila se u 2,4 % bolesnika. Recidiv CRS-a pojavio se u 21 % bolesnika. CRS bilo kojeg stupnja pojavio se u 9,8 % bolesnika nakon početne doze (1. ciklus 1. dan); 13 % nakon međudoze (1. ciklus, 8. dan); 51 % nakon prve pune doze (1. ciklus, 15. dan), 6,5 % nakon druge pune doze (1. ciklus, 22. dan) i 3,7 % nakon treće pune doze (2. ciklus, 1. dan) ili nakon toga. Medijan vremena do pojave CRS-a od posljednje primijenjene doze epkoritamaba bio je 2 dana (raspon: od 1 do 12 dana). Medijan vremena do pojave nakon prve pune doze bio je 19,3 sata (raspon: < 0,1 do 7 dana). CRS se povukao u 99 % bolesnika, a medijan trajanja događaja CRS-a bio je 2 dana (raspon: od 1 do 54 dana).

Od 171 bolesnika kojemu se pojavio CRS, najčešći znakovi i simptomi CRS-a uključivali su pireksiju 99 %, hipotenziju 32 % i hipoksiju 16 %. Ostali znakovi i simptomi CRS-a zabilježeni u ≥ 3 % bolesnika uključivali su zimicu (11 %), tahikardiju (uključujući sinusnu tahikardiju (11 %)), glavobolju (8,2 %), mučninu (4,7 %) i povraćanje (4,1 %). Prolazno povišene vrijednosti jetrenih enzima (ALT ili AST $> 3 \times$ GGN) bile su prisutne istovremeno s CRS-om u 4,1 % bolesnika s CRS-om. Vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 za smjernice za praćenje i liječenje.

Raspored povećanja doze u 3 koraka (folikularni limfom)

U ispitivanju GCT3013-01, CRS bilo kojeg stupnja pojavio se u 49 % (42/86) bolesnika liječenih epkoritamabom prema preporučenom rasporedu povećanja doze u 3 koraka za liječenje folikularnog limfoma. Incidencija 1. stupnja bila je 40 %, 2. stupnja 9 %. Događaji CRS-a ≥ 3 . stupnja nisu zabilježeni. Recidiv CRS-a pojavio se u 23 % bolesnika. Većina događaja CRS-a pojavila se tijekom 1. ciklusa, a zabilježeni su u 48 % bolesnika. U 1. ciklusu, CRS se pojavio u 12 % bolesnika nakon početne doze (1. ciklus 1. dan); u 5,9 % bolesnika nakon međudoze (1. ciklus, 8. dan); u 15 % nakon druge međudoze (1. ciklus, 15. dan), a u 37 % bolesnika nakon prve pune doze (1. ciklus, 22. dan). Medijan vremena do pojave CRS-a od posljednje primijenjene doze epkoritamaba iznosio je 59 sati (raspon: od 1 do 8 dana). Medijan vremena do pojave nakon prve pune doze iznosio je 61 sat (raspon: od 1 do 8 dana). CRS se povukao u 100 % bolesnika, a medijan trajanja događaja CRS-a bio je 2 dana (raspon: od 1 do 14 dana).

Ozbiljne nuspojave zbog CRS-a zabilježene su u 28 % bolesnika koji su primali epkoritamab. Do odgode primjene doze zbog CRS-a došlo je u 19 % bolesnika koji su primali epkoritamab.

Od 42 bolesnika kojima se CRS pojavio kod primjene preporučene doze, najčešći (≥ 10 %) znakovi i simptomi CRS-a uključivali su pireksiju (100 %) i hipotenziju (14 %). Osim kortikosteroida, za liječenje CRS-a primijenjen je tocilizumab u 12 % bolesnika.

Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava

U ispitivanju GCT3013-01, ICANS se pojavio u 4,7 % (18/382) bolesnika liječenih epkoritamabom; 3,1 % imalo je 1. stupanj, a 1,3 % imalo je 2 stupanj. Jedan bolesnik (0,3 %) imao je ICANS događaj 5. stupnja (sa smrtnim ishodom). Medijan vremena do pojave prvog ICANS-a od početka liječenja epkoritamabom (1. ciklus 1. dan) bio je 18 dana (raspon: od 8 do 141 dana). ICANS se povukao u 94 % (17/18) bolesnika s potpornom skrbi. Medijan vremena do povlačenja ICANS-a bio je 2 dana (raspon: od 1 do 9 dana). U 18 bolesnika s ICANS-om, početak ICANS-a bio je prije CRS-a u 11 % bolesnika, istodobno s CRS-om u 44 %, nakon početka CRS-a u 17 %, a u odsutnosti CRS-a u 28 %.

Ozbiljne infekcije

B-velikostanični limfom

U ispitivanju GCT3013-01, ozbiljne infekcije bilo kojeg stupnja pojavile su se u 25 % (41/167) bolesnika s B-velikostaničnim limfomom liječenih epkoritamabom. Najčešće ozbiljne infekcije uključivale su COVID-19 (6,6 %), upalu pluća u sklopu bolesti COVID-19 (4,2 %), upalu pluća (3,6 %), sepsu (2,4 %), infekciju gornjih dišnih puteva (1,8 %), bakterijemiju (1,2 %) i septički šok (1,2 %). Medijan vremena od početka liječenja epkoritamabom (1. ciklus, 1. dan) do pojave prve ozbiljne infekcije iznosio je 56 dana (raspon: od 4 do 631 dan), s medijanom trajanja od 15 dana (raspon: od 4 do 125 dana). Infekcije 5. stupnja pojavile su se u 7 (4,2 %) bolesnika.

Folikularni limfom

U ispitivanju GCT3013-01, ozbiljne infekcije bilo kojeg stupnja pojavile su se u 32 % (68/215) bolesnika s folikularnim limfomom liječenih epkoritamabom. Najčešće ozbiljne infekcije uključivale su COVID-19 (8,8 %), upalu pluća u sklopu bolesti COVID-19 (5,6 %), upalu pluća (3,7 %), infekciju mokraćnog sustava (1,9 %) i upalu pluća koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (1,4 %). Medijan vremena do pojave prve ozbiljne infekcije od početka liječenja epkoritamabom (1. ciklus 1. dan) iznosio je 81 dan (raspon: od 1 do 636 dana), s medijanom trajanja od 18 dana (raspon: od 4 do 249 dana). Događaji infekcije 5. stupnja pojavili su se u 8 (3,7 %) bolesnika, od toga je njih 6 (2,8 %) bilo pripisano bolesti COVID-19 ili upali pluća u sklopu bolesti COVID-19.

Neutropenija

U ispitivanju GCT3013-01, neutropenija bilo kojeg stupnja pojavila se u 28% (105/382) bolesnika uključujući 23 % događaja 3. – 4. stupnja. Medijan vremena do pojave prvog događaja neutropenije/smanjenog broja neutrofila bio je 65 dana (raspon: od 2 do 750 dana), s medijanom trajanja od 15 dana (raspon: od 2 do 415 dana). Od 105 bolesnika kod kojih su se pojavili događaji neutropenije / smanjenog broja neutrofila, 61 % bolesnika primilo je G-CSF za liječenje navedenih događaja.

Sindrom lize tumora

U ispitivanju GCT3013-01, TLS se pojavio u 1,0 % (4/382) bolesnika. Medijan vremena do pojave bio je 18 dana (raspon: od 8 do 33 dana), a medijan trajanja 3 dana (raspon: od 2 do 4 dana).

Tumorsko razbuktavanje

U ispitivanju GCT3013-01, tumorsko razbuktavanje pojavilo se u 1,6 % (6/382) bolesnika i svi su događaji bili 2. stupnja. Medijan vremena do pojave bio je 19,5 dana (raspon: od 9 do 34 dana), a medijan trajanja bio je 9 dana (raspon od 1 do 50 dana).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, nadzirati bolesnika radi uočavanja bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava i primijeniti odgovarajuće potpuno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, druga monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FX27

Mehanizam djelovanja

Epkoritamab je humanizirano IgG1-bispecifično protutijelo koje se veže na specifični izvanstanični epitop CD20 na B stanicama i na CD3 na T stanicama. Aktivnost epkoritamaba ovisi o istovremenom angažmanu stanica raka koje eksprimiraju CD20 i endogenih T stanica koje eksprimiraju CD3. Vezanjem na te stanice epkoritamab inducira specifičnu aktivaciju T-stanica te T-stanicama posredovano ubijanje stanica koje eksprimiraju CD20.

Fc regija epkoritamaba je utišana da bi se spriječili imunosni efektorski mehanizmi neovisni o meti, kao što su stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), stanična citotoksičnost ovisna o komplementu (engl. *complement-dependent cellular cytotoxicity*, CDC) i stanična fagocitoza ovisna o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP).

Farmakodinamički učinci

Epkoritamab je izazvao brzo i trajno smanjenje cirkulirajućih B-stanica (definirano kao broj CD19 B-stanica ≤ 10 stanica/ μ l) u ispitanika koji imaju mjerljive B-stanice na početku liječenja. Na početku liječenja mjerljive cirkulirajuće B-stanice imalo je 21 % ispitanika (n = 33) s DLBCL-om i 50 % ispitanika (n = 56) s FL-om. Prolazno smanjenje cirkulirajućih T-stanica opaženo je odmah nakon primjene svake doze u 1. ciklusu nakon koje je u narednim ciklusima slijedila ekspanzija T-stanica.

U ispitivanju GCT3013-01, nakon supkutane primjene epkoritamaba u bolesnika s LBCL-om liječenih prema preporučenom rasporedu povećanja doze u 2 koraka, prolazna i umjerena povišenja cirkulirajućih razina odabranih citokina (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 i IL-10) javila su se uglavnom nakon prve pune doze (48 mg), s vršnim razinama između 1 do 4 dana nakon doze. Razine citokina vratile su se na početnu vrijednost prije sljedeće pune doze, međutim povišenje razina citokina moglo se primijetiti i nakon 1. ciklusa.

U ispitivanju GCT3013-01, nakon supkutane primjene epkoritamaba u bolesnika s FL-om liječenih prema preporučenom rasporedu povećanja doze u 3 koraka, medijan razina IL-6 povezan s rizikom od CRS-a ostao je dosljedno nizak nakon svake doze u 1. ciklusu i kasnije, a osobito nakon prve pune doze, u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni prema postupnom povećanju doze u 2 koraka.

Imunogenost

Protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) često su primijećena. U ispitivanjima GCT3013-01 i GCT3013-04, u kombiniranoj populaciji bolesnika s DLBCL-om i FL-om liječenih prema rasporedu povećanja doze u 2 koraka (0,16/0,8/48 mg), incidencija ADA-e nastale tijekom liječenja iznosila je 3,4 % (3,4 % pozitivnih, 93,9 % negativnih i 2,7 % neodređenih, N = 261 bolesnika koje se moglo procijeniti) odnosno 3,3 % (3,3 % pozitivnih, 95 % negativnih i 1,7 % neodređenih, N = 60 bolesnika koje se moglo procijeniti).

U ispitivanju GCT3013-01, u kohorti bolesnika s FL-om za ocjenu optimizacije liječenja, liječenih prema rasporedu povećanja doze u 3 koraka (0,16/0,8/3/48 mg) incidencija ADA-e nastalih tijekom liječenja iznosila je 7 % (7 % pozitivnih, 91,5 % negativnih i 1,4 % neodređenih, N = 71 bolesnika koje se moglo procijeniti). Bolesnik je klasificiran kao neodređen ako je na početku ispitivanja bilo potvrđeno da je ADA pozitivan, ali nema podataka da je pozitivnost potvrđena tijekom liječenja ili ako je za bolesnika ADA pozitivnog na početku ispitivanja tijekom liječenja potvrđen titar jednak ili niži od onog početnog.

Nisu uočeni dokazi o utjecaju ADA-e na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost, međutim, podaci su još uvijek ograničeni. Neutralizirajuća protutijela nisu procijenjena.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Difuzni B-velikostanični limfom

Ispitivanje GCT3013-01 bilo je otvoreno, multikohortno, multicentrično ispitivanje s jednom skupinom koje je procjenjivalo epkoritamab kao monoterapiju u bolesnika s relapsnim ili refraktornim B-velikostaničnim limfomom (LBCL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije, uključujući difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL). Ispitivanje uključuje dio s povećanjem doze i dio s povećanjem broja ispitanika. Dio ispitivanja s povećanjem broja ispitanika uključivao je kohortu agresivnog ne-Hodgkinovog limfoma (aNHL), kohortu indolentnog NHL-a (iNHL) i kohortu limfoma plaštenih stanica (engl. *mantle-cell lymphoma*, MCL). Pivotalnu aNHL kohortu činili su bolesnici s LBCL-om (N = 157), uključujući bolesnike s DLBCL-om (N = 139, od čega je 12 bolesnika imalo preraspodjelu MYC, BCL2 i/ili BCL6, tj. DH/TH), s B-staničnim limfomom visokog stupnja (HGBCL) (N = 9), s folikularnim limfomom stupnja 3B (FL) (N = 5) i bolesnike s primarnim medijastinalnim B-staničnim limfomom (PMBCL) (N = 4). U DLBCL kohorti, 29 % (40/139) bolesnika imalo je transformirani DLBCL uslijed indolentnog limfoma. Bolesnici uključeni u ispitivanje morali su imati potvrđenu novotvorinu CD20+ zrelih B-stanica prema klasifikaciji SZO-a iz 2016. ili klasifikaciji SZO-a iz 2008. godine, dokumentiranu u reprezentativnom patološkom nalazu, neuspjelu prethodnu autolognu transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (HSCT) ili nisu bili podobni za autolognu HSCT, broj limfocita $< 5 \times 10^9/l$ i najmanje 1 prethodnu terapiju koja sadrži anti-CD20 monoklonska protutijela. Ispitivanje je isključilo bolesnike s limfomom zahvaćenim središnjim živčanim sustavom (SŽS), prethodnom terapijom alogene HSCT ili transplantacijom solidnog organa, kroničnom zaraznom bolesti u tijeku, sve bolesnike s poznatom oslabljenom T-staničnom imunošću, klirensom kreatinina manjim od 45 ml/min, alanin aminotransferazom > 3 puta iznad gornje granice normale, srčanom ejekcijskom frakcijom nižom od 45 % i poznatom klinički značajnom kardiovaskularnom bolešću. Djelotvornost je procijenjena u 139 bolesnika s DLBCL-om koji su primili najmanje jednu dozu epkoritamaba s.c. u ciklusima od 4 tjedna, tj. 28 dana. Monoterapija epkoritamaba primjenjivana je prema preporučenom rasporedu postupnog povećanja doze u 2 koraka kako slijedi:

- 1. ciklus: epkoritamab 0,16 mg 1. dana, 0,8 mg 8. dana, 48 mg 15. dana i 22. dana
- 2. – 3. ciklus: epkoritamab 48 mg 1. dana, 8. dana, 15. dana i 22. dana
- 4. – 9. ciklus: epkoritamab 48 mg 1. dana i 15. dana
- 10. ciklus i nadalje: epkoritamab 48 mg 1. dana

Bolesnici su nastavili primati epkoritamab do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Demografske i početne značajke prikazane su u tablici 8.

Tablica 8. Demografske i početne značajke bolesnika s DLBCL-om u ispitivanju GCT3013-01

Značajke	(N = 139)
Dob	
Medijan, godine (min, max)	66 (22, 83)
< 65 godina, n (%)	66 (47)
65 do < 75 godina, n (%)	44 (32)
≥ 75 godina, n (%)	29 (21)
Muškarci, n (%)	85 (61)

Značajke	(N = 139)
Rasa, n (%)	
Bijelci	84 (60)
Azijati	27 (19)
Drugi	5 (4)
Nije prijavljeno	23 (17)
ECOG funkcionalni status; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stadij bolesti ^c kod početne dijagnoze, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Broj prethodnih linija antilimfomske terapije	
Medijan (min, max)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Povijest bolesti DLBCL; n (%)	
<i>de novo</i> DLBCL	97 (70)
DLBCL transformiran iz indolentnog limfoma	40 (29)
FISH analiza središnjeg laboratorija ^d , N = 88	
„Double-hit“ / „Triple-hit“ limfom, n (%)	12 (14)
Prethodni autologni HSCT	26 (19)
Prethodna terapija; n (%)	
Prethodni CAR-T	53 (38)
Primarna refraktorna bolest ^a	82 (59)
Refraktorni na ≥ 2 uzastopne linije prethodne antilimfomske terapije ^b	104 (75)
Refraktorni na posljednju liniju sistemske antineoplastične terapije ^b	114 (82)
Refraktorni na prethodnu anti-CD20 terapiju	117 (84)
Refraktorni na CAR-T	39 (28)
^a Bolesnik se smatra primarno refraktornim ako je refraktoran na prvu liniju antilimfomske terapije. ^b Bolesnik se smatra refraktornim ako ima progresiju bolesti tijekom terapije ili progresiju bolesti unutar < 6 mjeseci nakon dovršetka terapije. Smatra se da je bolesnik imao relaps ako je imao recidiv bolesti ≥ 6 mjeseci nakon dovršetka terapije. ^c Prema Ann Arbor klasifikaciji. ^d <i>Post hoc</i> središnja laboratorijska FISH analiza provedena je na dostupnim dijagnostičkim rezovima tumorskog tkiva na početku ispitivanja dobivenih od 88 bolesnika s DLBCL-om.	

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je ukupna stopa odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) određena Lugano kriterijima (2014.) prema procjeni Neovisnog odbora za procjenu (engl. *Independent Review Committee*, IRC). Medijan vremena praćenja bio je 15,7 mjeseci (raspon: od 0,3 do 23,5 mjeseci). Medijan trajanja izloženosti bio je 4,1 mjesec (raspon: od 0 do 23 mjeseca).

Tablica 9. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju GCT3013-01 u bolesnika s DLBCL-om^a

Mjera ishoda IRC procjena	Epkoritamab (N = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95 % CI)	(53,3; 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95 % CI)	(30,7; 47,5)

Mjera ishoda IRC procjena	Epkoritamab (N = 139)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16,3; 30,9)
DOR ^b	
Medijan (95 % CI), mjeseci	15,5 (9,7; NR)
DOCR ^b	
Medijan (95 % CI), mjeseci	NR (12,0; NR)
TTR, medijan (raspon), mjeseci	1,4 (1; 8,4)
CI (engl. <i>confidence interval</i>) = interval pouzdanosti; CR (engl. <i>complete response</i>) = potpun odgovor; DOR (engl. <i>duration of response</i>) = trajanje odgovora; DOCR (engl. <i>duration of complete response</i>) = trajanje potpunog odgovora; IRC (engl. <i>independent review committee</i>) = neovisni odbor za procjenu; ORR (engl. <i>overall response rate</i>) = ukupna stopa odgovora; PR (engl. <i>partial response</i>) = djelomični odgovor; TTR (engl. <i>time to response</i>) = vrijeme do odgovora ^a Određeno Lugano kriterijima (2014.) prema procjeni Neovisnog odbora za procjenu (IRC) ^b Uključuje bolesnike s početnom progresivnom bolešću (engl. <i>progressive disease</i> PD) prema Lugano kriterijima ili neodređenim odgovorom (engl. <i>indeterminate response</i> , IR) prema kriterijima LYRIC koji su kasnije ostvarili PR/CR.	

Medijan vremena do CR-a bio je 2,6 mjeseci (raspon: od 1,2 do 10,2 mjeseca).

Folikularni limfom

Ispitivanje GCT3013-01 bilo je otvoreno, multikohortno, multicentrično ispitivanje s jednom skupinom u kojem se procjenjivao epkoritamab kao monoterapija u bolesnika s relapsnim ili refraktornim folikularnim limfomom (FL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije. Ispitivanje se sastoji od dijela s povećanjem doze, dijela s proširenim obuhvatom ispitanika i dijela s optimizacijom postupnog povećanja doze u kojem se postupno povećavala doza u 3 koraka. Dio ispitivanja s proširenim obuhvatom ispitanika uključivao je kohortu s agresivnim ne-Hodgkinovim limfomom (aNHL), kohortu s indolentnim NHL-om (iNHL) i kohortu s limfomom plaštenih stanica (MCL). Pivotalna kohorta s iNHL-om uključivala je bolesnike s FL-om. Bolesnici uključeni u ispitivanje morali su imati potvrđenu novotvorinu CD20+ zrelih B-stanica prema klasifikaciji SZO-a iz 2016. ili klasifikaciji SZO-a iz 2008. godine, dokumentiranu u reprezentativnom patološkom nalazu s histološki potvrđenim FL-om 1-3A u inicijalnoj dijagnozi bez kliničkih ili patoloških dokaza transformacije. Svi su bolesnici imali relapsnu ili refraktornu bolest na zadnju prethodnu liniju terapije i prethodno su bili liječeni s najmanje 2 linije sistemske antineoplastične terapije, uključujući najmanje 1 terapiju koja je sadržavala anti-CD20 monoklonska protutijela i alkilirajući lijek ili lenalidomid. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici kojima je limfom zahvaćao središnji živčani sustav (SŽS), s prethodnim alogenim HSCT-om ili transplantacijom solidnog organa, aktivnom zaraznom bolešću u tijeku, svi bolesnici s poznatom oslabljenom T-staničnom imunošću, klirensom kreatinina manjim od 45 ml/min, alanin aminotransferazom > 3 puta iznad gornje granice normale i srčanom ejakcijskom frakcijom nižom od 45 %. Djelotvornost je procijenjena u 128 bolesnika koji su epkoritamab primali supkutano (s.c.) u ciklusima od 4 tjedna, tj. 28 dana. Epkoritamab je primjenjivan kao monoterapija, prema rasporedu postupnog povećanja doze u 2 koraka na sljedeći način:

- 1. ciklus: epkoritamab 0,16 mg 1. dana, 0,8 mg 8. dana, 48 mg 15. dana i 22. dana
- 2. – 3. ciklus: epkoritamab 48 mg 1. dana, 8. dana, 15. dana i 22. dana
- 4. – 9. ciklus: epkoritamab 48 mg 1. dana i 15. dana
- 10. ciklus i nadalje: epkoritamab 48 mg 1. dana.

Bolesnici su nastavili primati epkoritamab do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Medijan broja započetih ciklusa iznosio je 8, a 60 % bolesnika primilo je 6 ciklusa.

Demografske i početne značajke prikazane su u tablici 10.

Tablica 10: Demografske i početne značajke bolesnika s FL-om u ispitivanju GCT3013-01

Značajke	(N = 128)
Dob	
Medijan, godine (min, maks)	65 (39; 84)
< 65 godina, n (%)	61 (48)
od 65 do < 75 godina, n (%)	50 (39)
≥ 75 godina, n (%)	17 (13)
Muškarci, (%)	79 (62)
Rasa, n (%)	
bijelci	77 (60)
Azijati	7 (6)
ostalo	2 (1.6)
nije zabilježeno	42 (33)
ECOG funkcionalni status, n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Broj prethodnih linija terapije, n (%)	
medijan (min, maks)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Ann Arbor klasifikacija stupnjeva (%)	
stupanj III/IV	109 (85)
FLIPI na početku, n (%)	
2	31 (24)
3 – 5	78 (61)
Velika tumorska masa (<i>bulky disease</i>), n (%)	33 (26)
Prethodna terapija, n (%)	
autologna transplantacija matičnih stanica	24 (19)
terapija stanicama s kimeričnim antigenskim receptorom (CAR-T stanice)	6 (5)
terapija rituksimabom plus lenalidomidom	27 (21)
inhibitor PI3K	29 (23)
Progresija bolesti tijekom 24 mjeseca od prve sistemske terapije	67 (52)
Refraktorni na:	
≥ 2 uzastopne linije prethodne terapije protiv limfoma	70 (55)
posljednju liniju sistemske antineoplastične terapije	88 (69)
prethodnu terapiju anti-CD20 monoklonskim protutijelom	101 (79)
terapiju anti-CD20 monoklonskim protutijelom i terapiju alkilirajućim lijekom	90 (70)

Djelotvornost je utvrđena na temelju ukupne stope odgovora (ORR) određene Lugano kriterijima (2014.) prema procjeni Neovisnog odbora za procjenu (IRC). Medijan vremena praćenja trajanja odgovora (DOR) bio je 16,2 mjeseca. Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u tablici 11.

Tablica 11. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju GCT3013-01 u bolesnika s FL-om

Mjera ishoda ^a IRC procjena	Epkoritamab (N = 128)
ORR ^b , n (%)	106 (83)
(95 % CI)	(75,1; 88,9)
CR ^b , n (%)	81 (63)
(95 % CI)	(54,3; 71,6)
PR ^b , n (%)	25 (20)
(95 % CI)	(13,1; 27,5)
DOR ^b	
medijan (95 % CI), mjeseci	21,4 (13,7; NR)
DOCR ^b	
medijan (95% CI), mjeseci	NR (21,4; NR)
12-mjesečna procjena, % (95 % CI)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, medijan (raspon), mjeseci	1,4 (1; 3)
CI (engl. <i>confidence interval</i>) = interval pouzdanosti; CR (engl. <i>complete response</i>) = potpun odgovor; DOR (engl. <i>duration of response</i>) = trajanje odgovora; DOCR (engl. <i>duration of complete response</i>) = trajanje potpunog odgovora; IRC (engl. <i>independent review committee</i>) = neovisni odbor za procjenu; ORR (engl. <i>overall response rate</i>) = ukupna stopa odgovora; PFS (engl. <i>progression-free survival</i>) = preživljenje bez progresije bolesti; TTR = vrijeme do odgovora ^a Određeno Lugano kriterijima (2014.) prema procjeni Neovisnog odbora za procjenu (IRC). ^b Uključuje bolesnike s početnom progresivnom bolešću (engl. <i>progressive disease</i> PD) prema Lugano kriterijima ili neodređenim odgovorom (engl. <i>indeterminate response</i> , IR) prema kriterijima LYRIC koji su kasnije ostvarili PR/CR.	

Medijan vremena do potpunog odgovora iznosio je 1,5 mjeseci (raspon: od 1,2 do 11,1 mjesec).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka epkoritamaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju zloćudne bolesti zrelih B-stanica prema Planu istraživanja u pedijatrijskoj populaciji (PIP-u), za odobrenu indikaciju (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Populacijska farmakokinetika nakon supkutane primjene epkoritamaba opisana je modelom s dva odjeljka sa supkutanim apsorpcijom prvog reda i ciljem posredovanom eliminacijom lijeka. Uočena je umjerena do visoka farmakokinetička varijabilnost za epkoritamab i karakterizirana je interindividualnom varijabilnošću (IIV) u rasponu od 25,7 % do 137,5 % koeficijenta varijacije (CV) za farmakokinetičke parametre epkoritamaba.

Na temelju pojedinačno procijenjene izloženosti bolesnika s LBCL-om u ispitivanju GCT3013-01 primjenom populacijskog farmakokinetičkog modeliranja, nakon primjene s.c. doze epkoritamaba od 48 mg prema preporučenom rasporedu povećanja doze u 2 koraka, geometrijska sredina (% CV) C_{max} epkoritamaba iznosi 10,8 µg/ml (41,7 %), a AUC_{0-7d} 68,9 dana*µg/ml (45,1 %) na kraju tjednog rasporeda doziranja. C_{trough} u 12. tjednu je 8,4 (53,3 %) µg/ml. Geometrijska sredina (% CV) C_{max}

epkoritamaba je 7,52 µg/ml (41,1 %), a AUC_{0-14d} je 82,6 dana*µg/ml (49,3 %) na kraju rasporeda doziranja jednom svaka 2 tjedna (q2w). C_{trough} za q2w raspored je 4,1 (73,9 %) µg/ml. Geometrijska sredina (% CV) C_{max} epkoritamaba je 4,76 µg/ml (51,6 %), a AUC_{0-28d} je 74,3 dana*µg/ml (69,5 %) u stanju dinamičke ravnoteže tijekom rasporeda doziranja svaka 4 tjedna (q4w). C_{trough} za q4w raspored je 1,2 (130 %) µg/ml.

Parametri izloženosti epkoritamabu u bolesnika s FL-om podudarali su se s parametrima izloženosti u bolesnika s LBCL-om. Izloženosti epkoritamabu u ispitanika s FL-om liječenih prema rasporedu povećanja doze u 3 koraka slične su onima liječenim prema rasporedu povećanja doze u 2 koraka osim što su, kako je i očekivano, u 1. ciklusu 15. dana najniže vrijednosti koncentracije bile prolazno niže nakon druge međudoze (3 mg) kod rasporeda povećanja doze u 3 koraka u usporedbi s prvom punom dozom od 48 mg kod rasporeda povećanja doze u 2 koraka.

Apsorpcija

Vršne koncentracije pojavile su se oko 3 – 4 dana (T_{max}) u bolesnika s LBCL-om koji su primili pune doze od 48 mg.

Distribucija

Geometrijska sredina (% CV) središnjeg volumena distribucije je 8,27 l (27,5 %), a prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je 25,6 l (81,8 %) na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja.

Biotransformacija

Metabolički put epkoritamaba nije izravno ispitan. Kao i drugi proteinski lijekovi, očekuje se da će se epkoritamab razgraditi u male peptide i aminokiseline putem kataboličkih puteva.

Eliminacija

Očekuje se da će epkoritamab prolaziti ciljno posredovan klirens podložen zasićenju. Geometrijska sredina (% CV) klirensa (l/dan) je 0,441 (27,8 %). Poluvijek epkoritamaba ovisi o koncentraciji. Geometrijska sredina poluvijeka pune doze epkoritamaba (48 mg) izvedena iz populacijskog farmakokinetičkog modela iznosila je od 22 do 25 dana na temelju učestalosti doziranja.

Posebne populacije

Nisu uočeni klinički važni učinci na farmakokinetiku epkoritamaba (AUC u 1. ciklusu unutar približno 36 %) na temelju dobi (20 do 89 godina), spola ili rase/etničke pripadnosti (bijelac, Azijat i drugi), klirensa kreatinina kod blagog do umjerenog oštećenja funkcije bubrega (CrCl ≥ 30 ml/min do CrCl < 90 ml/min) i blagog oštećenja jetre (ukupni bilirubin ≤ GGN i AST > GGN ili ukupni bilirubin 1 do 1,5 puta GGN i bilo koji AST) nakon računanja razlika u tjelesnoj masi. Nisu ispitivani bolesnici s teškom bubrežnom bolešću i krajnjim stadijem bubrežne bolesti (CrCl < 30 ml/min) ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin > 3 puta GGN i bilo koji AST). Postoje vrlo ograničeni podaci za umjereno oštećenje jetre (ukupni bilirubin > 1,5 do 3 puta GGN i bilo koji AST, N = 1). Stoga je farmakokinetika epkoritamaba nepoznata u tim populacijama.

Kao i drugi terapijski proteini, tjelesna masa (39 do 172 kg) ima statistički značajan učinak na farmakokinetiku epkoritamaba. Na temelju analize izloženosti-odgovora i kliničkih podataka, uzimajući u obzir izloženost u bolesnika s niskom tjelesnom masom (npr. 46 kg) ili visokom tjelesnom masom (npr. 105 kg) i u svim kategorijama tjelesne mase (< 65 kg, 65-< 85, ≥ 85), učinak na izloženost nije klinički značajan.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika epkoritamaba u pedijatrijskih bolesnika nije utvrđena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Farmakologija i/ili toksikologija u životinja

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne ili razvojne toksičnosti epkoritamaba na životinjama. Učinci općenito u skladu s farmakološkim mehanizmom djelovanja epkoritamaba primijećeni su u *cynomolgus* (makaki) majmuna. Ti su nalazi uključivali kliničke znakove štetnih učinaka povezane s dozom (uključujući povraćanje, smanjenu aktivnost i smrtnost pri visokim dozama) i otpuštanje citokina, reverzibilne hematološke promjene, reverzibilnu depleciju B-stanica u perifernoj krvi i reverzibilno smanjenje broja limfoidnih stanica u sekundarnim limfoidnim tkivima.

Mutagenost

Ispitivanja mutagenosti na životinjama nisu provedena.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti na životinjama.

Poremećaj plodnosti

Nisu provedena ispitivanja plodnosti na životinjama s epkoritamabom; međutim, epkoritamab nije uzrokovao toksikološke promjene u reproduktivnim organima mužjaka ili ženki *cynomolgus* (makaki) majmuna u dozama do 1 mg/kg/tjedno u ispitivanju intravenske opće toksičnosti u trajanju od 5 tjedana. AUC izloženosti (vremenski prosjek tijekom 7 dana) pri visokoj dozi u *cynomolgus* (makaki) majmuna bile su slične onima u bolesnika (AUC_{0-7d}) koji su primali preporučenu dozu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat trihidrat
acetatna kiselina
sorbitol (E420)
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima i/ili otopinama za razrjeđivanje osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine

Razrijeđeni ili pripremljeni epkoritamab

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C uključujući do 12 sati na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C).

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na

temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je razrjeđivanje obavljeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Svedite na minimum izlaganje dnevnom svjetlu. Ostavite otopinu epkoritamaba da postigne sobnu temperaturu prije primjene. Bacite neiskorištenu otopinu epkoritamaba nakon isteka dopuštenog vremena čuvanja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja / prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I s bromobutilnim gumenim čepom obloženim fluoropolimerom na mjestu kontakta i aluminijskim prstenom s plastičnom svjetloplavom *flip-off* kapicom, koja sadrži 4 mg u 0,8 ml otopine za injekciju.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema epkoritamaba

Prije pripreme epkoritamaba pažljivo pročitajte cijeli ovaj dio. **Određene doze** (početna doza (0,16 mg) i međudoza (0,8 mg)) epkoritamaba potrebno je prije primjene **razrijediti**. Epkoritamab se može razrijediti pomoću dvije različite metode, a to su ili metoda upotrebe bočice ili metoda upotrebe štrcaljke.

Budući da pogrešna priprema može dovesti do pogrešne doze, nužno je slijediti sve upute navedene u nastavku.

Epkoritamab mora pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik kao supkutanu injekciju.

Jedna bočica epkoritamaba namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Svaka bočica sadrži suvišak lijeka koji omogućava izvlačenje navedene količine.

Primjena epkoritamaba odvija se tijekom ciklusa od 28 dana, slijedeći raspored doziranja iz dijela 4.2.

Epkoritamab treba prije primjene vizualno pregledati da ne sadrži strane čestice i da nije promijenio boju. Otopina za injekciju treba biti bezbojna do blago žuta otopina. Nemojte upotrijebiti ako je otopina promijenila boju, zamućena je ili su u njoj prisutne strane čestice.

Epkoritamab treba pripremiti aseptičnom tehnikom. Razrijeđenu otopinu nije potrebno filtrirati.

Priprema razrijeđenog epkoritamaba metodom upotrebe prazne sterilne bočice

Upute za pripremu početne doze od 0,16 mg – potrebna su 2 razrijeđenja – metoda upotrebe prazne sterilne bočice

Za svaki korak prijenosa upotrijebite štrcaljku, bočicu i iglu odgovarajuće veličine.

- | | |
|----|---|
| 1) | Pripremite bočicu epkoritamaba |
| a) | Izvadite iz hladnjaka jednu bočicu epkoritamaba od 4 mg/0,8 ml sa svjetloplavom kapicom. |
| b) | Ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu, ali ne dulje od 1 sata. |
| c) | Lagano vrtite bočicu epkoritamaba. |

NEMOJTE za miješanje sadržaja bočice koristiti uređaj niti snažno protresati bočicu.

2)	Napravite prvo razrjeđenje a) Označite praznu bočicu odgovarajuće veličine kao „ razrjeđenje A ”. b) Prenesite 0,8 ml epkoritamaba u bočicu s oznakom razrjeđenje A . c) Prenesite 4,2 ml sterilne otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) u bočicu s oznakom razrjeđenje A . Prvo razrjeđenje otopine sadrži 0,8 mg/ml epkoritamaba. d) Lagano vrtite bočicu s oznakom razrjeđenje A 30 – 45 sekundi.
3)	Napravite drugo razrjeđenje a) Označite praznu bočicu odgovarajuće veličine kao „ razrjeđenje B ”. b) Prenesite 2 ml otopine iz bočice s oznakom razrjeđenje A u bočicu s oznakom razrjeđenje B . Bočica s oznakom razrjeđenje A više nije potrebna i treba je baciti. c) Prenesite 8 ml sterilne otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) u bočicu s oznakom razrjeđenje B kako biste dobili konačnu koncentraciju od 0,16 mg/ml. d) Lagano vrtite bočicu s oznakom razrjeđenje B 30 – 45 sekundi.
4)	Izvucite dozu Izvucite 1 ml razrijeđenog epkoritamaba iz bočice s oznakom razrjeđenje B u štrcaljku. Bočica s oznakom razrjeđenje B više nije potrebna i treba je baciti.
5)	Označite štrcaljku Označite štrcaljku nazivom lijeka, jačinom doze (0,16 mg), datumom i vremenom u danu. Uvjete čuvanja razrijeđenog epkoritamaba vidjeti u dijelu 6.3.
6)	Bacite bočicu i sav neiskorišteni dio epkoritamaba sukladno nacionalnim propisima.

Upute za pripremu međudoze od 0,8 mg – **potrebno je 1 razrjeđenje – metoda upotrebe prazne sterilne bočice**

Za svaki korak prijenosa upotrijebite štrcaljku, bočicu i iglu odgovarajuće veličine.

1)	Pripremite bočicu epkoritamaba a) Izvadite iz hladnjaka jednu bočicu epkoritamaba od 4 mg/0,8 ml sa svjetloplavom kapicom . b) Ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu, ali ne dulje od 1 sata. c) Lagano vrtite bočicu epkoritamaba. NEMOJTE za miješanje sadržaja bočice koristiti uređaj niti snažno protresati bočicu.
2)	Napravite razrjeđenje a) Označite praznu bočicu odgovarajuće veličine kao „ razrjeđenje A ”. b) Prenesite 0,8 ml epkoritamaba u bočicu s oznakom razrjeđenje A . c) Prenesite 4,2 ml sterilne otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) u bočicu s oznakom razrjeđenje A kako biste dobili konačnu koncentraciju od 0,8 mg/ml. d) Lagano vrtite bočicu s oznakom razrjeđenje A 30 – 45 sekundi.
3)	Izvucite dozu Izvucite 1 ml razrijeđenog epkoritamaba iz bočice s oznakom razrjeđenje A u štrcaljku. Bočica s oznakom razrjeđenje A više nije potrebna i treba je baciti.
4)	Označite štrcaljku Označite štrcaljku nazivom lijeka, jačinom doze (0,8 mg), datumom i vremenom u danu. Uvjete čuvanja razrijeđenog epkoritamaba vidjeti u dijelu 6.3.
5)	Bacite bočicu i sav neiskorišteni dio epkoritamaba sukladno nacionalnim propisima.

Priprema razrijeđenog epkoritamaba metodom upotrebe sterilne štrcaljke

Upute za pripremu početne doze od 0,16 mg – potrebna su 2 razrjeđenja – metoda upotrebe sterilne štrcaljke

Za svaki korak prijenosa upotrijebite štrcaljku i iglu odgovarajuće veličine.

1) Pripremite bočicu epkoritamaba a) Izvadite iz hladnjaka jednu bočicu epkoritamaba od 4 mg/0,8 ml sa svjetloplavom kapicom. b) Ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu, ali ne dulje od 1 sata. c) Lagano vrtite bočicu epkoritamaba. NEMOJTE za miješanje sadržaja bočice koristiti uređaj niti snažno protresati bočicu.
2) Napravite prvo razrjeđenje a) Označite štrcaljku odgovarajuće veličine kao „razrjeđenje A”. b) Izvucite 4,2 ml sterilne otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) u štrcaljku s oznakom razrjeđenje A. Uvucite i približno 0,2 ml zraka u štrcaljku. c) U novu štrcaljku označenu kao „štrcaljka 1“ izvucite 0,8 ml epkoritamaba. d) Spojite dvije štrcaljke i potisnite 0,8 ml epkoritamaba u štrcaljku s oznakom razrjeđenje A. Prvo razrjeđenje otopine sadrži 0,8 mg/ml epkoritamaba. e) Lagano miješajte okretanjem spojenih štrcaljki za 180 stupnjeva 5 puta. f) Odspojite štrcaljke i bacite štrcaljku 1.
3) Napravite drugo razrjeđenje a) Označite štrcaljku odgovarajuće veličine kao „razrjeđenje B”. b) Izvucite 8 ml sterilne otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) u štrcaljku s oznakom razrjeđenje B. Uvucite i približno 0,2 ml zraka u štrcaljku. c) Označite drugu štrcaljku odgovarajuće veličine kao „štrcaljka 2”. d) Spojite štrcaljku 2 na štrcaljku s oznakom razrjeđenje A i prenesite 2 ml otopine u štrcaljku 2. Štrcaljka s oznakom razrjeđenje A više nije potrebna i treba je baciti. e) Spojite štrcaljku 2 na štrcaljku s oznakom razrjeđenje B i potisnite 2 ml otopine u štrcaljku s oznakom razrjeđenje B kako biste dobili konačnu koncentraciju od 0,16 mg/ml. f) Lagano miješajte okretanjem spojenih štrcaljki za 180 stupnjeva 5 puta. g) Odspojite štrcaljke i bacite štrcaljku 2.
4) Izvucite dozu Spojite i prenesite 1 ml razrijeđenog epkoritamaba iz štrcaljke s oznakom razrjeđenje B u novu štrcaljku. Štrcaljka s oznakom razrjeđenje B više nije potrebna i treba je baciti.
5) Označite štrcaljku Označite štrcaljku nazivom lijeka, jačinom doze (0,16 mg), datumom i vremenom u danu.
6) Bacite bočicu i sav neiskorišteni dio epkoritamaba sukladno nacionalnim propisima.

Upute za pripremu međudoze od 0,8 mg – potrebno je 1 razrjeđenje – metoda upotrebe sterilne štrcaljke

Za svaki korak prijenosa upotrijebite štrcaljku i iglu odgovarajuće veličine.

1) Pripremite bočicu epkoritamaba a) Izvadite iz hladnjaka jednu bočicu epkoritamaba od 4 mg/0,8 ml sa svjetloplavom kapicom. b) Ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu, ali ne dulje od 1 sata. c) Lagano vrtite bočicu epkoritamaba. NEMOJTE za miješanje sadržaja bočice koristiti uređaj niti snažno protresati bočicu.
2) Napravite razrjeđenje a) Označite štrcaljku odgovarajuće veličine kao „razrjeđenje A”. b) Izvucite 4,2 ml sterilne otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) u štrcaljku s oznakom razrjeđenje A. Uvucite i približno 0,2 ml zraka u štrcaljku.

c) U novu štrcaljku označenu kao „ štrcaljka 1 “ izvucite 0,8 ml epkoritamaba . d) Spojite dvije štrcaljke i potisnite 0,8 ml epkoritamaba u štrcaljku s oznakom razrjeđenje A kako biste dobili konačnu koncentraciju od 0,8 mg/ml. e) Lagano miješajte okretanjem spojenih štrcaljki za 180 stupnjeva 5 puta. f) Odspojite štrcaljke i bacite štrcaljku 1 .
3) Izvucite dozu Spojite novu štrcaljku na štrcaljku s oznakom razrjeđenje A i prenesite 1 ml razrijeđenog epkoritamaba u novu štrcaljku. Štrcaljka s oznakom razrjeđenje A više nije potrebna i treba je baciti.
4) Označite štrcaljku Označite štrcaljku nazivom lijeka, jačinom doze (0,8 mg), datumom i vremenom u danu.
5) Bacite bočicu i sav neiskorišteni dio epkoritamaba sukladno nacionalnim propisima.

Priprema doze epkoritamaba od 3 mg

Upute za pripremu druge međudoze od 3 mg – **razrjeđenje nije potrebno**

Doza od 3 mg epkoritamaba potrebna je samo za bolesnike s FL-om (vidjeti dio 4.2).

1) Pripremite bočicu epkoritamaba a) Izvadite iz hladnjaka jednu bočicu epkoritamaba od 4 mg/0,8 ml sa svjetloplavom kapicom . b) Ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu, ali ne dulje od 1 sata. c) Lagano vrtite bočicu epkoritamaba. NEMOJTE za miješanje sadržaja bočice koristiti uređaj niti snažno protresati bočicu.
2) Izvucite dozu Izvucite 0,6 ml epkoritamaba u štrcaljku.
3) Označite štrcaljku Označite štrcaljku nazivom lijeka, jačinom doze (3 mg), datumom i vremenom u danu. Uvjete čuvanje pripremljenog epkoritamaba vidjeti u dijelu 6.3.
4) Bacite bočicu i sav neiskorišteni dio epkoritamaba sukladno nacionalnim propisima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1759/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. rujna 2023.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17. srpnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Tepkinly 48 mg otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 0,8 ml sadrži 48 mg epkoritamaba u koncentraciji od 60 mg/ml.

Svaka bočica sadrži suvišak lijeka koji omogućava izvlačenje navedene količine.

Epkoritamab je humanizirano imunoglobulinsko G1 (IgG1) bispecifično protutijelo na antigene CD3 i CD20, proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica lijeka Tepkinly sadrži 21,9 mg sorbitola i 0,42 mg polisorbata 80. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bezbojna do blago žuta otopina, pH vrijednosti 5,5 i osmolalnosti od približno 211 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tepkinly je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim difuznim B-velikostaničnim limfomom (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije.

Tepkinly je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim folikularnim limfomom (FL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Tepkinly se smije primjenjivati samo pod nadzorom zdravstvenog radnika osposobljenog za primjenu terapije protiv raka. Prije primjene epkoritamaba u 1. ciklusu, mora se osigurati dostupnost najmanje 1 doze tocilizumaba za primjenu u slučaju CRS-a. Treba biti omogućen pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od primjene prethodne doze.

Doziranje

Preporučena premedikacija i raspored primjene doze

Tepkinly treba primjenjivati prema rasporedu postupnog povećavanja doze u 28-dnevnim ciklusima, kako je navedeno u tablici 1 za bolesnike s difuznim B-velikostaničnim limfomom, i tablici 2 za bolesnike s folikularnim limfomom.

Tablica 1. Raspored postupnog povećavanja doze lijeka Tepkinly u 2 koraka za bolesnike s difuznim B-velikostaničnim limfomom

Raspored doziranja	Ciklus liječenja	Dani	Doza epkoritamaba (mg) ^a
Tjedno	1. ciklus	1.	0,16 mg (1. doza postupnog povećanja)
		8.	0,8 mg (2. doza postupnog povećanja)
		15.	48 mg (prva puna doza)
		22.	48 mg
Tjedno	2. – 3. ciklus	1., 8., 15., 22.	48 mg
Svaka dva tjedna	4. – 9. ciklus	1., 15.	48 mg
Svaka četiri tjedna	10.+ ciklusi	1.	48 mg
^a 0,16 mg je početna doza, 0,8 mg je međudoza, a 48 mg je puna doza			

Tablica 2. Raspored postupnog povećavanja doze lijeka Tepkinly u 3 koraka za bolesnike s folikularnim limfomom

Raspored doziranja	Ciklus liječenja	Dani	Doza epkoritamaba (mg) ^a
Tjedno	1. ciklus	1.	0,16 mg (1. doza postupnog povećanja)
		8.	0,8 mg (2. doza postupnog povećanja)
		15.	3 mg (3. doza postupnog povećanja)
		22.	48 mg (prva puna doza)
Tjedno	2. – 3. ciklus	1., 8., 15., 22.	48 mg
Svaka dva tjedna	4. – 9. ciklus	1., 15.	48 mg
Svaka četiri tjedna	10.+ ciklusi	1.	48 mg
^a 0,16 mg je početna doza, 0,8 mg je međudoza, 3 mg je druga međudoza, a 48 mg je puna doza			

Tepkinly treba primjenjivati do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Pojedinosti o preporučenoj premedikaciji za sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) prikazane su u tablici 3.

Tablica 3. Premedikacija za epkoritamab

Ciklus	Skupina bolesnika kojoj treba premedikacija	Premedikacija	Primjena
1. ciklus	Svi bolesnici	deksametazon ^b (15 mg peroralno ili intravenski) ili prednizolon (100 mg peroralno ili intravenski) ili ekvivalent	30 – 120 minuta prije svake tjedne primjene epkoritamaba - i tijekom tri uzastopna dana nakon svake tjedne primjene epkoritamaba u 1. ciklusu
		- difenhidramin (50 mg peroralno ili intravenski) ili ekvivalent - paracetamol (650 do 1000 mg peroralno)	30 – 120 minuta prije svake tjedne primjene epkoritamaba

2. ciklus i svi sljedeći	Bolesnici koji su uz prethodnu dozu imali CRS 2. ili 3. stupnja ^a	deksametazon ^b (15 mg peroralno ili intravenski) ili prednizolon (100 mg peroralno ili intravenski) ili ekvivalent	• 30 – 120 minuta prije sljedeće primjene epkoritamaba nakon događaja CRS-a 2. ili 3. stupnja^a • i tijekom tri uzastopna dana nakon sljedeće primjene epkoritamaba dok se epkoritamab ne primijeni bez naknadnog CRS-a bilo kojeg stupnja
^a Bolesnicima će se trajno prekinuti liječenje epkoritamabom nakon događaja CRS-a 4. stupnja. ^b Na temelju optimizacijskog ispitivanja GCT3013-01, deksametazon je preferirani kortikosteroid za profilaksu CRS-a.			

Profilaksa protiv upale pluća koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (PCP) i infekcija herpes virusom naročito se preporučuje tijekom istodobne uporabe steroida.

Tepkinly treba primijeniti u adekvatno hidriranih bolesnika.

Strogo se preporučuje da se svi bolesnici pridržavaju sljedećih smjernica za unos tekućine tijekom 1. ciklusa, osim ako to nije medicinski kontraindicirano:

- 2 – 3 l tekućine unijeti tijekom 24 sata prije svake primjene epkoritamaba
- Pauzirajte primjenu antihipertenzivnih lijekova 24 sata prije svake primjene epkoritamaba
- Primijenite 500 ml izotonične intravenske (i.v.) tekućine na dan uzimanja epkoritamaba prije primjene doze; TE DODATNO
- 2 – 3 l tekućine unijeti tijekom sljedeća 24 sata nakon svake primjene epkoritamaba.

Bolesnicima s povećanim rizikom od kliničkog sindroma lize tumora preporučuje se hidracija i profilaktičko liječenje lijekom za snižavanje razine mokraćne kiseline.

Potrebno je pratiti bolesnike na znakove i simptome CRS-a i/ili sindroma neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) i postupati prema važećim smjernicama za liječenje nakon primjene epkoritamaba. Bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome povezane s CRS-om i ICANS-om te na potrebu da odmah potraže liječničku pomoć ako se znakovi ili simptomi pojave u bilo kojem trenutku (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s DLBCL-om moraju biti hospitalizirani tijekom sljedeća 24 sata nakon primjene doze od 48 mg 15. dana 1. ciklusa kako bi se pratili znakovi i simptomi CRS-a i/ili ICANS-a.

Prilagodbe doze i liječenje nuspojava

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

Bolesnici liječeni epkoritamabom mogu razviti CRS.

Potrebno je procijeniti i liječiti druge uzroke vrućice, hipoksije i hipotenzije. Ako postoji sumnja na CRS, liječiti prema preporukama iz tablice 4. Bolesnike koji imaju CRS potrebno je češće nadzirati tijekom sljedeće planirane primjene epkoritamaba.

Tablica 4. Stupnjevanje CRS-a i smjernice za liječenje

Stupanj ^a	Preporučena terapija	Prilagodbe doziranja epkoritamaba
1. stupanj Vrućica (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$)	Pružiti potpurnu skrb poput antipiretika i intravenske hidracije Može se započeti s primjenom deksametazona^b U slučajevima bolesnika starije dobi, velikog opterećenja tumorom, cirkulirajućih tumorskih stanica, vrućice otporne na antipiretike treba razmotriti primjenu anticitokinske terapije, tocilizumaba^d Za CRS s istodobnim ICANS-om vidjeti tablicu 5	Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja CRS-a
2. stupanj - Vrućica (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) i - Hipotenzija koja ne zahtijeva vazopresore i/ili - Hipoksija koja zahtijeva primjenu kisika niskoprotlačnom^e nosnom kanilom ili sustavom za isporuku kisika ispred lica (engl. <i>blow by</i>)	Pružiti potpurnu skrb poput antipiretika i intravenske hidracije Razmotriti primjenu deksametazona^b Preporučuje se anticitokinska terapija, tocilizumab^d Ako CRS ne odgovara na terapiju deksametazonom i tocilizumabom: primijeniti zamjensku imunosupresivnu^g terapiju i metilprednizolon intravenski u dozi od 1000 mg na dan do kliničkog poboljšanja Za CRS s istodobnim ICANS-om vidjeti tablicu 5	Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja CRS-a
3. stupanj - Vrućica (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) i - Hipotenzija koja zahtijeva vazopresore sa ili bez vazopresina i/ili - Hipoksija koja zahtijeva primjenu kisika visokoprotlačnom^f nosnom kanilom, maskom za lice, maskom sa spremnikom i	Pružiti potpurnu skrb poput antipiretika i intravenske hidracije Primijeniti deksametazon^c Preporučuje se anticitokinska terapija, tocilizumab^d Ako CRS ne odgovara na terapiju deksametazonom i tocilizumabom: primijeniti zamjensku imunosupresivnu^g terapiju i metilprednizolon intravenski u dozi od 1000 mg na dan do kliničkog poboljšanja Za CRS s istodobnim ICANS-om vidjeti tablicu 5	Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja CRS-a U slučaju da CRS 3. stupnja traje dulje od 72 sata, primjenu epkoritamaba treba prekinuti U slučaju više od 2 odvojena događaja CRS-a 3. stupnja, te čak i ako se svaki od događaja povuče na 2. stupanj unutar 72 sata, primjenu epkoritamaba treba prekinuti

nepovratnim ventilom ili venturijevom maskom		
4. stupanj • Vrućica (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) i • Hipotenzija koja zahtijeva ≥ 2 vazopresora (bez vazopresina) i/ili • Hipoksija koja zahtijeva ventilaciju s pozitivnim tlakom u dišnim putevima (npr. CPAP, BiPAP, intubacija i mehanička ventilacija)	Pružiti potpurnu skrb poput antipiretika i intravenske hidracije Primijeniti deksametazon ^c Preporučuje se anticitokinska terapija, tocilizumab ^d Ako CRS ne odgovara na terapiju deksametazonom i tocilizumabom: • primijeniti zamjensku imunosupresivnu^e terapiju i metilprednizolon intravenski u dozi od 1000 mg na dan do kliničkog poboljšanja Za CRS s istodobnim ICANS-om vidjeti tablicu 5	Trajno prekinuti primjenu epkoritamaba
^a Stupanj CRS-a prema kriterijima konsenzusa Američkog društva za transplantaciju i staničnu terapiju (engl. <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i> , ASTCT) ^b Deksametazon treba primijeniti u dozi 10 – 20 mg na dan (ili ekvivalent) ^c Deksametazon treba primijeniti u dozi 10 – 20 mg intravenski svakih 6 sati ^d Tocilizumab 8 mg/kg intravenski tijekom 1 sata (ne smije se premašiti 800 mg po dozi). Po potrebi ponoviti tocilizumab nakon najmanje 8 sati. Najviše 2 doze u razdoblju od 24 sata. ^e Niski protok kisika definiran je kao protok kisika < 6 l/minuti ^f Visoki protok kisika definiran je kao protok kisika ≥ 6 l/minuti ^g Riegler L et al. (2019)		

Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS)

Potrebno je pratiti bolesnike na znakove i simptome ICANS-a. Treba isključiti druge uzroke neuroloških simptoma. Ako se sumnja na ICANS, postupiti prema preporukama u tablici 5.

Tablica 5. Stupnjevanje ICANS-a i smjernice za liječenje

Stupanj ^a	Preporučena terapija	Prilagodbe doziranja epkoritamaba
1. stupanj^b Ocjena ICE ^c 7 – 9 ^b ili smanjena razina svijesti ^b : budi se spontano	Liječenje deksametazonom ^d Razmotriti nesedativne lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) dok se ICANS ne povuče Bez istodobnog CRS-a: • ne preporučuje se anticitokinska terapija Za ICANS s istodobnim CRS-om: • liječenje deksametazonom^d • odaberite zamjenske imunosupresive^e umjesto tocilizumaba, ako je moguće	Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja
2. stupanj^b Ocjena ICE ^c 3 – 6 ili smanjena razina svijesti ^b : budi se na poziv	Liječenje deksametazonom ^f Razmotriti nesedativne lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) dok se ICANS ne povuče	Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja

Stupanj ^a	Preporučena terapija	Prilagodbe doziranja epkoritamaba
	Bez istodobnog CRS-a: - ne preporučuje se anticitokinska terapija Za ICANS s istodobnim CRS-om: - liječenje deksametazonom^d - odaberite zamjenske imunosupresive^e umjesto tocilizumaba, ako je moguće	
3. stupanj^b Ocjena ICE^c 0 – 2 ili smanjena razina svijesti^b: budi se samo na taktilni podražaj, ili napadaji^b, ili: - svaki klinički napadaj, žarišni ili generalizirani, koji se brzo povlači, ili - nekonvulzivni napadaji na elektroencefalogramu (EEG) koji nestaju intervencijom, ili povišeni intrakranijalni tlak: žarišni/lokalni edem^b na snimkama živčanog sustava^c	Liječenje deksametazonom^g - Ako nema odgovora, započeti s metilprednizolonom od 1000 mg na dan Razmotriti nesedativne lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) dok se ICANS ne povuče Bez istodobnog CRS-a: - ne preporučuje se anticitokinska terapija Za ICANS s istodobnim CRS-om: - liječenje deksametazonom - ako nema odgovora, započeti s metilprednizolonom od 1000 mg na dan - odaberite zamjenske imunosupresive^e umjesto tocilizumaba, ako je moguće	Trajno prekinuti primjenu epkoritamaba
4. stupanj^b Ocjena ICE^{c, b} 0 ili smanjena razina svijesti^b bilo da: - bolesnik se ne budi ili su potrebni snažni ili ponavljajući taktilni podražaji da bi se probudio, ili - stupor ili koma ili napadaji^b, bilo da je: - produljeni napadaj opasan za život (> 5 minuta), ili - ponavljajući klinički napadaji ili električna izbijanja bez povratka na početno stanje njih, ili motorički nalazi^b: - duboka fokalna motorička slabost kao što je hemipareza ili parapareza, ili	Liječenje deksametazonom^g - ako nema odgovora, započeti s metilprednizolonom od 1000 mg na dan Razmotriti nesedativne lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) dok se ICANS ne povuče Bez istodobnog CRS-a: - ne preporučuje se anticitokinska terapija Za ICANS s istodobnim CRS-om: - liječenje deksametazonom - ako nema odgovora, započeti s metilprednizolonom od 1000 mg na dan - odaberite zamjenske imunosupresive^e umjesto tocilizumaba, ako je moguće	Trajno prekinuti primjenu epkoritamaba

Stupanj ^a	Preporučena terapija	Prilagodbe doziranja epkoritamaba
povišen intrakranijalni tlak / cerebralni edem ^b , sa znakovima/simptomima kao što su: • difuzni cerebralni edem na snimkama živčanog sustava, ili • decerebracijski ili dekortikacijski položaj, ili • kljenut 6. kranijalnog živca, ili • edem papile, ili • Cushingova trijada		
^a Stupanj ICANS-a prema kriterijima ASTCT ICANS konsenzusa ^b Stupanj ICANS-a je određen najtežim događajem (ocjena ICE, razina svijesti, napadaji, motorički nalazi, povišen intrakranijalni tlak / cerebralni edem) koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku ^c Ako se bolesnik može probuditi i podvrgnuti procjeni encefalopatije povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (engl. Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE), procijeniti: orijentiranost (orijentiranost vezano za godinu, mjesec, grad, bolnicu = 4 boda); imenovanje (imenuje 3 predmeta, npr. pokazati sat, olovku, gumb = 3 boda); praćenje naredbi (npr. „pokažite mi 2 prsta” ili „zatvorite oči i isplazite jezik” = 1 bod); pisanje (sposobnost pisanja standardne rečenice = 1 bod) i pažnju (brojanje unatrag od 100 po deset = 1 bod). Ako se bolesnik ne može probuditi i podvrgnuti procjeni ICE (4. stupanj ICANS) = 0 bodova. ^d Deksametazon treba primijeniti u dozi od 10 mg intravenski svakih 12 sati ^e Riegler L et al. (2019) ^f Deksametazon 10 – 20 mg intravenski svakih 12 sati ^g Deksametazon 10 – 20 mg intravenski svakih 6 sati		

Tablica 6. Preporučene prilagodbe doziranja za ostale nuspojave

Nuspojava ¹	Težina ¹	Akcija
Infekcije (vidjeti dio 4.4)	1. – 4. stupanj	• zaustaviti primjenu epkoritamaba u bolesnika s aktivnom infekcijom, sve dok se infekcija ne povuče • za 4. stupanj razmotriti trajni prekid epkoritamaba
Neutropenija ili febrilna neutropenija (vidjeti dio 4.8)	Apsolutni broj neutrofila manji od $0,5 \times 10^9/L$	• zaustaviti primjenu epkoritamaba dok apsolutni broj neutrofila ne bude $0,5 \times 10^9/l$ ili viši
Trombocitopenija (vidjeti dio 4.8)	Broj trombocita manji od $50 \times 10^9/L$	• zaustaviti primjenu epkoritamaba dok broj trombocita ne bude $50 \times 10^9/l$ ili viši
Ostale nuspojave (vidjeti dio 4.8.)	3. stupanj ili viši	• zaustaviti primjenu epkoritamaba dok se toksičnost ne spusti na 1. stupanj ili polaznu vrijednost
¹ Na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , NCI CTCAE), verzija 5.0.		

Propuštena ili odgođena doza

Difuzni B-velikostanični limfom

Potrebno je ponoviti ciklus s početnim dozama (identičan 1. ciklusu sa standardnom profilaksom za CRS) u sljedećim slučajevima:

- ako je prošlo više od 8 dana između početne doze (0,16 mg) i međudoze (0,8 mg), ili
- ako je prošlo više od 14 dana između međudoze (0,8 mg) i prve pune doze (48 mg), ili
- ako je prošlo više od 6 tjedana između punih doza (48 mg)

Nakon ponavljanja ciklusa s početnim dozama bolesnik bi trebao nastaviti liječenje s 1. danom sljedećeg planiranog ciklusa liječenja (ciklusa koji bi normalno slijedio nakon onog tijekom kojeg je doza odgođena).

Folikularni limfom

Potrebno je ponoviti ciklus s početnim dozama (identičan 1. ciklusu sa standardnom profilaksom za CRS) u sljedećim slučajevima:

- ako je prošlo više od 8 dana između početne doze (0,16 mg) i međudoze (0,8 mg), ili
- ako je prošlo više od 8 dana između međudoze (0,8 mg) i druge međudoze (3 mg), ili
- ako je prošlo više od 14 dana između druge međudoze (3 mg) i prve pune doze (48 mg), ili
- ako je prošlo više od 6 tjedana između dviju punih doza (48 mg).

Nakon ponavljanja ciklusa s početnim dozama bolesnik bi trebao nastaviti liječenje s 1. danom sljedećeg planiranog ciklusa liječenja (ciklusa koji bi normalno slijedio nakon onog tijekom kojeg je doza odgođena).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodba doze ne smatra se potrebnom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Eporitamab nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i završnim stadijem bubrežne bolesti. Ne mogu se dati preporuke za dozu za bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Prilagodba doze ne smatra se potrebnom u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Eporitamab nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (definiran kao ukupni bilirubin > 3 puta GGN i bilo koji AST), a podaci su ograničeni u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (definiran kao ukupni bilirubin > 1,5 do 3 puta GGN i bilo koji AST). Ne mogu se dati preporuke za dozu za bolesnike s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tepkinly u djece u dobi mlađoj od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tepkinly je namijenjen za supkutanu primjenu. Smije se primijeniti samo supkutanom injekcijom, po mogućnosti u donji dio abdomena ili bedro. Promjena mjesta injekcije s lijeve na desnu stranu ili obrnuto preporučuje se naročito tijekom tjednog rasporeda primjene (tj. 1. – 3. ciklus).

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

CRS, koji može biti opasan za život ili smrtonosan, pojavio se u bolesnika koji su primali epkoritamab. Najčešći znakovi i simptomi CRS-a uključuju pireksiju, hipotenziju i hipoksiju. Ostali znakovi i simptomi CRS-a u više od dva bolesnika uključuju zimicu, tahikardiju, glavobolju i dispneju.

Većina događaja CRS-a dogodila se u 1. ciklusu i bila je povezana s prvom punom dozom epkoritamaba. Potrebno je primijeniti profilaksu kortikosteroidima radi smanjivanja rizika od CRS-a (vidjeti dio 4.2).

Potrebno je pratiti bolesnike na znakove i simptome CRS-a nakon primjene epkoritamaba. Na prve znakove ili simptome CRS-a treba uvesti potpuno liječenje tocilizumabom i/ili kortikosteroidima sukladno potrebi (vidjeti dio 4.2, tablica 4). Potrebno je upozoriti bolesnike na znakove i simptome povezane s CRS-om i uputiti ih da se obrate svom zdravstvenom radniku i odmah potraže liječničku pomoć ako se znakovi ili simptomi pojave u bilo kojem trenutku. Liječenje CRS-a može zahtijevati privremenu odgodu ili prekid liječenja epkoritamabom ovisno o težini CRS-a (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike s DLBCL-om treba hospitalizirati tijekom sljedeća 24 sata nakon primjene doze od 48 mg 15. dana 1. ciklusa kako bi se pratili mogući znakovi i simptomi CRS-a.

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH), uključujući smrtonosne slučajeve, prijavljena je u bolesnika koji su primali epkoritamab. HLH je sindrom opasan za život koji karakteriziraju vrućica, kožni osip, limfadenopatija, hepatomegalija i/ili splenomegalija te citopenije. HLH treba razmotriti kada je klinička slika CRS-a atipična ili dugotrajna. Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma HLH-a. U slučaju sumnje na HLH mora se prekinuti primjena epkoritamaba radi dijagnostičke obrade i započeti liječenje HLH-a.

Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS)

U bolesnika koji su primali epkoritamab pojavio se ICANS, uključujući događaje sa smrtnim ishodom. ICANS se može manifestirati kao afazija, promijenjena razina svijesti, oštećenje kognitivnih sposobnosti, motorička slabost, napadaji i cerebralni edem.

Većina slučajeva ICANS-a dogodila se unutar 1. ciklusa liječenja epkoritamabom, no neki su se javili s odgođenim početkom.

Potrebno je pratiti bolesnike na znakove i simptome ICANS-a nakon primjene epkoritamaba. Na prve znakove ili simptome ICANS-a treba uvesti liječenje kortikosteroidima i nesedirajućim antikonvulzivnim lijekovima, kako je potrebno (vidjeti dio 4.2, tablica 5). Potrebno je upozoriti bolesnike na znakove i simptome ICANS-a i na to da početak događaja može biti odgođen. Potrebno je savjetovati bolesnicima da se obrate svom zdravstvenom radniku i odmah potraže liječničku pomoć ako se znakovi ili simptomi pojave u bilo kojem trenutku. Treba odgoditi ili prekinuti primjenu epkoritamaba prema preporuci (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike s DLBCL-om treba hospitalizirati tijekom sljedeća 24 sata nakon primjene doze od 48 mg 15. dana 1. ciklusa kako bi se pratili na znakove i simptome ICANS-a.

Ozbiljne infekcije

Liječenje epkoritamabom može dovesti do povećanog rizika od infekcija. Ozbiljne ili smrtonosne infekcije primijećene su u bolesnika liječenih epkoritamabom u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je izbjegavati primjenu epkoritamaba u bolesnika s klinički značajnim aktivnim sistemskim infekcijama.

Prema potrebi, treba primijeniti profilaktičke antimikrobne lijekove prije i tijekom liječenja epkoritamabom (vidjeti dio 4.2). Prije i nakon primjene epkoritamaba bolesnika treba pratiti na znakove i simptome infekcije te ga treba odgovarajuće liječiti. U slučaju febrilne neutropenije, u bolesnika treba procijeniti infekciju i primijeniti antibiotike, tekućine i drugu potpornu skrb, u skladu s lokalnim smjernicama.

Slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (engl. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), uključujući smrtonosne slučajeve, prijavljeni su u bolesnika liječenih epkoritamabom koji su također prethodno bili liječeni drugim imunosupresivnim lijekovima. Ako se tijekom liječenja epkoritamabom jave neurološki simptomi koji upućuju na PML, liječenje epkoritamabom treba prekinuti i započeti odgovarajuće dijagnostičke mjere.

Sindrom lize tumora (TLS)

TLS (engl. *Tumor Lysis Syndrome*) je prijavljen u bolesnika koji su primali epkoritamab (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s povećanim rizikom od pojave TLS-a preporučuju se hidracija i profilaktičko liječenje lijekom za smanjenje razine mokraćne kiseline. Bolesnike treba pratiti na znakove i simptome TLS-a, a osobito one s velikim tumorskim opterećenjem ili s tumorima brze proliferacije stanica i one sa smanjenom bubrežnom funkcijom. U bolesnika je potrebno pratiti biokemijske parametre u krvi i brzo djelovati u slučaju odstupanja.

Tumorsko razbuktavanje (engl. *tumor flare*)

Tumorsko razbuktavanje je prijavljeno u bolesnika liječenih epkoritamabom (vidjeti dio 4.8). Manifestacije mogu uključivati lokaliziranu bol i oticanje. U skladu s mehanizmom djelovanja epkoritamaba, tumorsko razbuktavanje vjerojatno je posljedica priljeva T-stanica na tumorska mjesta nakon primjene epkoritamaba.

Ne postoje posebni čimbenici rizika za tumorsko razbuktavanje koji su identificirani međutim, u bolesnika s velikom tumorskom masom u neposrednoj blizini dišnih putova i/ili nekog vitalnog organa postoji povećan rizik od narušene funkcije tih struktura i pobola zbog kompresijskog učinka povećanog volumena tumora (engl. *mass effect*) uslijed njegova razbuktavanja. Bolesnike liječene epkoritamabom treba pratiti i procjenjivati na tumorsko razbuktavanje na kritičnim anatomskim mjestima.

CD20-negativna bolest

Dostupni su ograničeni podaci o bolesnicima s DLBCL-om negativnim na CD20 i bolesnicima s FL-om negativnim na CD20 liječenim epkoritamabom i moguće je da bolesnici s CD20-negativnim DLBCL-om i bolesnici s CD20-negativnim FL-om ostvaruju manju korist od liječenja u usporedbi s bolesnicima s CD20-pozitivnim DLBCL-om i bolesnicima s CD20-pozitivnim FL-om. Treba razmotriti potencijalne rizike i koristi liječenja epkoritamabom u bolesnika s CD20-negativnim DLBCL-om i FL-om.

Kartica za bolesnika

Liječnik mora upoznati bolesnika s rizikom od CRS-a i ICANS-a te njihovim znakovima i simptomima. Bolesnike se mora uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako se u bilo kojem trenutku pojave znakovi i simptomi CRS-a i/ili ICANS-a. Bolesnicima treba dati karticu za bolesnika i napomenuti da je uvijek moraju nositi sa sobom. U toj su kartici opisani simptomi CRS-a i ICANS-a kod čije pojave bolesnik mora odmah potražiti liječničku pomoć.

Imunizacija

Tijekom terapije epkoritamabom ne smiju se davati živa i/ili živa atenuirana cjepiva. Ispitivanja nisu provedena na bolesnicima koji su primili živa cjepiva.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u jednoj bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 21,9 mg sorbitola u jednoj bočici, što odgovara 27,33 mg/ml.

Ovaj lijek sadrži 0,42 mg polisorbata 80 u jednoj bočici, što odgovara 0,4 mg/ml. Polisorbat 80 može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Prolazno povišenje određenih proupalnih citokina zbog liječenja epkoritamabom može potisnuti aktivnosti enzima CYP450. Na početku liječenja epkoritamabom u bolesnika koji se liječe supstratima CYP450 uskog terapijskog indeksa, potrebno je razmotriti terapijsko praćenje njihove koncentracije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati korištenje učinkovite kontracepcije tijekom liječenja epkoritamabom i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze. Provjeriti status trudnoće u žena reproduktivne dobi prije početka liječenja epkoritamabom.

Trudnoća

Na temelju svog mehanizma djelovanja, epkoritamab može uzrokovati oštećenje fetusa, uključujući B-staničnu limfocitopeniju i promjene u normalnom imunosnom odgovoru, kada se primjenjuje trudnicama. Nema podataka o primjeni epkoritamaba u trudnica. Nisu provedena ispitivanja utjecaja epkoritamaba na reprodukciju životinja. IgG1 protutijela, kao što je epkoritamab, mogu proći kroz placentu, što rezultira izlaganjem fetusa. Obavijestite trudnice o mogućem riziku za fetus. Ne preporučuje se koristiti epkoritamab tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se epkoritamab u majčino mlijeko niti njegov učinak na proizvodnju mlijeka. Budući da je poznato da su IgG protutijela prisutna u mlijeku, do neonatalne izloženosti epkoritamabu može doći putem laktacije. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom epkoritamab i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja epkoritamaba na plodnost (vidjeti dio 5.3). Utjecaj epkoritamaba na plodnost muškaraca i žena nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Epkoritamab značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog mogućnosti ICANS-a, bolesnici koji primaju epkoritamab izloženi su riziku od promjene razine svijesti (vidjeti dio 4.4). Bolesnike treba upozoriti da budu oprezni kada upravljaju vozilima, voze bicikl ili rukuju teškim ili potencijalno opasnim strojevima (ili da to u slučaju pojave simptoma izbjegavaju).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost epkoritamaba procijenjena je u nerandomiziranom ispitivanju GCT3013-01 s jednom skupinom od 382 bolesnika s relapsnim ili refraktornim B-velikostaničnim limfomom (N = 167), folikularnim limfomom (N = 129) i folikularnim limfomom (raspored povećanja doze u 3 koraka, N = 86) nakon dvije ili više linija sistemske terapije, a obuhvaćeni su svi bolesnici koji su bili uključeni u primjenu doze od 48 mg i primili najmanje jednu dozu epkoritamaba. Sljedeće su nuspojave prijavljene s epkoritamabom tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet.

Medijan trajanja izloženosti epkoritamabu bio je 4,9 mjeseci (raspon: < 1 do 30 mjeseci).

Najčešće nuspojave (≥ 20 %) bile su CRS, reakcije na mjestu injekcije, umor, virusna infekcija, neutropenija, mišićno-koštana bol, pireksija i proljev.

Ozbiljne nuspojave javile su se u 50 % bolesnika. Najčešća ozbiljna nuspojava (≥ 10 %) bio je sindrom otpuštanja citokina (34 %). Četrnaest bolesnika (3,7 %) imalo je nuspojavu sa smrtnim ishodom (upala pluća u 9 (2,4 %) bolesnika, virusna infekcija u 4 (1,0 %) bolesnika i ICANS u 1 (0,3 %) bolesnika).

Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja javile su se u 6,8 % bolesnika. Prekid liječenja epkoritamabom zbog upale pluća dogodio se u 14 (3,7 %) bolesnika, virusne infekcije u 8 (2,1 %) bolesnika, umor u 2 (0,5 %) bolesnika, a CRS, ICANS, ili proljev, svaki u 1 (0,3 %) bolesnika.

Do odgode primjene doze zbog nuspojava došlo je u 42 % bolesnika. Nuspojave koje su dovele do odgode primjene doze (≥ 3 %) bile su virusne infekcije (17 %), CRS (11 %), neutropenija (5,2 %), upala pluća (4,7 %), infekcija gornjih dišnih puteva (4,2 %) i pireksija (3,7 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave za epkoritamab iz kliničkih ispitivanja (tablice 7 i 8) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i sukladno sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 7. Nuspojave prijavljene u bolesnika s relapsnim ili refraktornim LBCL-om ili FL-om liječenih epkoritamabom

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam ili nuspojava	Svi stupnjevi	3. – 4. stupanj
Infekcije i infestacije		
Virusna infekcija ^a	Vrlo često	Često
Upala pluća ^b	Vrlo često	Često
Infekcija gornjih dišnih puteva ^c	Vrlo često	Često
Gljivična infekcija ^d	Često	
Sepsa ^e	Često	Često
Celulitis	Često	Često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		
Tumorsko razbuktavanje	Često	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Neutropenija ^f	Vrlo često	Vrlo često
Anemija ^g	Vrlo često	Često
Trombocitopenija ^h	Vrlo često	Često
Limfopenija ⁱ	Vrlo često	Često
Febrilna neutropenija	Često	Često
Poremećaji imunološkog sustava		
Sindrom otpuštanja citokina ^j	Vrlo često	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Smanjeni apetit	Vrlo često	Manje često
Hipokalijemija	Često	Često
Hipofosfatemija	Često	Često
Hipomagnezijemija	Često	Manje često
Sindrom lize tumora ^k	Često	Manje često
Poremećaji živčanog sustava		
Glavobolja	Vrlo često	Manje često
Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava ^j	Često	Manje često
Srčani poremećaji		
Srčana aritmija ^l	Često	Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
Pleuralna efuzija	Često	Često
Poremećaji probavnog sustava		
Proljev	Vrlo često	Manje često
Bol u abdomenu ^m	Vrlo često	Često
Mučnina	Vrlo često	Manje često
Povraćanje	Često	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Osip ⁿ	Vrlo često	
Pruritus	Često	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
Mišićno-koštana bol ^o	Vrlo često	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Reakcije na mjestu injekcije ^p	Vrlo često	
Umor ^q	Vrlo često	Često
Pireksija ^r	Vrlo često	Često
Edem ^s	Vrlo često	Često
Pretrage		
Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	Često	Često
Povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze	Često	Često

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam ili nuspojava	Svi stupnjevi	3. – 4. stupanj
Povišene vrijednosti kreatinina u krvi	Često	
Snižene vrijednosti natrija u krvi ^t	Često	Manje često
Povišene vrijednosti alkalne fosfataze	Često	

Nuspojave su ocijenjene prema NCI CTCAE verziji 5.0

^aVirusna infekcija uključuje COVID-19, citomegalovirusni korioretinitis, citomegalovirusni kolitis, infekciju citomegalovirusom, reaktivaciju infekcije citomegalovirusom, virusni gastroenteritis, herpes simpleks, reaktivaciju herpes simpleksa, infekciju herpes virusom, herpes zoster, oralni herpes, sindrom postakutne bolesti COVID-19 i infekciju virusom varicella zoster.

^bUpala pluća uključuje upalu pluća u sklopu bolesti COVID-19 i upalu pluća

^cInfekcija gornjih dišnih puteva uključuje laringitis, faringitis, infekciju respiratornim sincicijskim virusom, rinitis, rinovirusnu infekciju i infekciju gornjih dišnih puteva

^dGljivična infekcija uključuje infekciju kandidom, kandidijazu jednjaka, oralnu kandidijazu i orofaringealnu kandidijazu.

^eSepsa uključuje bakterijemiju, sepsu i septički šok

^fNeutropenija uključuje neutropeniju i smanjeni broj neutrofila

^gAnemija uključuje anemiju i smanjeni feritin u serumu

^hTrombocitopenija uključuje smanjeni broj trombocita i trombocitopeniju

ⁱLimfopenija uključuje smanjeni broj limfocita i limfopeniju

^jDogađaji su stupnjevani na temelju usaglašenih kriterija Američkog društva za transplantaciju i staničnu terapiju (ASTCT).

^kKlinički sindrom lize tumora stupnjevan je prema Cairo-Bishopovoj definiciji.

^lSrčane aritmije uključuju bradikardiju, sinusnu bradikardiju, sinusnu tahikardiju, supraventrikularnu tahikardiju i tahikardiju

^mBol u abdomenu uključuje nelagodu u abdomenu, bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, osjetljivost abdomena na dodir

ⁿOsip uključuje osip, eritematozni osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritički osip, pustularni osip i vezikularni osip.

^oMišićno-koštana bol uključuje bol u leđima, bol u kostima, bol u slabinama, mišićno-koštanu bol u prsnom košu, mišićno-koštanu bol, mijalgiju, bol u vratu, ne-srčanu bol u prsnom košu, bol, bol u ekstremitetima, bol u kralježnici

^pReakcije na mjestu injekcije uključuju modrice na mjestu injekcije, eritem na mjestu injekcije, hipertrofiju mjesta injekcije, upalu na mjestu injekcije, masu na mjestu injekcije, nodul na mjestu injekcije, edem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, svrbež na mjestu injekcije, osip na mjestu injekcije, reakciju na mjestu injekcije, oticanje na mjestu injekcije i urtikariju na mjestu injekcije.

^qUmor uključuje asteniju, umor i letargiju

^rPireksija uključuje povišenu tjelesnu temperaturu i pireksiju

^sEdem uključuje edem lica, generalizirani edem, edem, periferni edem, periferno oticanje, oticanje i oticanje lica.

^tSnižene vrijednosti natrija u krvi uključuje snižene vrijednosti natrija u krvi i hiponatrijemiju

Opis odabranih nuspojava

Sindrom otpuštanja citokina

Raspored povećanja doze u 2 koraka (B-velikostanični limfom i folikularni limfom)

U ispitivanju GCT3013-01, CRS bilo kojeg stupnja pojavio se u 58 % (171/296) bolesnika s B-velikostaničnim limfomom i folikularnim limfomom liječenih epkoritamabom prema rasporedu povećanja doze u 2 koraka. Incidencija 1. stupnja bila je 35 %, 2. stupnja 21 %, a 3. stupnja javila se u 2,4 % bolesnika. Recidiv CRS-a pojavio se u 21 % bolesnika. CRS bilo kojeg stupnja pojavio se u 9,8 % bolesnika nakon početne doze (1. ciklus 1. dan); 13 % nakon međudoze (1. ciklus, 8. dan); 51 % nakon prve pune doze (1. ciklus, 15. dan), 6,5 % nakon druge pune doze (1. ciklus, 22. dan) i 3,7 % nakon treće pune doze (2. ciklus, 1. dan) ili nakon toga. Medijan vremena do pojave CRS-a od posljednje primijenjene doze epkoritamaba bio je 2 dana (raspon: od 1 do 12 dana). Medijan vremena do pojave nakon prve pune doze bio je 19,3 sata (raspon: < 0,1 do 7 dana). CRS se povukao u 99 %

bolesnika, a medijan trajanja događaja CRS-a bio je 2 dana (raspon: od 1 do 54 dana).

Od 171 bolesnika kojima se pojavio CRS, najčešći znakovi i simptomi CRS-a uključivali su pireksiju 99 %, hipotenziju 32 % i hipoksiju 16 %. Ostali znakovi i simptomi CRS-a zabilježeni u ≥ 3 % bolesnika uključivali su zimicu (11 %), tahikardiju (uključujući sinusnu tahikardiju (11 %)), glavobolju (8,2 %), mučninu (4,7 %) i povraćanje (4,1 %). Prolazno povišene vrijednosti jetrenih enzima (ALT ili AST $> 3 \times$ GGN) bile su prisutne istovremeno s CRS-om u 4,1 % bolesnika s CRS-om. Vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 za smjernice za praćenje i liječenje.

Raspored povećanja doze u 3 koraka (folikularni limfom)

U ispitivanju GCT3013-01, CRS bilo kojeg stupnja pojavio se u 49 % (42/86) bolesnika liječenih epkoritamabom prema preporučenom rasporedu povećanja doze u 3 koraka. Incidencija 1. stupnja bila je 40 %, 2. stupnja 9 %. Događaji CRS-a ≥ 3 . stupnja nisu zabilježeni. Recidiv CRS-a pojavio se u 23 % bolesnika. Većina događaja CRS-a pojavila se tijekom 1. ciklusa, a zabilježeni su u 48 % bolesnika. U 1. ciklusu, CRS se pojavio u 12 % bolesnika nakon početne doze (1. ciklus 1. dan); u 5,9 % bolesnika nakon međudoze (1. ciklus, 8. dan); u 15 % nakon druge međudoze (1. ciklus, 15. dan), a u 37 % bolesnika nakon prve pune doze (1. ciklus, 22. dan). Medijan vremena do pojave CRS-a od posljednje primijenjene doze epkoritamaba iznosio je 59 sati (raspon: od 1 do 8 dana). Medijan vremena do pojave nakon prve pune doze iznosio je 61 sat (raspon: od 1 do 8 dana). CRS se povukao u 100 % bolesnika, a medijan trajanja događaja CRS-a bio je 2 dana (raspon: od 1 do 14 dana).

Ozbiljne nuspojave zbog CRS-a zabilježene su u 28 % bolesnika koji su primali epkoritamab. Do odgode primjene doze zbog CRS-a došlo je u 19 % bolesnika koji su primali epkoritamab.

Od 42 bolesnika kojima se CRS pojavio kod primjene preporučene doze, najčešći (≥ 10 %) znakovi i simptomi CRS-a uključivali su pireksiju (100 %) i hipotenziju (14 %). Osim kortikosteroida, za liječenje CRS-a primijenjen je tocilizumab u 12 % bolesnika.

Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava

U ispitivanju GCT3013-01, ICANS se pojavio u 4,7 % (18/382) bolesnika liječenih epkoritamabom; 3,1 % imalo je 1. stupanj, a 1,3 % imalo je 2 stupanj. Jedan bolesnik (0,3 %) imao je ICANS događaj 5. stupnja (sa smrtnim ishodom). Medijan vremena do pojave prvog ICANS-a od početka liječenja epkoritamabom (1. ciklus 1. dan) bio je 18 dana (raspon: 8 do 141 dana). ICANS se povukao u 94 % (17/18) bolesnika s potpornom skrbi. Medijan vremena do povlačenja ICANS-a bio je 2 dana (raspon: od 1 do 9 dana). U 18 bolesnika s ICANS-om, početak ICANS-a bio je prije CRS-a u 11 % bolesnika, istodobno s CRS-om u 44 %, nakon početka CRS-a u 17 %, a u odsutnosti CRS-a u 28 %.

Ozbiljne infekcije

B-velikostanični limfom

U ispitivanju GCT3013-01, ozbiljne infekcije bilo kojeg stupnja pojavile su se u 25 % (41/167) bolesnika s B-velikostaničnim limfomom liječenih epkoritamabom. Najčešće ozbiljne infekcije uključivale su COVID-19 (6,6 %), upalu pluća u sklopu bolesti COVID-19 (4,2 %), upalu pluća (3,6 %), sepsu (2,4 %), infekciju gornjih dišnih puteva (1,8 %), bakterijemiju (1,2 %) i septički šok (1,2 %). Medijan vremena od početka liječenja epkoritamabom (1. ciklus, 1. dan) do pojave prve ozbiljne infekcije iznosio je 56 dana (raspon: od 4 do 631 dan), s medijanom trajanja od 15 dana (raspon: 4 do 125 dana). Infekcije 5. stupnja pojavile su se u 7 (4,2 %) bolesnika.

Folikularni limfom

U ispitivanju GCT3013-01, ozbiljne infekcije bilo kojeg stupnja pojavile su se u 32 % (68/215) bolesnika s folikularnim limfomom liječenih epkoritamabom. Najčešće ozbiljne infekcije uključivale su COVID-19 (8,8 %), upalu pluća u sklopu bolesti COVID-19 (5,6 %), upalu pluća (3,7 %), infekciju mokraćnog sustava (1,9 %) i upalu pluća koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (1,4 %). Medijan vremena do pojave prve ozbiljne infekcije od početka liječenja epkoritamabom (1. ciklus 1. dan)

iznosio je 81 dana (raspon: od 1 do 636 dana), s medijanom trajanja od 18 dana (raspon: od 4 do 249 dana). Događaji infekcije 5. stupnja pojavili su se u 8 (3,7 %) bolesnika, od toga je njih 6 (2,8 %) bilo pripisano bolesti COVID-19 ili upali pluća u sklopu bolesti COVID-19.

Neutropenija

U ispitivanju GCT3013-01, neutropenija bilo kojeg stupnja pojavila se u 28 % (105/382) bolesnika uključujući 23 % događaja 3. – 4. stupnja. Medijan vremena do pojave prvog događaja neutropenije / smanjenog broja neutrofila bio je 65 dana (raspon: od 2 do 750 dana), s medijanom trajanja od 15 dana (raspon: od 2 do 415 dana). Od 105 bolesnika kod kojih su se pojavili događaji neutropenije / smanjenog broja neutrofila, 61 % bolesnika primilo je G-CSF za liječenje navedenih događaja.

Sindrom lize tumora

U ispitivanju GCT3013-01, TLS se pojavio u 1,0 % (4/382) bolesnika. Medijan vremena do pojave bio je 18 dana (raspon: od 8 do 33 dana), a medijan trajanja bio je 3 dana (raspon: od 2 do 4 dana).

Tumorsko razbuktavanje

U ispitivanju GCT3013-01, tumorsko razbuktavanje pojavilo se u 1,6 % (6/382) bolesnika i svi su događaji bili 2. stupnja. Medijan vremena do pojave bio je 19,5 dana (raspon: od 9 do 34 dana), a medijan trajanja bio je 9 dana (raspon: od 1 do 50 dana).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, nadzirati bolesnika radi uočavanja bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava i primijeniti odgovarajuće potpuno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, druga monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FX27

Mehanizam djelovanja

Epkoritamab je humanizirano IgG1-bispecifično protutijelo koje se veže na specifični izvanstanični epitop CD20 na B stanicama i na CD3 na T stanicama. Aktivnost epkoritamaba ovisi o istovremenom angažmanu stanica raka koje eksprimiraju CD20 i endogenih T stanica koje eksprimiraju CD3. Vezivanjem na te stanice epkoritamab inducira specifičnu aktivaciju T-stanica te T-stanicama posredovano ubijanje stanica koje eksprimiraju CD20.

Fc regija epkoritamaba je utišana da bi se spriječili imunوسي efektorski mehanizmi neovisni o meti, kao što su stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), stanična citotoksičnost ovisna o komplementu (engl. *complement-dependent cellular cytotoxicity*, CDC) i stanična fagocitoza ovisna o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP).

Farmakodinamički učinci

Epkoritamab je izazvao brzo i trajno smanjenje cirkulirajućih B-stanica (definirano kao broj CD19 B-stanica ≤ 10 stanica/ μ l) u ispitanika koji imaju mjerljive B-stanice na početku liječenja. Na početku liječenja mjerljive cirkulirajuće B-stanice imalo je 21 % ispitanika ($n = 33$) s DLBCL-om, i 50 % ispitanika ($n = 56$) s FL-om. Prolazno smanjenje cirkulirajućih T-stanica opaženo je odmah nakon primjene svake doze u 1. ciklusu nakon koje je u narednim ciklusima slijedila ekspanzija T-stanica.

U ispitivanju GCT3013-01, nakon supkutane primjene epkoritamaba u bolesnika s LBCL-om liječenih prema preporučenom rasporedu povećanja doze u 2 koraka, prolazna i umjerena povišenja cirkulirajućih razina odabranih citokina (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 i IL-10) javila su se uglavnom nakon prve pune doze (48 mg), s vršnim razinama između 1 do 4 dana nakon doze. Razine citokina vratile su se na početnu vrijednost prije sljedeće pune doze, međutim povišenje razina citokina moglo se primijetiti i nakon 1. ciklusa.

U ispitivanju GCT3013-01, nakon supkutane primjene epkoritamaba u bolesnika s FL-om liječenih prema preporučenom rasporedu povećanja doze u 3 koraka, medijan razina IL-6 povezan s rizikom od CRS-a ostao je dosljedno nizak nakon svake doze u 1. ciklusu i kasnije, a osobito nakon prve pune doze, u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni prema postupnom povećanju doze u 2 koraka.

Imunogenost

Protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) često su primijećena. U ispitivanjima GCT3013-01 i GCT3013-04, u kombiniranoj populaciji bolesnika s DLBCL-om i FL-om liječenih prema rasporedu povećanja doze u 2 koraka (0,16/0,8/48 mg), incidencija ADA-e nastale tijekom liječenja iznosila je 3,4 % (3,4 % pozitivnih, 93,9 % negativnih i 2,7 % neodređenih, $N = 261$ bolesnika koje se moglo procijeniti) odnosno 3,3 % (3,3 % pozitivnih, 95 % negativnih i 1,7 % neodređenih, $N = 60$ bolesnika koje se moglo procijeniti).

U ispitivanju GCT3013-01, u kohorti bolesnika s FL-om za ocjenu optimizacije liječenja, liječenih prema rasporedu povećanja doze u 3 koraka (0,16/0,8/3/48 mg) incidencija ADA-e nastalih tijekom liječenja iznosila je 7 % (7 % pozitivnih, 91,5 % negativnih i 1,4 % neodređenih, $N = 71$ bolesnika koje se moglo procijeniti). Bolesnik je klasificiran kao neodređen ako je na početku ispitivanja bilo potvrđeno da je ADA pozitivan, ali nema podataka da je pozitivnost potvrđena tijekom liječenja ili ako je za bolesnika ADA pozitivnog na početku ispitivanja tijekom liječenja potvrđen titar jednak ili niži od onog početnog.

Nisu uočeni dokazi o utjecaju ADA-e na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost, međutim, podaci su još uvijek ograničeni. Neutralizirajuća protutijela nisu procijenjena.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Difuzni B-velikostanični limfom

Ispitivanje GCT3013-01 bilo je otvoreno, multikohortno, multicentrično ispitivanje s jednom skupinom koje je procjenjivalo epkoritamab kao monoterapiju u bolesnika s relapsnim ili refraktornim B-velikostaničnim limfomom (LBCL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije, uključujući difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL). Ispitivanje uključuje dio s povećanjem doze i dio s povećanjem broja ispitanika. Dio ispitivanja s povećanjem broja ispitanika uključivao je kohortu agresivnog ne-Hodgkinovog limfoma (aNHL), kohortu indolentnog NHL-a (iNHL) i kohortu limfoma plaštenih stanica (engl. mantle-cell lymphoma, MCL). Pivotalnu aNHL kohortu činili su bolesnici s LBCL-om ($N = 157$), uključujući bolesnike s DLBCL-om ($N = 139$, od čega je 12 bolesnika imalo preraspodjelu MYC, BCL2 i/ili BCL6, tj., DH/TH), s B-staničnim limfomom visokog stupnja (HGBCL) ($N = 9$), s folikularnim limfomom stupnja 3B (FL) ($N = 5$) i bolesnike s primarnim medijastinalnim B-staničnim limfomom (PMBCL) ($N = 4$). U DLBCL kohorti, 29 % (40/139) bolesnika imalo je transformirani DLBCL uslijed indolentnog limfoma. Bolesnici uključeni u ispitivanje morali su imati potvrđenu novotvorinu CD20+ zrelih B-stanica prema klasifikaciji SZO-a iz 2016. ili klasifikaciji SZO-a iz 2008. godine, dokumentiranu u reprezentativnom patološkom nalazu, neuspjelu prethodnu autolognu

transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (HSCT) ili nisu bili podobni za autolognu HSCT, broj limfocita $< 5 \times 10^9/l$ i najmanje 1 prethodnu terapiju koja sadrži anti-CD20 monoklonska protutijela. Ispitivanje je isključilo bolesnike s limfomom zahvaćenim središnjim živčanim sustavom (SŽS), prethodnom terapijom alogene HSCT ili transplantacijom solidnog organa, kroničnom zaraznom bolesti u tijeku, sve bolesnike s poznatom oslabljenom T-staničnom imunošću, klirensom kreatinina manjim od 45 ml/min, alanin aminotransferazom > 3 puta iznad gornje granice normale, srčanom ejekcijskom frakcijom nižom od 45% i poznatom klinički značajnom kardiovaskularnom bolešću. Djelotvornost je procijenjena u 139 bolesnika s DLBCL-om koji su primili najmanje jednu dozu epkoritamaba s.c. u ciklusima od 4 tjedna, tj. 28 dana. Monoterapija epkoritamaba primjenjivana je prema preporučenom rasporedu postupnog povećanja doze u 2 koraka kako slijedi:

- 1. ciklus: epkoritamab 0,16 mg 1. dana, 0,8 mg 8. dana, 48 mg 15. dana i 22. dana
- 2. – 3. ciklus: epkoritamab 48 mg 1. dana, 8. dana, 15. dana i 22. dana
- 4. – 9. ciklus: epkoritamab 48 mg 1. dana i 15. dana
- 10. ciklus i nadalje: epkoritamab 48 mg 1. dana

Bolesnici su nastavili primati epkoritamab do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Demografske i početne značajke prikazane su u tablici 8.

Tablica 8. Demografske i početne značajke bolesnika s DLBCL-om u ispitivanju GCT3013-01

Značajke	(N = 139)
Dob	
Medijan, godine (min, max)	66 (22, 83)
< 65 godina, n (%)	66 (47)
65 do < 75 godina, n (%)	44 (32)
≥ 75 godina, n (%)	29 (21)
Muškarci, n (%)	85 (61)
Rasa, n (%)	
Bijelci	84 (60)
Azijati	27 (19)
Drugi	5 (4)
Nije prijavljeno	23 (17)
ECOG funkcionalni status; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stadij bolesti ^c kod početne dijagnoze, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Broj prethodnih linija antilimfomske terapije	
Medijan (min, max)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4 , n (%)	51 (37)
Povijest bolesti DLBCL; n (%)	
<i>de novo</i> DLBCL	97 (70)
DLBCL transformiran iz indolentnog limfoma	40 (29)
FISH analiza središnjeg laboratorija ^d , N = 88	
„Double-hit“ / „Triple-hit“ limfom, n (%)	12 (14)
Prethodni autologni HSCT	26 (19)
Prethodna terapija; n (%)	
Prethodni CAR-T	53 (38)
Primarna refraktorna bolest ^a	82 (59)

Značajke	(N = 139)
Refraktorni na ≥ 2 uzastopne linije prethodne antilimfomske terapije ^b	104 (75)
Refraktorni na posljednju liniju sistemske antineoplastične terapije ^b	114 (82)
Refraktorni na prethodnu anti-CD20 terapiju	117 (84)
Refraktorni na CAR-T	39 (28)
^a Bolesnik se smatra primarno refraktornim ako je refraktoran na prvu liniju antilimfomske terapije. ^b Bolesnik se smatra refraktornim ako ima progresiju bolesti tijekom terapije ili progresiju bolesti unutar < 6 mjeseci nakon dovršetka terapije. Smatra se da je bolesnik imao relaps ako je imao recidiv bolesti ≥ 6 mjeseci nakon dovršetka terapije. ^c Prema Ann Arbor klasifikaciji. ^d Post hoc središnja laboratorijska FISH analiza provedena je na dostupnim dijagnostičkim rezovima tumorskog tkiva na početku ispitivanja dobivenih od 88 bolesnika s DLBCL-om.	

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je ukupna stopa odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) određena Lugano kriterijima (2014.) prema procjeni Neovisnog odbora za procjenu (engl. *Independent Review Committee*, IRC). Medijan vremena praćenja bio je 15,7 mjeseci (raspon: od 0,3 do 23,5 mjeseci). Medijan trajanja izloženosti bio je 4,1 mjesec (raspon: od 0 do 23 mjeseca).

Tablica 9. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju GCT3013-01 u bolesnika s DLBCL-om^a

Mjera ishoda IRC procjena	Epkoritamab (N = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95 % CI)	(53,3; 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95 % CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95 % CI)	(16,3; 30,9)
DOR ^b	
Medijan (95 % CI), mjeseci	15,5 (9,7; NR)
DOCR ^b	
Medijan (95 % CI), mjeseci	NR (12,0; NR)
TTR, medijan (raspon), mjeseci	1,4 (1; 8,4)
CI (engl. <i>confidence interval</i>) = interval pouzdanosti; CR (engl. <i>complete response</i>) = potpun odgovor; DOR (engl. <i>duration of response</i>) = trajanje odgovora; DOCR (engl. <i>duration of complete response</i>) = trajanje potpunog odgovora; IRC (engl. <i>independent review committee</i>) = neovisni odbor za procjenu; ORR (engl. <i>overall response rate</i>) = ukupna stopa odgovora; PR (engl. <i>partial response</i>) = djelomični odgovor; TTR (engl. <i>time to response</i>) = vrijeme do odgovora ^a Određeno Lugano kriterijima (2014.) prema procjeni Neovisnog odbora za procjenu (IRC) ^b Uključuje bolesnike s početnom progresivnom bolešću (engl. <i>progressive disease PD</i>) prema Lugano kriterijima ili neodređenim odgovorom (engl. <i>indeterminate response</i> , IR) prema kriterijima LYRIC koji su kasnije ostvarili PR/CR.	

Medijan vremena do CR-a bio je 2,6 mjeseci (raspon: od 1,2 do 10,2 mjeseca).

Folikularni limfom

Ispitivanje GCT3013-01 bilo je otvoreno, multikohortno, multicentrično ispitivanje s jednom skupinom u kojem se procjenjivao epkoritamab kao monoterapija u bolesnika s relapsnim ili

refraktornim folikularnim limfomom (FL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije. Ispitivanje se sastoji od dijela s povećanjem doze, dijela s proširenim obuhvatom ispitanika i dijela s optimizacijom postupnog povećanja doze u kojem se postupno povećavala doza u 3 koraka. Dio ispitivanja s proširenim obuhvatom ispitanika uključivao je kohortu s agresivnim ne-Hodgkinovim limfomom (aNHL), kohortu s indolentnim NHL-om (iNHL) i kohortu s limfomom plaštenih stanica (MCL). Pivotalna kohorta s iNHL-om uključivala je bolesnike s FL-om. Bolesnici uključeni u ispitivanje morali su imati potvrđenu novotvorinu CD20+ zrelih B-stanica prema klasifikaciji SZO-a iz 2016. ili klasifikaciji SZO-a iz 2008. godine, dokumentiranu u reprezentativnom patološkom nalazu s histološki potvrđenim FL-om 1-3A u inicijalnoj dijagnozi bez kliničkih ili patoloških dokaza transformacije. Svi su bolesnici imali relapsnu ili refraktornu bolest na zadnju prethodnu liniju terapije i prethodno su bili liječeni s najmanje 2 linije sistemske antineoplastične terapije, uključujući najmanje 1 terapiju koja je sadržavala anti-CD20 monoklonska protutijela i alkilirajući lijek ili lenalidomid. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici kojima je limfom zahvaćao središnji živčani sustav (SŽS), s prethodnim alogenim HSCT-om ili transplantacijom solidnog organa, aktivnom zaraznom bolesti u tijeku, svi bolesnici s poznatom oslabljenom T-staničnom imunošću, klirensom kreatinina manjim od 45 ml/min, alanin aminotransferazom > 3 puta iznad gornje granice normale i srčanom ejekcijskom frakcijom nižom od 45 %. Djelotvornost je procijenjena u 128 bolesnika koji su epkoritamab primali supkutano (s.c.) u ciklusima od 4 tjedna, tj. 28 dana. Epkoritamab je primjenjivan kao monoterapija, prema rasporedu postupnog povećanja doze u 2 koraka na sljedeći način:

- 1. ciklus: epkoritamab 0,16 mg 1. dana, 0,8 mg 8. dana, 48 mg 15. dana i 22. dana
- 2. – 3. ciklus: epkoritamab 48 mg 1. dana, 8. dana, 15. dana i 22. dana
- 4. – 9. ciklus: epkoritamab 48 mg 1. dana i 15. dana
- 10. ciklus i nadalje: epkoritamab 48 mg 1. dana.

Bolesnici su nastavili primati epkoritamab do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Medijan broja započetih ciklusa iznosio je 8, a 60 % bolesnika primilo je 6 ciklusa.

Demografske i početne značajke prikazane su u tablici 10.

Tablica 10: Demografske i početne značajke bolesnika s FL-om u ispitivanju GCT3013-01

Značajke	(N = 128)
Dob	
Medijan, godine (min, maks)	65 (39; 84)
< 65 godina, n (%)	61 (48)
od 65 do < 75 godina, n (%)	50 (39)
≥ 75 godina, n (%)	17 (13)
Muškarci, (%)	79 (62)
Rasa, n (%)	
bijelci	77 (60)
Azijati	7 (6)
ostalo	2 (1.6)
nije zabilježeno	42 (33)
ECOG funkcionalni status, n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Broj prethodnih linija terapije, n (%)	
medijan (min, maks)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Ann Arbor klasifikacija stupnjeva (%)	
stupanj III/IV	109 (85)

Značajke	(N = 128)
FLIPI na početku, n (%)	
2	31 (24)
3 – 5	78 (61)
Velika tumorska masa (<i>bulky disease</i>), n (%)	33 (26)
Prethodna terapija, n (%)	
autologna transplantacija matičnih stanica	24 (19)
terapija stanicama s kimeričnim antigenskim receptorom (CAR-T stanice)	6 (5)
terapija rituksimabom plus lenalidomidom	27 (21)
inhibitor PI3K	29 (23)
Progresija bolesti tijekom 24 mjeseca od prve sistemske terapije	67 (52)
Refraktorni na:	
≥ 2 uzastopne linije prethodne terapije protiv limfoma	70 (55)
posljednju liniju sistemske antineoplastične terapije	88 (69)
prethodnu terapiju anti-CD20 monoklonskim protutijelom	101 (79)
terapiju anti-CD20 monoklonskim protutijelom i terapiju alkilirajućim lijekom	90 (70)

Djelotvornost je utvrđena na temelju ukupne stope odgovora (ORR) određene Lugano kriterijima (2014.) prema procjeni Neovisnog odbora za procjenu (IRC). Medijan vremena praćenja trajanja odgovora (DOR) bio je 16,2 mjeseca. Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u tablici 11.

Tablica 11. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju GCT3013-01 u bolesnika s FL-om

Mjera ishoda ^a IRC procjena	Epkoritamab (N = 128)
ORR ^b , n (%)	106 (83)
(95 % CI)	(75,1; 88,9)
CR ^b , n (%)	81 (63)
(95 % CI)	(54,3; 71,6)
PR ^b , n (%)	25 (20)
(95 % CI)	(13,1; 27,5)
DOR ^b	
medijan (95 % CI), mjeseci	21,4 (13,7; NR)
DOCR ^b	
medijan (95% CI), mjeseci	NR (21,4; NR)
12-mjesečna procjena, % (95 % CI)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, medijan (raspon), mjeseci	1,4 (1; 3)
CI (engl. <i>confidence interval</i>) = interval pouzdanosti; CR (engl. <i>complete response</i>) = potpun odgovor; DOR (engl. <i>duration of response</i>) = trajanje odgovora; DOCR (engl. <i>duration of complete response</i>) = trajanje potpunog odgovora; IRC (engl. <i>independent review committee</i>) = neovisni odbor za procjenu; ORR (engl. <i>overall response rate</i>) = ukupna stopa odgovora;; PFS (engl. <i>progression-free survival</i>) = preživljenje bez progresije bolesti; TTR = vrijeme do odgovora	
^a Određeno Lugano kriterijima (2014.) prema procjeni Neovisnog odbora za procjenu (IRC).	
^b Uključuje bolesnike s početnom progresivnom bolešću (engl. <i>progressive disease</i> PD) prema Lugano kriterijima ili neodređenim odgovorom (engl. <i>indeterminate response</i> , IR) prema kriterijima LYRIC koji su kasnije ostvarili PR/CR.	

Medijan vremena do potpunog odgovora iznosio je 1,5 mjeseci (raspon: od 1,2 do 11,1 mjeseca).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka epkoritamaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju zloćudne bolesti zrelih B-stanica prema Planu istraživanja u pedijatrijskoj populaciji (PIP-u), za odobrenu indikaciju (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Populacijska farmakokinetika nakon supkutane primjene epkoritamaba opisana je modelom s dva odjeljka sa supkutanom apsorpcijom prvog reda i ciljem posredovanom eliminacijom lijeka. Uočena je umjerena do visoka farmakokinetička varijabilnost za epkoritamab i karakterizirana je interindividualnom varijabilnošću (IIV) u rasponu od 25,7 % do 137,5 % koeficijenta varijacije (CV) za farmakokinetičke parametre epkoritamaba.

Na temelju pojedinačno procijenjene izloženosti bolesnika s LBCL-om u ispitivanju GCT3013-01 primjenom populacijskog farmakokinetičkog modeliranja, nakon primjene s.c. doze epkoritamaba od 48 mg prema preporučenom rasporedu povećanja doze u 2 koraka, geometrijska sredina (% CV) C_{max} epkoritamaba iznosi 10,8 µg/ml (41,7 %), a AUC_{0-7d} 68,9 dana*µg/ml (45,1 %) na kraju tjednog rasporeda doziranja. C_{trough} u 12. tjednu je 8,4 (53,3 %) µg/ml. Geometrijska sredina (% CV) C_{max} epkoritamaba je 7,52 µg/ml (41,1 %), a AUC_{0-14d} je 82,6 dana*µg/ml (49,3 %) na kraju rasporeda doziranja jednom svaka 2 tjedna (q2w). C_{trough} za q2w raspored je 4,1 (73,9 %) µg/ml. Geometrijska sredina (% CV) C_{max} epkoritamaba je 4,76 µg/ml (51,6 %), a AUC_{0-28d} je 74,3 dana*µg/ml (69,5 %) u stanju dinamičke ravnoteže tijekom rasporeda doziranja svaka 4 tjedna (q4w). C_{trough} za q4w raspored je 1,2 (130 %) µg/ml.

Parametri izloženosti epkoritamabu u bolesnika s FL-om podudarali su se s parametrima izloženosti u bolesnika s LBCL-om. Izloženosti epkoritamabu u ispitanika s FL-om liječenih prema rasporedu povećanja doze u 3 koraka slične su onima liječenim prema rasporedu povećanja doze u 2 koraka osim što su, kako je i očekivano, u 1. ciklusu 15. dana najniže vrijednosti koncentracije bile prolazno niže nakon druge međudoze (3 mg) kod rasporeda povećanja doze u 3 koraka u usporedbi s prvom punom dozom od 48 mg kod rasporeda povećanja doze u 2 koraka.

Apsorpcija

Vršne koncentracije pojavile su se oko 3 – 4 dana (T_{max}) u bolesnika s LBCL-om koji su primili pune doze od 48 mg.

Distribucija

Geometrijska sredina (% CV) središnjeg volumena distribucije je 8,27 l (27,5 %) a prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je 25,6 l (81,8 %) na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja.

Biotransformacija

Metabolički put epkoritamaba nije izravno ispitan. Kao i drugi proteinski lijekovi, očekuje se da će se epkoritamab razgraditi u male peptide i aminokiseline putem kataboličkih puteva.

Eliminacija

Očekuje se da će epkoritamab prolaziti ciljno posredovan klirens podložen zasićenju. Geometrijska sredina (% CV) klirensa (l/dan) je 0,441 (27,8 %). Poluvijek epkoritamaba ovisi o koncentraciji. Geometrijska sredina poluvijeka pune doze epkoritamaba (48 mg) izvedena iz populacijskog farmakokinetičkog modela iznosila je od 22 do 25 dana na temelju učestalosti doziranja.

Posebne populacije

Nisu uočeni klinički važni učinci na farmakokinetiku epkoritamaba (AUC u 1. ciklusu unutar približno 36 %) na temelju dobi (20 do 89 godina), spola ili rase/etničke pripadnosti (bijelac, Azijat i drugi), klirensa kreatinina kod blagog do umjerenog oštećenja funkcije bubrega ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/min}$ do $\text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$) i blagog oštećenja jetre (ukupni bilirubin $\leq$ GGN i $\text{AST} > \text{GGN}$ ili ukupni bilirubin 1 do 1,5 puta GGN i bilo koji AST) nakon uračunavanja razlika u tjelesnoj masi. Nisu ispitivani bolesnici s teškom bubrežnom bolešću i krajnjim stadijem bubrežne bolesti ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin > 3 puta GGN i bilo koji AST). Postoje vrlo ograničeni podaci za umjereno oštećenje jetre (ukupni bilirubin $> 1,5$ do 3 puta GGN i bilo koji AST, $N = 1$). Stoga je farmakokinetika epkoritamaba nepoznata u tim populacijama.

Kao i drugi terapijski proteini, tjelesna masa (39 do 172 kg) ima statistički značajan učinak na farmakokinetiku epkoritamaba. Na temelju analize izloženosti-odgovora i kliničkih podataka, uzimajući u obzir izloženost u bolesnika s niskom tjelesnom masom (npr. 46 kg) ili visokom tjelesnom masom (npr. 105 kg) i u svim kategorijama tjelesne mase ($< 65 \text{ kg}$, $65\text{--}< 85$, ≥ 85), učinak na izloženost nije klinički značajan.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika epkoritamaba u pedijatrijskih bolesnika nije utvrđena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Farmakologija i/ili toksikologija u životinja

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne ili razvojne toksičnosti epkoritamaba na životinjama. Učinci općenito u skladu s farmakološkim mehanizmom djelovanja epkoritamaba primijećeni su u *cynomolgus* (makaki) majmuna. Ti su nalazi uključivali kliničke znakove štetnih učinaka povezane s dozom (uključujući povraćanje, smanjenu aktivnost i smrtnost pri visokim dozama) i otpuštanje citokina, reverzibilne hematološke promjene, reverzibilnu depleciju B-stanica u perifernoj krvi i reverzibilno smanjenje broja limfoidnih stanica u sekundarnim limfoidnim tkivima.

Mutagenost

Ispitivanja mutagenosti na životinjama nisu provedena.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti na životinjama.

Poremećaj plodnosti

Nisu provedena ispitivanja plodnosti na životinjama s epkoritamabom; međutim, epkoritamab nije uzrokovao toksikološke promjene u reproduktivnim organima mužjaka ili ženki *cynomolgus* (makaki) majmuna u dozama do 1 mg/kg/tjedno u ispitivanju intravenske opće toksičnosti u trajanju od 5 tjedana. AUC izloženosti (vremenski prosjek tijekom 7 dana) pri visokoj dozi u *cynomolgus* (makaki) majmuna bile su slične onima u bolesnika (AUC_{0-7d}) koji su primali preporučenu dozu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat trihidrat
acetatna kiselina
sorbitol (E420)
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima i/ili otopinama za razrjeđivanje osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine

Pripremljen epkoritamab

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C uključujući do 12 sati na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C).

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je priprema obavljena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Svedite na minimum izlaganje dnevnom svjetlu. Ostavite otopinu epkoritamaba da postigne sobnu temperaturu prije primjene. Bacite neiskorištenu otopinu epkoritamaba nakon isteka dopuštenog vremena čuvanja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I s bromobutilnim gumenim čepom obloženim fluoropolimerom na mjestu kontakta i aluminijskim prstenom s plastičnom narančastom *flip-off* kapicom, koja sadrži 48 mg u 0,8 ml otopine za injekciju.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Epkoritamab mora pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik kao supkutanu injekciju.

Jedna bočica epkoritamaba namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Svaka bočica sadrži suvišak lijeka koji omogućava izvlačenje navedene količine.

Primjena epkoritamaba odvija se tijekom ciklusa od 28 dana, slijedeći raspored doziranja iz dijela 4.2.

Epkoritamab treba prije primjene vizualno pregledati da ne sadrži strane čestice i da nije promijenio boju. Otopina za injekciju treba biti bezbojna do blago žuta otopina. Nemojte upotrijebiti ako je otopina promijenila boju, zamućena je ili su u njoj prisutne čestice.

Upute za pripremu pune doze od 48 mg – nije potrebno razrjeđivanje

Lijek Tepkinly 48 mg u bočici dolazi kao otopina spremna za upotrebu koju prije primjene nije potrebno razrjeđivati.

Epkoritamab treba pripremiti aseptičnom tehnikom. Otopinu nije potrebno filtrirati.

1)	Pripremite bočicu epkoritamaba a) Izvadite iz hladnjaka jednu bočicu epkoritamaba od 48 mg s narančastom kapicom. b) Ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu, ali ne dulje od 1 sata. c) Lagano vrtite bočicu epkoritamaba. NEMOJTE za miješanje sadržaja bočice koristiti uređaj niti snažno protresati bočicu.
2)	Izvucite dozu Izvucite 0,8 ml epkoritamaba u štrcaljku.
3)	Označite štrcaljku Označite štrcaljku nazivom lijeka, jačinom doze (48 mg), datumom i vremenom u danu. Uvjete čuvanje pripremljenog epkoritamaba vidjeti u dijelu 6.3
4)	Bacite bočicu i sav neiskorišteni dio epkoritamaba sukladno nacionalnim propisima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1759/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. rujna 2023.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17. srpnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

U svrhu minimizacije važnih identificiranih rizika CRS-a i ICANS-a, dodatne mjere minimizacije rizika sastoje se od kartice za bolesnika namijenjene bolesnicima liječenima epkoritamabom.

Prije stavljanja epkoritamaba u promet, nositelj odobrenja mora s nadležnim tijelom svake države članice usuglasiti sadržaj i oblik kartice za bolesnika, uključujući medije priopćavanja, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj se epkoritamab stavlja na tržište, zdravstveni radnici za koje se očekuje da propisuju epkoritamab i bolesnici liječeni epkoritamabom imaju pristup / imaju karticu za bolesnika koja će informirati bolesnike i objasniti im rizike CRS-a i ICANS-a.

Kartica za bolesnika sadržavat će sljedeće ključne poruke:

- Pružit će informacije o znakovima/simptomima CRS-a i ICANS-a
- Upozorit će bolesnike da odmah kontaktiraju svoje zdravstvene radnike / hitnu pomoć ako primijete bilo koji od znakova ili simptoma CRS-a i ICANS-a
- Poruku upozorenja za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika u bilo kojem trenutku, uključujući i hitna stanja, da bolesnik koristi epkoritamab.
- Podatke za kontaktiranje liječnika koji propisuje epkoritamab

E. POSEBNE OBEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Da bi se potvrdila sigurnost i djelotvornost epkoritamaba u liječenju R/R DLBCL-a nakon dvije ili više linija sistemske terapije, potrebno je dostaviti primarno (uključujući konačnu OS analizu) i konačno izvješće kliničkog ispitivanja GCT3013-05. - izvješće kliničkog ispitivanja s primarnom analizom (uključujući konačnu OS analizu) – do datuma: 2. kvartal/2026. - konačno izvješće kliničkog ispitivanja – do datuma: 1. kvartal/2029.	2. kvartal/2026. 1. kvartal/2029.
Da bi se potvrdila sigurnost i djelotvornost epkoritamaba u liječenju relapsnog ili refraktornog DLBCL-a nakon dvije ili više linija sistemske terapije, nositelj odobrenja treba dostaviti konačno izvješće kliničkog ispitivanja vezano za rezultate za ključnu aNHL kohortu u ispitivanju GCT3013-01.	3. kvartal/2027.
Da bi se potvrdila sigurnost i djelotvornost epkoritamaba u liječenju relapsnog/refraktornog FL-a nakon dvije ili više linija sistemske terapije, potrebno je za pivotalnu iNHL proširenu kohortu ispitivanja GCT3013-01 i kohortu za optimizaciju FL ispitivanja GCT3013-01 dostaviti sljedeće: - konačno izvješće kliničkog ispitivanja za pivotalnu iNHL proširenu kohortu – do datuma: 2. kvartal/2028 - konačno izvješće kliničkog ispitivanja za kohortu za optimizaciju liječenja FL-a – do datuma: 3. kvartal/2029.	2. kvartal/2028. 3. kvartal/2029.
Da bi se potvrdila korist primjene epkoritamaba u liječenju relapsnog/refraktornog FL-a, nositelj odobrenja provodi ispitivanje faze 3	4. kvartal/2030.

Opis	Do datuma
(ispitivanje M20-638) radi procjene sigurnosti i djelotvornosti epkoritamaba u kombinaciji s R2 u usporedbi sa samo R2 u ispitanika s relapsnim/refraktornim FL-om nakon najmanje jednog prethodnog protokola imunokemoterapije koji sadrži anti-CD20 protutijelo, potrebno je dostaviti konačno izvješće kliničkog ispitivanja. Konačni CSR – do datuma: 4. kvartal 2030.	

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tepkinly 4 mg/0,8 ml otopina za injekciju
epkoritamab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 4 mg epkoritamaba u 0,8 ml, u koncentraciji od 5 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat trihidrat, acetatna kiselina, sorbitol (E420), polisorbat 80, voda za injekcije. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
4 mg/0,8 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu primjenu.

Za doze od 0,16 mg i 0,8 mg razrijediti prije supkutane primjene. Za dozu od 3 mg razrjeđivanje nije potrebno.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

Za više informacija o lijeku Tepkinly posjetite www.tepkinly.eu ili skenirajte ovaj kod.

Uključiti QR kod

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1759/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injekcija
epkoritamab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,8 ml

6. DRUGO

AbbVie (kao logotip)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tepkinly 48 mg otopina za injekciju
epkoritamab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 48 mg epkoritamaba u 0,8 ml, u koncentraciji od 60 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat trihidrat, acetatna kiselina, sorbitol (E420), polisorbat 80, voda za injekcije.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

Za više informacija o lijeku Tepkinly posjetite www.tepkinly.eu ili skenirajte ovaj kod.

Uključiti QR kod

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1759/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tepkinly 48 mg injekcija
epkoritamab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,8 ml

6. DRUGO

AbbVie (kao logotip)

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tepkinly 4 mg/0,8 ml otopina za injekciju epkoritamab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
 - Liječnik će Vam dati Karticu za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i slijedite upute navedene u njoj. Karticu za bolesnika uvijek nosite sa sobom.
 - Uvijek pokažite Karticu za bolesnika liječniku ili medicinskoj sestri kada idete u ambulantu ili u bolnicu.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tepkinly i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Tepkinly
3. Kako će se primjenjivati Tepkinly
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tepkinly
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tepkinly i za što se koristi

Što je Tepkinly

Tepkinly je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar epkoritamab. Tepkinly se koristi samostalno (monoterapija) za liječenje odraslih bolesnika koji imaju rak krvi koji se naziva difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL) ili folikularni limfom (FL), a kod kojih se bolest vratila ili nije reagirala na prethodno liječenje nakon najmanje dvije prethodne terapije.

Kako djeluje Tepkinly

Epkoritamab je posebno dizajniran da Vašem imunosnom sustavu pomogne napasti stanice raka (limfoma). Epkoritamab djeluje tako što se veže i za imunosne stanice Vašeg tijela i za stanice raka. Na taj ih način epkoritamab približi, tako da Vaš imunosni sustav može uništiti stanice raka.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Tepkinly

Nemojte primiti Tepkinly

Ako ste alergični na epkoritamab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Tepkinly.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Tepkinly ako:

- trenutačno imate ili ste imali probleme sa živčanim sustavom – poput napadaja
- imate infekciju
- trebate primiti cjepivo ili znate da ćete ga morati primiti u bliskoj budućnosti.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Tepkinly.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite simptome bilo kojih od dolje navedenih nuspojava tijekom ili nakon liječenja lijekom Tepkinly. Možda će Vam trebati dodatno medicinsko liječenje.

- **Sindrom otpuštanja citokina** – za život opasno stanje koje uzrokuje vrućicu, povraćanje, otežano disanje / nedostatak zraka, zimicu, brze otkucaje srca, glavobolju i omaglicu ili ošamućenost, povezano s lijekovima koji stimuliraju T-stanice.
 - Prije svake primjene injekcije pod kožu (supkutano), možda ćete dobiti lijekove koji pomažu smanjiti moguće učinke sindroma otpuštanja citokina.
- **Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)** – rijetko stanje u kojem imunosni sustav stvara previše stanica čija je inače normalna uloga borba protiv infekcija, a koje se nazivaju histiociiti i limfociti. To može dovesti do povećane jetre i/ili slezene, srčanih tegoba i bubrežnih poremećaja. Simptomi mogu uključivati vrućicu, kožni osip, otečene limfne čvorove, probleme s disanjem i lako stvaranje modrica. Odmah obavijestite svog liječnika ako istovremeno osjetite ove simptome.
- **Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS)**
 - Simptomi mogu uključivati probleme povezane s jezičnim sposobnostima (uključujući govor, razumijevanje, pisanje i čitanje), omamljenost, smetenost/dezorijentaciju, slabost mišića, napadaje, oticanje dijela mozga i gubitak pamćenja.
- **Infekcije** – mogu Vam se pojaviti znakovi infekcije kao što su vrućica s temperaturom od 38 °C ili višom, zimica, kašalj ili bol pri mokrenju, što se može razlikovati ovisno o tome koji je dio tijela zahvaćen infekcijom.
- **Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)** - simptomi ovog ozbiljnog i potencijalno smrtonosnog stanja mozga mogu uključivati zamućen vid, gubitak vida ili dvostruku sliku, poteškoće u govoru, slabost ili nespretnost ruke ili noge, promjenu u načinu hoda ili probleme s ravnotežom, promjene osobnosti, promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji što dovodi do smetenosti. Ovi se simptomi mogu pojaviti nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja i obično se razvijaju polako i postupno tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci. Važno je da Vaši rođaci ili njegovatelji također budu svjesni ovih simptoma, jer oni mogu primijetiti simptome kojih Vi niste svjesni.
- **Sindrom lize tumora** – u nekih osoba razine nekih soli u krvi mogu postati neuobičajene – što je prouzročeno brzim raspadanjem stanica raka tijekom liječenja. To se naziva sindrom lize tumora (TLS).
 - Vaš liječnik ili medicinska sestra napraviti će Vam pretrage krvi radi provjere toga stanja. Prije svake primjene injekcije pod kožu, morate biti dobro hidrirani i možda ćete dobiti druge lijekove koji mogu pomoći smanjiti visoke razine mokraćne kiseline i moguće učinke sindroma lize tumora.
- **Tumorsko razbuktavanje** – kako se vaš rak uništava, može reagirati i činiti se da se pogoršava – to se naziva „reakcija tumorskog razbuktavanja”.

Djeca i adolescenti

Tepkinly se ne preporučuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nema podataka o primjeni u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Tepkinly

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili primjenjujete, nedavno ste uzeli ili primijenili ili biste mogli uzeti ili primijeniti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta i biljne lijekove.

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek. Nemojte primati Tepkinly tijekom trudnoće jer može utjecati na Vaše nerođeno dijete. Prije početka liječenja Vaš liječnik može zatražiti da napravite test na trudnoću.

Kontracepcija

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju kako biste izbjegli trudnoću tijekom liječenja lijekom Tepkinly i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Tepkinly. Ako zatrudnite u tom razdoblju, morate odmah razgovarati sa svojim liječnikom.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom o prikladnim metodama kontracepcije.

Dojenje

Ne smijete dojitij tijekom liječenja lijekom Tepkinly i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze. Nije poznato prelazi li Tepkinly u majčino mlijeko i može li utjecati na Vaše dojenče.

Plodnost

Učinak lijeka Tepkinly na plodnost muškaraca i žena nije poznat.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zbog mogućih simptoma ICANS-a, trebate biti pažljivi tijekom upravljanja vozilima, vožnje bicikla ili korištenja teških ili potencijalno opasnih strojeva. Ako trenutno imate takve simptome, izbjegavajte navedene aktivnosti i obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku. Pogledajte dio 4. za više informacija o nuspojavama.

Tepkinly sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u jednoj bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Tepkinly sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 21,9 mg sorbitola u jednoj bočici, što odgovara 27,33 mg/ml.

Tepkinly sadrži polisorbata

Ovaj lijek sadrži 0,42 mg polisorbata 80 u jednoj bočici, što odgovara 0,4 mg/ml. Polisorbata 80 može uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako će se primjenjivati Tepkinly

Liječnik s iskustvom u liječenju raka pobrinut će se za Vaše liječenje. Slijedite raspored liječenja koji Vam je objasnio liječnik.

Tepkinly će Vam davati liječnik ili medicinska sestra kao injekciju pod kožu (supkutano).

Tepkinly ćete primati u ciklusima od 28 dana, prema rasporedu doziranja koji će Vam dati liječnik.

Primat ćete Tepkinly prema sljedećem rasporedu

Ciklus	Raspored doziranja
Od 1. do 3. ciklusa	Tjedno
Od 4. do 9. ciklusa	Svaka dva tjedna
10. ciklus i nadalje	Svaka četiri tjedna

Možda ćete dobiti druge lijekove prije nego što primite Tepkinly. To pomaže u sprječavanju reakcija kao što su sindrom otpuštanja citokina i vrućica u 1. ciklusu (potencijalno i u budućim ciklusima).

Ti lijekovi mogu uključivati

- kortikosteroide – kao što je deksametazon, prednizolon ili ekvivalent
- antihistaminik – poput difenhidramina
- paracetamol.

Tijekom prvog mjeseca (1. ciklus) primanja lijeka Tepkinly:

- Važno je da ste dobro hidrirani. Zbog toga Vam liječnik može reći da pijete puno vode dan prije i dan nakon što primite lijek Tepkinly. Na dan primanja lijeka Tepkinly liječnik Vam može dati tekućinu kroz iglu umetnutu u venu (intravenski).
- Ako uzimate lijekove protiv visokog krvnog tlaka, liječnik može zatražiti da ih nakratko prestanete uzimati dok se liječite lijekom Tepkinly.

Ako imate difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL)

Prvu punu dozu (48 mg) lijeka Tepkinly primit ćete 15. dana 1. ciklusa. Vaš liječnik će pratiti kako djeluje lijek i tražiti da još 24 sata ostanete u bolnici nakon prve pune doze (48 mg) jer je u tom vremenu pojava reakcija kao što su sindrom otpuštanja citokina, ICANS i vrućica najvjerojatnija.

Ako imate folikularni limfom (FL)

Prvu punu dozu (48 mg) lijeka Tepkinly primit ćete 22. dana 1. ciklusa.

Primat ćete Tepkinly sve dok Vaš liječnik smatra da imate koristi od liječenja.

Vaš liječnik može odgoditi ili potpuno prekinuti liječenje lijekom Tepkinly ako imate određene nuspojave.

Ako ste zaboravili primijeniti Tepkinly

Ako zaboravite ili propustite svoj termin liječenja, odmah zakažite drugi. Da bi terapija bila u potpunosti učinkovita, vrlo je važno ne propustiti dozu.

Ako prestanete primjenjivati Tepkinly

Nemojte prekidati liječenje lijekom Tepkinly osim ako o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom. To je zato što prestanak liječenja može pogoršati Vaše stanje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od simptoma sljedećih ozbiljnih nuspojava. Može Vam se pojaviti samo jedan ili nekoliko od ovih simptoma.

Sindrom otpuštanja citokina (CRS) (vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Simptomi mogu uključivati

- vrućicu

- povraćanje
- omaglicu ili ošamućenost
- zimicu
- brze otkucaje srca
- otežano disanje / nedostatak zraka
- glavobolju

Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS) (često: može se javiti u do 1 na 10 osoba)

- učinci na Vaš živčani sustav, čiji se simptomi mogu pojaviti danima ili tjednima nakon što ste primili injekciju, u početku mogu biti blagi. Neki od ovih simptoma mogu biti znakovi ozbiljne imunosne reakcije koja se naziva „sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava” (ICANS). Simptomi ICANS-a mogu uključivati:
 - otežani govor i pisanje
 - omamljenost
 - smetenost/dezorijentaciju
 - slabost mišića
 - napadaje
 - gubitak pamćenja

Sindrom lize tumora (TLS) (često: može se javiti u do 1 na 10 osoba)

Simptomi mogu uključivati:

- vrućicu
- zimicu
- povraćanje
- smetenost
- nedostatak zraka
- napadaje
- nepravilne otkucaje srca
- tamnu ili zamućenu mokraću
- neuobičajen umor
- bol u mišićima ili zglobovima

Ostale nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava ili ako se one pogoršaju:

Vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba

- virusna infekcija
- upala pluća (infekcija pluća)
- infekcije gornjeg dijela dišnog sustava (infekcija dišnih puteva)
- smanjena glad
- bolovi u kostima, zglobovima, ligamentima i mišićima
- bol u području trbuha
- glavobolja
- mučnina
- proljev
- osip
- umor
- reakcije na mjestu injekcije
- vrućica
- oticanje

Vidljivo iz krvnih pretraga

- niske razine vrste bijelih krvnih stanica koje suzbijaju infekciju (neutropenija)

- niske razine crvenih krvnih stanica, što može uzrokovati umor, bljedilo i nedostatak zraka (anemija)
- niske razine trombocita, što može dovesti do krvarenja i nastanka modrica (trombocitopenija)
- smanjenje razine jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se nazivaju limfocitima, što može utjecati na sposobnost tijela da se bori protiv infekcije (limfopenija)

Često: može se javiti u do 1 na 10 osoba

- vrućica zbog infekcije kad imate niske razine bijelih krvnih stanica (febrilna neutropenija)
- osjetljivi otečeni limfni čvorovi, bol u prsnoj koži, kašalj ili otežano disanje, bol na mjestu tumora (tumorsko razbuktavanje)
- gljivične infekcije (uzrokovane vrstom klica koje se nazivaju gljivice)
- infekcije kože
- za život opasna reakcija tijela na infekciju (sepsa)
- brzi raspad tumorskih stanica što rezultira kemijskim promjenama u krvi i oštećenjem organa, uključujući bubrege, srce i jetru (sindrom lize tumora)
- nepravilni otkucaji srca
- dodatna tekućina oko pluća koja može otežati disanje (pleuralni izljev)
- povraćanje
- svrbež (pruritus)

Vidljivo iz krvnih pretraga

- niske razine fosfata u krvi, kalija, magnezija ili natrija
- povišene razine kreatinina u krvi, produkta razgradnje iz mišićnog tkiva
- povišene razine jetrenih proteina u krvi, što može ukazivati na probleme s jetrom

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tepkinly

Tepkinly će čuvati liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik u bolnici ili klinici. Za pravilno čuvanje lijeka Tepkinly

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C).
- Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Tepkinly 4 mg/0,8 ml otopina je koju će možda trebati razrijediti prije upotrebe:
 - **za doze od 0,16 mg i 0,8 mg potrebno je razrijediti prije supkutane primjene**
 - **za dozu od 3 mg nije potrebno razrijediti**
- Ako se ne upotrijebi odmah, pripremljena otopina može se čuvati do 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C od trenutka pripreme.
- Unutar tih 24 sata, pripremljena otopina može se čuvati do 12 sati na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) od početka pripremanja doze do primjene.
- Pričekajte da se otopina zagrije na sobnu temperaturu prije primjene.

Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik bacit će sav neiskorišteni lijek u skladu s nacionalnim propisima. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tepkinly sadrži

- Djelatna tvar je epkoritamab. Jedna bočica od 0,8 ml sadrži 4 mg epkoritamaba u koncentraciji od 5 mg/ml.
- Druge pomoćne tvari su natrijev acetat trihidrat, acetatna kiselina, sorbitol (E420), polisorbitat 80, voda za injekcije (pogledajte dio 2. „Tepkinly sadrži natrij”, „Tepkinly sadrži sorbitol” i „Tepkinly sadrži polisorbitat 80”).

Kako Tepkinly izgleda i sadržaj pakiranja

Tepkinly je otopina za injekciju. To je bezbojna do blago žuta otopina koja se isporučuje u staklenoj bočici.

Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Najnovija odobrena uputa o lijeku i kartica za bolesnika za ovaj lijek dostupne su skeniranjem QR kôda, koji se nalazi u ovoj uputi i na pakiranju lijeka, pametnim telefonom/uređajem. Iste informacije možete pronaći i na sljedećoj mrežnoj stranici: www.tepkinly.eu.

Uključiti QR kod

Da biste poslušali ili zatražili kopiju ove upute na <Brailleovom pismu>, <velikog fonta> ili <zvučnu snimku>, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Prije pripreme epkoritamaba pažljivo pročitajte cijeli ovaj dio. **Određene doze** (početna doza (0,16 mg) i međudoza (0,8 mg)) epkoritamaba potrebno je **razrijediti** prije primjene. Pridržavajte se svih uputa za pripremu navedenih u nastavku, jer pogrešna priprema može dovesti do pogrešne doze. Epkoritamab se može razrijediti pomoću dvije različite metode, a to su ili metoda upotrebe bočice ili metoda upotrebe štrcaljke.

Epkoritamab se priprema i primjenjuje kao supkutana injekcija.
Jedna bočica epkoritamaba namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Svaka bočica sadrži suvišak lijeka koji omogućava izvlačenje navedene količine.

Epkoritamab mora razrijediti i primijeniti zdravstveni radnik aseptičnom tehnikom.
Razrijeđenu otopinu nije potrebno filtrirati.

Epkoritamab treba prije primjene vizualno pregledati da ne sadrži čestice i da nije promijenio boju. Otopina za injekciju treba biti bezbojna do blago žuta otopina. Nemojte upotrijebiti lijek ako je otopina promijenila boju, zamućena je ili su u njoj prisutne strane čestice.

Priprema razrijeđenog epkoritamaba metodom upotrebe prazne sterilne bočice

Upute za pripremu početne doze od 0,16 mg – potrebna su 2 razrjeđenja – metoda upotrebe prazne sterilne bočice

Za svaki korak prijenosa upotrijebite štrcaljku, bočicu i iglu odgovarajuće veličine.

1) Pripremite bočicu lijeka Tepkinly

- Izvadite iz hladnjaka jednu bočicu lijeka Tepkinly od 4 mg/0,8 ml sa **svjetloplavom** kapicom.
- Ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu, ali ne dulje od 1 sata.
- Lagano zavrtite bočicu lijeka Tepkinly.

NEMOJTE za miješanje sadržaja bočice koristiti uređaj niti snažno protresati bočicu.

2) Napravite prvo razrjeđenje

- Označite praznu bočicu odgovarajuće veličine kao „**razrjeđenje A**”.
- Prenesite **0,8 ml lijeka Tepkinly** u bočicu s oznakom **razrjeđenje A**.
- Prenesite **4,2 ml sterilne otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %)** u bočicu s oznakom **razrjeđenje A**. Prvo razrjeđenje otopine sadrži 0,8 mg/ml epkoritamaba.
- Lagano vrtite bočicu s oznakom **razrjeđenje A** 30 – 45 sekundi.

3) Napravite drugo razrjeđenje

- Označite praznu bočicu odgovarajuće veličine kao „**razrjeđenje B**”.
- Prenesite **2 ml otopine** iz bočice s oznakom **razrjeđenje A** u bočicu s oznakom **razrjeđenje B**. Bočica s oznakom **razrjeđenje A** više nije potrebna i treba je baciti.
- Prenesite **8 ml sterilne otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %)** u bočicu s oznakom **razrjeđenje B** kako biste dobili konačnu koncentraciju od 0,16 mg/ml.
- Lagano vrtite bočicu s oznakom **razrjeđenje B** 30 – 45 sekundi.

4) Izvucite dozu

Izvucite **1 ml razrijeđenog epkoritamaba** iz bočice s oznakom **razrjeđenje B** u štrcaljku.
Bočica s oznakom **razrjeđenje B** više nije potrebna i treba je baciti.

5) Označite štrcaljku

Označite štrcaljku nazivom lijeka, jačinom doze (0,16 mg), datumom i vremenom u danu.

6) Bacite bočicu i sav neiskorišteni dio lijeka Tepkinly sukladno nacionalnim propisima.

Upute za pripremu međudoze od 0,8 mg – potrebno je 1 razrjeđenje - metoda upotrebe prazne sterilne bočice

Za svaki korak prijenosa upotrijebite štrcaljku, bočicu i iglu odgovarajuće veličine.

1) Pripremite bočicu lijeka Tepkinly

- Izvadite jednu bočicu lijeka Tepkinly od 4 mg/0,8 ml sa **svjetloplavom** kapicom iz hladnjaka.
- Ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu, ali ne dulje od 1 sata.
- Lagano vrtite bočicu lijeka Tepkinly.

NEMOJTE za miješanje sadržaja bočice koristiti uređaj niti snažno protresati bočicu.

2) Napravite razrjeđenje

- Označite praznu bočicu odgovarajuće veličine kao „**razrjeđenje A**”.
- Prenesite **0,8 ml lijeka Tepkinly** u bočicu s oznakom **razrjeđenje A**.
- Prenesite **4,2 ml sterilne otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %)** u bočicu s oznakom **razrjeđenje A** kako biste dobili konačnu koncentraciju od 0,8 mg/ml.
- Lagano vrtite bočicu s oznakom **razrjeđenje A** 30 – 45 sekundi.

3) Izvucite dozu

Izvucite **1 ml razrijeđenog epkoritamaba** iz bočice s oznakom **razrjeđenje A** u štrcaljku.
Bočica s oznakom **razrjeđenje A** više nije potrebna i treba je baciti.

4) Označite štrcaljku

Označite štrcaljku nazivom lijeka, jačinom doze (0,8 mg), datumom i vremenom u danu.

5) Bacite bočicu i sav neiskorišteni dio lijeka Tepkinly sukladno nacionalnim propisima.

Priprema razrijeđenog epkoritamaba metodom upotrebe sterilne štrcaljke

Upute za pripremu početne doze od 0,16 mg - potrebna su 2 razrjeđenja – metoda upotrebe sterilne štrcaljke

Za svaki korak prijenosa upotrijebite štrcaljku i iglu odgovarajuće veličine.

1) Pripremite bočicu lijeka Tepkinly

- Izvadite iz hladnjaka jednu bočicu lijeka Tepkinly od 4 mg/0,8 ml sa **svjetloplavom** kapicom.
- Ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu, ali ne dulje od 1 sata.
- Lagano vrtite bočicu lijeka Tepkinly.

NEMOJTE za miješanje sadržaja bočice koristiti uređaj niti snažno protresati bočicu.

2) Napravite prvo razrjeđenje

- Označite štrcaljku odgovarajuće veličine kao „**razrjeđenje A**”.
- Izvucite **4,2 ml sterilne otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %)** u štrcaljku s oznakom **razrjeđenje A**. Uvucite i približno 0,2 ml zraka u štrcaljku.
- U novu štrcaljku označenu kao „**štrcaljka 1**“ izvucite **0,8 ml epkoritamaba**.
- Spojite dvije štrcaljke i potisnite **0,8 ml epkoritamaba** u štrcaljku s oznakom **razrjeđenje A**.
Prvo razrjeđenje otopine sadrži 0,8 mg/ml epkoritamaba.
- Lagano miješajte okretanjem spojenih štrcaljki za 180 stupnjeva 5 puta.
- Odsvojite štrcaljke i bacite **štrcaljku 1**.

3) Napravite drugo razrjeđenje

- a) Označite štrcaljku odgovarajuće veličine kao „**razrjeđenje B**”.
- b) Izvucite **8 ml sterilne otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %)** u štrcaljku s oznakom **razrjeđenje B**. Uvucite i približno 0,2 ml zraka u štrcaljku.
- c) Označite drugu štrcaljku odgovarajuće veličine kao „**štrcaljka 2**”.
- d) Spojite **štrcaljku 2** na štrcaljku s oznakom **razrjeđenje A** i prenesite **2 ml otopine** u **štrcaljku 2**. Štrcaljka s oznakom **razrjeđenje A** više nije potrebna i treba je baciti.
- e) Spojite **štrcaljku 2** na štrcaljku s oznakom **razrjeđenje B** i potisnite **2 ml otopine** u štrcaljku s oznakom **razrjeđenje B** kako biste dobili konačnu koncentraciju od 0,16 mg/ml.
- f) Lagano miješajte okretanjem spojenih štrcaljki za 180 stupnjeva 5 puta.
- g) Odspojite štrcaljke i bacite **štrcaljku 2**.

4) Izvucite dozu

Spojte i prenesite **1 ml razrijeđenog epkoritamaba** iz štrcaljke s oznakom **razrjeđenje B** u novu štrcaljku. Štrcaljka s oznakom **razrjeđenje B** više nije potrebna i treba je baciti.

5) Označite štrcaljku

Označite štrcaljku nazivom lijeka, jačinom doze (0,16 mg), datumom i vremenom u danu.

6) Bacite bočicu i sav neiskorišteni dio lijeka Tepkinly sukladno nacionalnim propisima.

Upute za pripremu međudoze od 0,8 mg – **potrebno je 1 razrjeđenje – metoda upotrebe sterilne štrcaljke**

Za svaki korak prijenosa upotrijebite štrcaljku i iglu odgovarajuće veličine.

1) Pripremite bočicu lijeka Tepkinly

- a) Izvadite jednu bočicu lijeka Tepkinly od 4 mg/0,8 ml sa **svjetloplavom** kapicom iz hladnjaka.
- b) Ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu, ali ne dulje od 1 sata.
- c) Lagano vrtite bočicu lijeka Tepkinly.

NEMOJTE za miješanje sadržaja bočice koristiti uređaj niti snažno protresati bočicu.

2) Napravite razrjeđenje

- a) Označite štrcaljku odgovarajuće veličine kao „**razrjeđenje A**”.
- b) Izvucite **4,2 ml sterilne otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %)** u štrcaljku s oznakom **razrjeđenje A**. Uvucite i približno 0,2 ml zraka u štrcaljku.
- c) U novu štrcaljku označenu kao „**štrcaljka 1**“ izvucite **0,8 ml epkoritamaba**.
- d) Spojite dvije štrcaljke i potisnite **0,8 ml epkoritamaba** u štrcaljku s oznakom **razrjeđenje A** kako biste dobili konačnu koncentraciju od 0,8 mg/ml.
- e) Lagano miješajte okretanjem spojenih štrcaljki za 180 stupnjeva 5 puta.
- f) Odspojite štrcaljke i bacite **štrcaljku 1**.

3) Izvucite dozu

Spojte novu štrcaljku na štrcaljku s oznakom **razrjeđenje A** i prenesite **1 ml razrijeđenog epkoritamaba** u novu štrcaljku. Štrcaljka s oznakom **razrjeđenje A** više nije potrebna i treba je baciti.

4) Označite štrcaljku

Označite štrcaljku nazivom lijeka, jačinom doze (0,8 mg), datumom i vremenom u danu.

5) Bacite bočicu i sav neiskorišteni dio lijeka Tepkinly sukladno nacionalnim propisima.

Priprema doze epkoritamaba od 3 mg

Upute za pripremu druge međudoze od 3 mg (**nije potrebno razrijediti**)

Doza epkoritamaba od 3 mg potrebna je samo za bolesnike s FL-om.

1) Pripremite bočicu lijeka Tepkinly

- a) Izvadite iz hladnjaka jednu bočicu lijeka Tepkinly od 4 mg/0,8 ml sa **svjetloplavom kapicom**.
- b) Ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu, ali ne dulje od 1 sata.
- c) Lagano vrtite bočicu lijeka Tepkinly.

NEMOJTE za miješanje sadržaja bočice koristiti uređaj niti snažno protresati bočicu.

2) Izvucite dozu

Izvucite **0,6 ml** epkoritamaba u štrcaljku.

3) Označite štrcaljku

Označite štrcaljku jačinom doze (3 mg), datumom i vremenom u danu.

4) Bacite bočicu i sav neiskorišteni dio lijeka Tepkinly sukladno nacionalnim propisima.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tepkinly 48 mg otopina za injekciju epkoritamab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
 - Liječnik će Vam dati Karticu za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i slijedite upute navedene u njoj. Karticu za bolesnika uvijek nosite sa sobom.
 - Uvijek pokažite Karticu za bolesnika liječniku ili medicinskoj sestri kada idete u ambulantu ili u bolnicu.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tepkinly i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Tepkinly
3. Kako će se primjenjivati Tepkinly
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tepkinly
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tepkinly i za što se koristi

Što je Tepkinly

Tepkinly je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar epkoritamab. Tepkinly se koristi samostalno (monoterapija) za liječenje odraslih bolesnika koji imaju rak krvi koji se naziva difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL) ili folikularni limfom (FL), a kod kojih se bolest vratila ili nije reagirala na prethodno liječenje nakon najmanje dvije prethodne terapije.

Kako djeluje Tepkinly

Epkoritamab je posebno dizajniran da Vašem imunosnom sustavu pomogne napasti stanice raka (limfoma). Epkoritamab djeluje tako što se veže i za imunosne stanice Vašeg tijela i za stanice raka. Na taj ih način epkoritamab približi, tako da Vaš imunosni sustav može uništiti stanice raka.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Tepkinly

Nemojte primiti Tepkinly

Ako ste alergični na epkoritamab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Tepkinly.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Tepkinly ako

- trenutačno imate ili ste imali probleme sa živčanim sustavom – poput napadaja
- imate infekciju
- trebate primiti cjepivo ili znate da ćete ga morati primiti u bliskoj budućnosti.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Tepkinly.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite simptome bilo kojih od dolje navedenih nuspojava tijekom ili nakon liječenja lijekom Tepkinly. Možda će Vam trebati dodatno medicinsko liječenje.

- **Sindrom otpuštanja citokina** – za život opasno stanje koje uzrokuje vrućicu, povraćanje, otežano disanje / nedostatak zraka, zimicu, brze otkucaje srca, glavobolju i omaglicu ili ošamućenost, povezano s lijekovima koji stimuliraju T-stanice.
 - Prije svake primjene injekcije pod kožu (supkutano), možda ćete dobiti lijekove koji pomažu smanjiti moguće učinke sindroma otpuštanja citokina.
- **Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)** – rijetko stanje u kojem imunosni sustav stvara previše stanica čija je inače normalna uloga borba protiv infekcija, a koje se nazivaju histiociiti i limfociti. To može dovesti do povećane jetre i/ili slezene, srčanih tegoba i bubrežnih poremećaja. Simptomi mogu uključivati vrućicu, kožni osip, otečene limfne čvorove, probleme s disanjem i lako stvaranje modrica. Odmah obavijestite svog liječnika ako istovremeno osjetite ove simptome.
- **Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunosnog sustava (ICANS)**
 - Simptomi mogu uključivati probleme povezane s jezičnim sposobnostima (uključujući govor, razumijevanje, pisanje i čitanje), omamljenost, smetenost/dezorijentaciju, slabost mišića, napadaje, oticanje dijela mozga i gubitak pamćenja.
- **Infekcije** – mogu Vam se pojaviti znakovi infekcije kao što su vrućica s temperaturom od 38 °C ili višom, zimica, kašalj ili bol pri mokrenju, što se može razlikovati ovisno o tome koji je dio tijela zahvaćen infekcijom.
- **Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)** - simptomi ovog ozbiljnog i potencijalno smrtonosnog stanja mozga mogu uključivati zamućen vid, gubitak vida ili dvostruku sliku, poteškoće u govoru, slabost ili nespretnost ruke ili noge, promjenu u načinu hoda ili probleme s ravnotežom, promjene osobnosti, promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji što dovodi do smetenosti. Ovi se simptomi mogu pojaviti nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja i obično se razvijaju polako i postupno tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci. Važno je da Vaši rođaci ili njegovatelji također budu svjesni ovih simptoma, jer oni mogu primijetiti simptome kojih Vi niste svjesni.
- **Sindrom lize tumora** – u nekih osoba razine nekih soli u krvi mogu postati neuobičajene – što je prouzročeno brzim raspadanjem stanica raka tijekom liječenja. To se naziva sindrom lize tumora (TLS).
 - Vaš liječnik ili medicinska sestra napraviti će Vam pretrage krvi radi provjere toga stanja. Prije svake primjene injekcije pod kožu, morate biti dobro hidrirani i možda ćete dobiti druge lijekove koji mogu pomoći smanjiti visoke razine mokraćne kiseline i moguće učinke sindroma lize tumora.
- **Tumorsko razbuktavanje** – kako se vaš rak uništava, može reagirati i činiti se da se pogoršava – to se naziva „reakcija tumorskog razbuktavanja”.

Djeca i adolescenti

Tepkinly se ne preporučuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nema podataka o primjeni u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Tepkinly

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili primjenjujete, nedavno ste uzeli ili primijenili ili biste mogli uzeti ili primijeniti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta i biljne lijekove.

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek. Nemojte primati Tepkinly tijekom trudnoće jer može utjecati na Vaše nerođeno dijete. Prije početka liječenja Vaš liječnik može zatražiti da napravite test na trudnoću.

Kontracepcija

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju kako biste izbjegli trudnoću tijekom liječenja lijekom Tepkinly i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Tepkinly. Ako zatrudnite u tom razdoblju, morate odmah razgovarati sa svojim liječnikom.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom o prikladnim metodama kontracepcije.

Dojenje

Ne smijete dojitij tijekom liječenja lijekom Tepkinly i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze. Nije poznato prelazi li Tepkinly u majčino mlijeko i može li utjecati na Vaše dojenče.

Plodnost

Učinak lijeka Tepkinly na plodnost muškaraca i žena nije poznat.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zbog mogućih simptoma ICANS-a, trebate biti pažljivi tijekom upravljanja vozilima, vožnje bicikla ili korištenja teških ili potencijalno opasnih strojeva. Ako trenutno imate takve simptome, izbjegavajte navedene aktivnosti i obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku. Pogledajte dio 4. za više informacija o nuspojavama.

Tepkinly sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u jednoj bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Tepkinly sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 21,9 mg sorbitola u jednoj bočici, što odgovara 27,33 mg/ml.

Tepkinly sadrži polisorbata

Ovaj lijek sadrži 0,42 mg polisorbata 80 u jednoj bočici, što odgovara 0,4 mg/ml. Polisorbata 80 može uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako će se primjenjivati Tepkinly

Liječnik s iskustvom u liječenju raka pobrinut će se za Vaše liječenje. Slijedite raspored liječenja koji Vam je objasnio liječnik.

Tepkinly će Vam davati liječnik ili medicinska sestra kao injekciju pod kožu (supkutano).

Tepkinly ćete primati u ciklusima od 28 dana, prema rasporedu doziranja koji će Vam dati liječnik.

Primat ćete Tepkinly prema sljedećem rasporedu

Ciklus	Raspored doziranja
Od 1. do 3. ciklusa	Tjedno
Od 4. do 9. ciklusa	Svaka dva tjedna
10. ciklus i nadalje	Svaka četiri tjedna

Možda ćete dobiti druge lijekove prije nego što primite Tepkinly. To pomaže u sprječavanju reakcija kao što su sindrom otpuštanja citokina i vrućica u 1. ciklusu (potencijalno i u budućim ciklusima).

Ti lijekovi mogu uključivati

- kortikosteroide – kao što je deksametazon, prednizolon ili ekvivalent
- antihistaminik – poput difenhidramina
- paracetamol.

Tijekom prvog mjeseca (1. ciklus) primanja lijeka Tepkinly:

- Važno je da ste dobro hidrirani. Zbog toga Vam liječnik može reći da pijete puno vode dan prije i dan nakon što primite lijek Tepkinly. Na dan primanja lijeka Tepkinly liječnik Vam može dati tekućinu kroz iglu umetnutu u venu (intravenski).
- Ako uzimate lijekove protiv visokog krvnog tlaka, liječnik može zatražiti da ih nakratko prestanete uzimati dok se liječite lijekom Tepkinly.

Ako imate difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL)

Prvu punu dozu (48 mg) lijeka Tepkinly primit ćete 15. dana 1. ciklusa. Vaš liječnik će pratiti kako djeluje lijek i tražiti da još 24 sata ostanete u bolnici nakon prve pune doze (48 mg) jer je u tom vremenu pojava reakcija kao što su sindrom otpuštanja citokina, ICANS i vrućica najvjerojatnija.

Ako imate folikularni limfom (FL)

Prvu punu dozu (48 mg) lijeka Tepkinly primit ćete 22. dana 1. ciklusa.

Primat ćete Tepkinly sve dok Vaš liječnik smatra da imate koristi od liječenja.

Vaš liječnik može odgoditi ili potpuno prekinuti liječenje lijekom Tepkinly ako imate određene nuspojave.

Ako ste zaboravili primijeniti Tepkinly

Ako zaboravite ili propustite svoj termin liječenja, odmah zakažite drugi. Da bi terapija bila u potpunosti učinkovita, vrlo je važno ne propustiti dozu.

Ako prestanete primjenjivati Tepkinly

Nemojte prekidati liječenje lijekom Tepkinly osim ako o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom. To je zato što prestanak liječenja može pogoršati Vaše stanje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od simptoma sljedećih ozbiljnih nuspojava. Može Vam se pojaviti samo jedan ili nekoliko od ovih simptoma.

Sindrom otpuštanja citokina (CRS) (vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Simptomi mogu uključivati

- vrućicu
- povraćanje
- omaglicu ili ošamućenost
- zimicu
- brze otkucaje srca
- otežano disanje / nedostatak zraka
- glavobolju

Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS) (često: može se javiti u do 1 na 10 osoba)

- učinci na Vaš živčani sustav, čiji se simptomi mogu pojaviti danima ili tjednima nakon što ste primili injekciju, u početku mogu biti blagi. Neki od ovih simptoma mogu biti znakovi ozbiljne imunodne reakcije koja se naziva „sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava” (ICANS). Simptomi ICANS-a mogu uključivati
 - otežani govor i pisanje
 - omamljenost
 - smetenost/dezorijentaciju
 - slabost mišića
 - napadaje
 - gubitak pamćenja

Sindrom lize tumora (TLS) (često: može se javiti u do 1 na 10 osoba)

Simptomi mogu uključivati

- vrućicu
- zimicu
- povraćanje
- smetenost
- nedostatak zraka
- napadaje
- nepravilne otkucaje srca
- tamnu ili zamućenu mokraću
- neuobičajen umor
- bol u mišićima ili zglobovima

Ostale nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava ili ako se one pogoršaju:

Vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba

- virusna infekcija
- upala pluća (infekcija pluća)
- infekcije gornjeg dijela dišnog sustava (infekcija dišnih puteva)
- smanjena glad
- bolovi u kostima, zglobovima, ligamentima i mišićima
- bol u području trbuha
- glavobolja
- mučnina
- proljev
- osip
- umor
- reakcije na mjestu injekcije
- vrućica
- oticanje

Vidljivo iz krvnih pretraga

- niske razine vrste bijelih krvnih stanica koje suzbijaju infekciju (neutropenija)
- niske razine crvenih krvnih stanica, što može uzrokovati umor, bljedilo i nedostatak zraka (anemija)
- niske razine trombocita, što može dovesti do krvarenja i nastanka modrica (trombocitopenija)
- smanjenje razine jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se nazivaju limfocitima, što može utjecati na sposobnost tijela da se bori protiv infekcije (limfopenija)

Često: može se javiti u do 1 na 10 osoba

- vrućica zbog infekcije kad imate niske razine bijelih krvnih stanica (febrilna neutropenija)
- osjetljivi otečeni limfni čvorovi, bol u prsnom košu, kašalj ili otežano disanje, bol na mjestu tumora (tumorsko razbuktavanje)
- gljivične infekcije (uzrokovane vrstom klica koje se nazivaju gljivice)
- infekcije kože
- za život opasna reakcija tijela na infekciju (sepsa)
- brzi raspad tumorskih stanica što rezultira kemijskim promjenama u krvi i oštećenjem organa, uključujući bubrege, srce i jetru (sindrom lize tumora)
- nepravilni otkucaji srca
- dodatna tekućina oko pluća koja može otežati disanje (pleuralni izljev)
- povraćanje
- svrbež (pruritus)

Vidljivo iz krvnih pretraga

- niske razine fosfata u krvi, kalija, magnezija ili natrija
- povišene razine kreatinina u krvi, produkta razgradnje iz mišićnog tkiva
- povišene razine jetrenih proteina u krvi, što može ukazivati na probleme s jetrom

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tepkinly

Tepkinly će čuvati liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik u bolnici ili klinici. Za pravilno čuvanje lijeka Tepkinly

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati i prevoziti na hladnom (2 °C – 8 °C).
- Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ako se ne upotrijebi odmah, pripremljena otopina može se čuvati do 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C od trenutka pripreme.
- Unutar tih 24 sata, pripremljena otopina može se čuvati do 12 sati na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) od početka pripremanja doze do primjene.
- Pričekajte da se otopina zagrije na sobnu temperaturu prije primjene.

Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik bacit će sav neiskorišteni lijek u skladu s nacionalnim propisima. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tepkinly sadrži

- Djelatna tvar je epkoritamab. Jedna bočica od 0,8 ml sadrži 48 mg epkoritamaba u koncentraciji od 60 mg/ml.
- Druge pomoćne tvari su natrijev acetat trihidrat, acetatna kiselina, sorbitol (E420), polisorbitat 80, voda za injekcije (pogledajte dio 2. „Tepkinly sadrži natrij”, „Tepkinly sadrži sorbitol” i „Tepkinly sadrži polisorbitat 80”).

Kako Tepkinly izgleda i sadržaj pakiranja

Tepkinly je otopina za injekciju. To je bezbojna do blago žuta otopina koja se isporučuje u staklenoj bočici.

Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Najnovija odobrena uputa o lijeku i kartica za bolesnika za ovaj lijek dostupne su skeniranjem QR kôda, koji se nalazi u ovoj uputi i na pakiranju lijeka, pametnim telefonom/uređajem. Iste informacije možete pronaći i na sljedećoj mrežnoj stranici: www.tepkinly.eu.

Uključiti QR kod

Da biste poslušali ili zatražili kopiju ove upute na <Brailleovom pismu>, <velikog fonta> ili <zvučnu snimku>, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Epkoritamab se priprema i primjenjuje kao supkutana injekcija.
Jedna bočica epkoritamaba namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Svaka bočica sadrži suvišak lijeka koji omogućava izvlačenje navedene količine.

Epkoritamab mora pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik aseptičnom tehnikom – **nije potrebno razrjeđivanje**.

Bočica lijeka Tepkinly 48 mg isporučuje se kao otopina spremna za upotrebu koju prije primjene nije potrebno razrjeđivati. Otopinu nije potrebno filtrirati.

Epkoritamab treba prije primjene vizualno pregledati da ne sadrži čestice i da nije promijenio boju. Otopina za injekciju treba biti bezbojna do blago žuta otopina. Nemojte upotrijebiti lijek ako je otopina promijenila boju, zamućena je ili su u njoj prisutne čestice.

1) Pripremite bočicu lijeka Tepkinly - Izvadite iz hladnjaka jednu bočicu lijeka Tepkinly od 48 mg s narančastom kapicom. - Ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu, ali ne dulje od 1 sata. - Lagano vrtite bočicu lijeka Tepkinly. NEMOJTE za miješanje sadržaja bočice koristiti uređaj niti snažno protresati.
2) Izvucite dozu Izvucite 0,8 ml lijeka Tepkinly u štrcaljku.
3) Označite štrcaljku Označite štrcaljku nazivom lijeka, jačinom doze (48 mg), datumom i vremenom u danu.
4) Bacite bočicu s jednom dozom i sav neiskorišteni dio lijeka Tepkinly sukladno nacionalnim propisima.

Čuvanje pripremljenog lijeka Tepkinly

- Upotrijebite odmah ili čuvajte Tepkinly otopinu u hladnjaku i zaštitite od svjetlosti do 24 sata na 2 °C do 8 °C od trenutka pripreme.
- Unutar tih 24 sata otopina lijeka Tepkinly može se čuvati do 12 sati na sobnoj temperaturi od početka pripreme doze do primjene.
- Svedite na minimum izlaganje dnevnom svjetlu.
- Ostavite otopinu lijeka Tepkinly da postigne sobnu temperaturu prije primjene.
- Bacite neiskorištenu otopinu lijeka Tepkinly nakon isteka dopuštenog vremena čuvanja.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.