

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Tepkinly 4 mg/0,8 ml koncentrátum oldatos injekcióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

4 mg epkoritamabot tartalmaz 5 mg/ml koncentrációban, 0,8 ml térfogatú injekciós üvegenként.

Minden injekciós üveg töltetramérést tartalmaz, ami lehetővé teszi a címkén szereplő mennyiség felszívását.

Az epkoritamab egy humanizált immunglobulin G1 (IgG1)-bispecifikus antitest, CD3 és CD20 antigének ellen, amelyet kínai hörcsög petefészek sejtében (*Chinese hamster ovary – CHO*) állítanak elő rekombináns DNS-technológiával.

### Ismert hatású segédanyag

A Tepkinly 21,9 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként. A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos injekcióhoz (steril koncentrátum)

Színtelen–halványsárga, pH 5,5 kémhatású és körülbelül 211 mOsm/kg ozmolalitású oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Tepkinly relabált vagy refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában, két vagy több vonalbeli szisztémás kezelést követően.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Tepkinly kizárólag a daganat elleni terápiák alkalmazásában jártas egészségügyi szakember felügyelete mellett alkalmazható. Az epkoritamab alkalmazásának megkezdése előtt az 1. ciklusban legalább 1 dózis felhasználásra kész tocilizumabnak rendelkezésre kell állnia arra az esetre, ha citokinvihar-szindróma (CRS) alakulna ki. A tocilizumab egy további dózisához szintén hozzáférést kell biztosítani az előző tocilizumab dózis alkalmazását követő 8 órán belül.

### Adagolás

#### *Javasolt premedikáció és adagolási séma*

A Tepkinlyt az 1. táblázatban ismertetett, 28 napos ciklusokból álló adagolási séma szerint kell alkalmazni.

## 1. táblázat: Adagolási séma

A dózisok ütemezése	Kezelési ciklus	Napok	Epkoritamab dózis (mg) <sup>a</sup>
Hetente	1. ciklus	1.	0,16 mg (dóziseszkaláció 1. lépés)
		8.	0,8 mg (dóziseszkaláció 2. lépés)
		15.	48 mg (első teljes dózis)
		22.	48 mg
Hetente	2–3. ciklus	1., 8., 15., 22.	48 mg
Kéthetente	4–9. ciklus	1., 15.	48 mg
Négyhetente	10. és további ciklusok	1.	48 mg

<sup>a</sup>A 0,16 mg-os adag a kezdő dózis, a 0,8 mg-os egy köztes dózis, a 48 mg-os a teljes dózis.

A Tepkinly a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitás kialakulásáig alkalmazható.

A citokinvihar-szindróma (cytokine release syndrome, CRS) miatt ajánlott premedikáció részleteit a 2. táblázat ismerteti.

## 2. táblázat: Epkoritamab premedikáció

Ciklus	Premedikációt igénylő betegek	Premedikáció	Az alkalmazás módja
1. ciklus	Minden beteg	Prednizolon (100 mg <i>per os</i> vagy intravénásan) vagy dexametazon (15 mg <i>per os</i> vagy intravénásan) vagy ezzel egyenértékű gyógyszer	<ul style="list-style-type: none"> <li>30-120 perccel az epkoritamab minden egyes heti beadása előtt</li> <li>és az 1. ciklusban az epkoritamab minden egyes heti beadását követő három egymást követő napon is</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Difenhidramin (50 mg <i>per os</i> vagy intravénásan) vagy ezzel egyenértékű gyógyszer</li> <li>Paracetamol (650–1000 mg <i>per os</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30–120 perccel az epkoritamab minden egyes heti beadása előtt</li> </ul>
2. és további ciklusok	Azok a betegek, akiknél az előző dózis során 2. vagy 3. súlyossági fokú CRS jelentkezett <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prednizolon (100 mg <i>per os</i> vagy intravénásan) vagy dexametazon (15 mg <i>per os</i> vagy intravénásan) vagy ezzel egyenértékű gyógyszer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30–120 perccel a következő epkoritamab dózis alkalmazása előtt 2. vagy 3. súlyossági fokú CRS eseményt követően<sup>a</sup></li> <li>és az epkoritamab következő beadását követő három egymást követő napon egészen addig, amíg az epkoritamabot 2. fokú vagy annál súlyosabb CRS esemény kialakulása nélkül lehet alkalmazni</li> </ul>

<sup>a</sup>4. súlyossági fokú CRS esemény előfordulását követően véglegesen le kell állítani az epkoritamab alkalmazását.

A *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) és a herpeszvírus-fertőzések elleni profilaxis kifejezetten ajánlott, különösen szteroidok egyidejű alkalmazása esetén.

A Tepkinly megfelelően hidratált betegeknek adható be. A klinikai tumorlízis-szindróma (TLS) fokozott kockázatának kitett betegeknél hidrálás és húgysavszint-csökkentő gyógyszerrel végzett profilaxis javasolt.

Az epkoritamab beadását követően a betegek megfigyelése szükséges a CRS és/vagy az immuneffektorsejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS) kialakulására utaló jelek és tünetek észlelése érdekében. Az 1. ciklus 15. napján alkalmazott 48 mg-os dózis beadását követően a betegeket 24 órára hospitalizálni kell a CRS és/vagy ICANS jeleinek és tüneteinek megfigyelésére. A betegeket tájékoztatni kell a CRS-sel és az ICANS-szel összefüggő jelekről és tüneteikről, és arról, hogy ezek tapasztalása esetén azonnal forduljanak orvoshoz (lásd 4.4 pont).

### A dózis módosítása és a mellékhatások kezelése

#### *Citokinvihar szindróma (CRS)*

Az epkoritamabbal kezelt betegeknél CRS alakulhat ki.

Fel kell mérni és kezelni kell a láz, a hypoxia és a vérnyomásesés egyéb okait. Ha CRS gyanúja merül fel, a kezelést a 3. táblázatban szereplő ajánlásoknak megfelelően kell végezni. Azokat a betegeket, akiknél CRS jelentkezett, a következő tervezett epkoritamab-kezelés során gyakrabban kell ellenőrizni.

### **3. táblázat: A CRS súlyossági besorolása és kezelési útmutatója**

Súlyossági fok <sup>a</sup>	Ajánlott kezelés	Epkoritamab dózis módosítása
<b>1. súlyossági fok</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Láz (<math>\geq 38</math> °C testhőmérséklet)</li> </ul>	Biztosítson szupportív kezelést, pl. lázcsillapítást és intravénás folyadékpótlást  Dexametazon <sup>b</sup> alkalmazása kezdhető  Előrehaladott kor, nagy tumorterheltség, keringő tumorsejtek, lázcsillapítókra nem reagáló láz esetén <ul style="list-style-type: none"> <li>Anticitokin-terápia, tocilizumab<sup>d</sup> alkalmazása megfontolandó</li> </ul> Együttesen fennálló CRS és ICANS esetén lásd a <b>4. táblázatot</b>	A CRS esemény rendeződéséig függessze fel az epkoritamab-kezelést
<b>2. súlyossági fok</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Láz (<math>\geq 38</math> °C testhőmérséklet)</li> </ul> és <ul style="list-style-type: none"> <li>Vazopresszorokat nem igénylő vérnyomásesés</li> </ul> és/vagy <ul style="list-style-type: none"> <li>Alacsony áramlási sebességű, orrkanülön át adott vagy arcra fúvott oxigént<sup>e</sup> igénylő hypoxia</li> </ul>	Biztosítson szupportív kezelést, pl. lázcsillapítást és intravénás folyadékpótlást  Dexametazon <sup>b</sup> alkalmazása megfontolandó  Anticitokin-terápia, tocilizumab <sup>d</sup> alkalmazása ajánlott  Ha a CRS nem reagál a dexametazonra és a tocilizumabra: <ul style="list-style-type: none"> <li>Alternatív immunszuppresszánsokat<sup>g</sup> és 1000 mg/nap</li> </ul>	A CRS esemény rendeződéséig függessze fel az epkoritamab-kezelést

Súlyossági fok <sup>a</sup>	Ajánlott kezelés	Epkoritamab dózis módosítása
	<p>metilprednizolont kell adni intravénásan a klinikai javulásig</p> <p>Együttesen fennálló CRS és ICANS esetén lásd a <b>4. táblázatot</b></p>	
<p><b>3. súlyossági fok</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Láz (<math>\geq 38\text{ °C}</math> testhőmérséklet)</li> </ul> <p>és</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vazopresszort igénylő vérnyomásesés (vazopresszinnel vagy anélkül)</li> </ul> <p>és/vagy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Magas áramlási sebességű, orrkanülön, arcmaszkon, nem visszalégző maszkon vagy venturi maszkon keresztül adott oxigént<sup>f</sup> igénylő hypoxia</li> </ul>	<p>Biztosítson szupportív kezelést, pl. lázcsillapítást és intravénás folyadékpótlást</p> <p>Dexametazon<sup>c</sup> kell adni</p> <p>Anticitokin-terápia, tocilizumab<sup>d</sup> alkalmazása ajánlott</p> <p>Ha a CRS nem reagál a dexametazonra és a tocilizumabra:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alternatív immunszuppresszánsokat<sup>g</sup> és 1000 mg/nap metilprednizolont kell adni intravénásan a klinikai javulásig</li> </ul> <p>Együttesen fennálló CRS és ICANS esetén lásd a <b>4. táblázatot</b></p>	<p>A CRS esemény rendeződéséig függessze fel az epkoritamab-kezelést</p> <p>72 órát meghaladó ideig tartó 3. súlyossági fokú CRS esetén az epkoritamab-kezelést véglegesen le kell állítani.</p> <p>Kettőnél több, különálló, 3. súlyossági fokú CRS esetén az epkoritamab-kezelést véglegesen le kell állítani, akkor is, ha azok 72 órán belül 2. súlyossági fokúra javultak.</p>
<p><b>4. súlyossági fok</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Láz (<math>\geq 38\text{ °C}</math> testhőmérséklet)</li> </ul> <p>és</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 2</math> vazopresszort igénylő vérnyomásesés (vazopresszin nélkül)</li> </ul> <p>és/vagy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Túlnyomásos lélegeztetést igénylő hypoxia (pl. CPAP, BiPAP, intubáció és gépi lélegeztetés)</li> </ul>	<p>Biztosítson szupportív kezelést, pl. lázcsillapítást és intravénás folyadékpótlást</p> <p>Dexametazon<sup>c</sup> kell alkalmazni</p> <p>Anticitokin-terápia, tocilizumab<sup>d</sup> alkalmazása ajánlott.</p> <p>Ha a CRS nem reagál a dexametazonra és a tocilizumabra:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alternatív immunszuppresszánsokat<sup>g</sup> és 1000 mg/nap metilprednizolont kell adni intravénásan a klinikai javulásig</li> </ul> <p>Együttesen fennálló CRS és ICANS esetén lásd a <b>4. táblázatot</b></p>	<p>Véglegesen állítsa le az epkoritamab-kezelést</p>

<sup>a</sup>A CRS súlyossági besorolása az ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy – Amerikai Transzplantációs és Sejtterápiás Társaság) konszenzusos besorolása alapján történt.

<sup>b</sup>A dexametazon napi 10–20 mg dózisban kell alkalmazni (vagy azzal egyenértékű gyógyszert kell alkalmazni).

<sup>c</sup>A dexametazon 6 óránként, 10–20 mg dózisban kell intravénásan alkalmazni.

Súlyossági fok <sup>a</sup>	Ajánlott kezelés	Epkoritamab dózis módosítása
<sup>d</sup> 8 mg/ttkg tocilizumab intravénásan 1 órán át (dózisonként ne lépje túl a 800 mg-ot). Szükség szerint legalább 8 óra elteltével megismételhető a tocilizumab beadása. 24 órán belül legfeljebb 2 dózist adjon be. <sup>e</sup> Az alacsony áramlási sebesség az oxigén < 6 l/perc sebességgel történő szállítását jelenti. <sup>f</sup> A nagy áramlási sebesség az oxigén ≥ 6 l/perc sebességgel történő szállítását jelenti. <sup>g</sup> Riegler L és tsai. (2019)		

#### *Immuneffektorsejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS)*

A betegeket meg kell figyelni az ICANS jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. A neurológiai tünetek egyéb okait ki kell zárni. Ha ICANS gyanúja merül fel, a 4. táblázatban szereplő ajánlások szerint végezze a kezelést.

#### **4. táblázat: Az ICANS súlyossági besorolása és kezelési útmutatója**

Fokozat <sup>a</sup>	Ajánlott kezelés	Epkoritamab dózis módosítása
<b>1. súlyossági fok<sup>b</sup></b> ICE-pontszám <sup>c</sup> 7–9 <sup>b</sup> vagy csökkent tudati éberség <sup>b</sup> : spontán ébredés	Kezelés dexametazonnal <sup>d</sup>  Az ICANS rendeződéséig fontolja meg nem szedatív, görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszer (pl. levetiracetám) alkalmazását  Nem áll fenn párhuzamosan CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticitokin-kezelés nem javasolt</li> </ul> Az ICANS és a CRS együttes fennállása esetén: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kezelés dexametazonnal<sup>d</sup></li> <li>• Ha lehetséges, válasszon egy, a tocilizumabtól eltérő, alternatív immunszuppresszánt<sup>e</sup></li> </ul>	Az esemény rendeződéséig függessze fel az epkoritamab-kezelést
<b>2. súlyossági fok<sup>b</sup></b> ICE-pontszám <sup>c</sup> 3–6 vagy csökkent tudati éberség <sup>b</sup> : szólításra felébred	Kezelés dexametazonnal <sup>f</sup>  Az ICANS rendeződéséig fontolja meg nem szedatív, görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszer (pl. levetiracetám) alkalmazását  Nem áll fenn párhuzamosan CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticitokin-kezelés nem javasolt</li> </ul> Az ICANS és a CRS együttes fennállása esetén: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kezelés dexametazonnal<sup>d</sup></li> <li>• Ha lehetséges, válasszon egy, a tocilizumabtól eltérő, alternatív immunszuppresszánt<sup>e</sup></li> </ul>	Az esemény rendeződéséig függessze fel az epkoritamab-kezelést

Fokozat <sup>a</sup>	Ajánlott kezelés	Epkoritamab dózis módosítása
<p><b>3. súlyossági fok<sup>b</sup></b> ICE-pontszám<sup>c</sup> 0–2 vagy csökkent tudati éberség<sup>b</sup>: kizárólag érintésre/rázásra ébred fel, vagy</p> <p>görcsrohamok<sup>b</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bármely klinikai, fokális vagy generalizált görcsroham, amely gyorsan megszűnik, vagy</li> <li>• az elektroencefalogramon (EEG) megjelenő, nem convulsiv görcsrohamok, amelyek beavatkozás hatására rendeződnek, vagy emelkedett intrakraniális nyomás: fokális/lokális oedema<sup>b</sup> a neuro-képzéssel készített felvételen<sup>c</sup></li> </ul>	<p>Kezelés dexametazonnal<sup>g</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ha nincs válasz, 1000 mg/nap metilprednizolon-kezelést kell indítani</li> </ul> <p>Az ICANS rendeződéséig fontolja meg nem szedatív, görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszer (pl. levetiracetám) alkalmazását</p> <p>Nem áll fenn párhuzamosan CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticitokin-kezelés nem javasolt</li> </ul> <p>Az ICANS és a CRS együttes fennállása esetén:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kezelés dexametazonnal <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ha nincs válasz, 1000 mg/nap metilprednizolon-kezelést kell indítani</li> </ul> </li> <li>• Ha lehetséges, válasszon egy, a tocilizumabtól eltérő, alternatív immunszuppresszánt<sup>e</sup></li> </ul>	<p>Véglegesen állítsa le az epkoritamab-kezelést</p>
<p><b>4. súlyossági fok<sup>b</sup></b> ICE-pontszám<sup>c, b</sup> 0</p> <p>vagy csökkent tudati éberség<sup>b</sup>, amely a következőkben nyilvánulhat meg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• a beteg nem ébreszthető fel, illetve erőteljes vagy ismétlődő érintést/rázást igényel az ébredéshez, vagy</li> <li>• stupor vagy kóma, vagy</li> </ul> <p>görcsrohamok<sup>b</sup>, amelyek a következők lehetnek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• életveszélyesen prolongált görcsroham (&gt; 5 perc), vagy</li> <li>• ismétlődő klinikai vagy elektromos görcsrohamok, amelyek között a beteg nem tér vissza a kiindulási szintre,</li> </ul> <p>vagy</p> <p>motoros problémák<sup>b</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mély fokális motoros</li> </ul>	<p>Kezelés dexametazonnal<sup>g</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ha nincs válasz, 1000 mg/nap metilprednizolon-kezelést kell indítani</li> </ul> <p>Az ICANS rendeződéséig fontolja meg nem szedatív, görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszer (pl. levetiracetám) alkalmazását</p> <p>Nem áll fenn párhuzamosan CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticitokin-kezelés nem javasolt</li> </ul> <p>Az ICANS és a CRS együttes fennállása esetén:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kezelés dexametazonnal <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ha nincs válasz, 1000 mg/nap metilprednizolon-kezelést kell indítani</li> </ul> </li> <li>• Ha lehetséges, válasszon egy, a tocilizumabtól eltérő, alternatív immunszuppresszánt<sup>e</sup></li> </ul>	<p>Véglegesen állítsa le az epkoritamab-kezelést</p>

Fokozat <sup>a</sup>	Ajánlott kezelés	Epkoritamab dózis módosítása
<p>gyengeség, pl. hemiparesis vagy paraparesis, vagy emelkedett intrakraniális nyomás / cerebrális oedema<sup>b</sup> többek között az alábbi jelekkel/tünetekkel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diffúz cerebrális oedema látható a neuro-képalkotással készített felvételen, vagy</li> <li>• decerebratiós vagy decorticatiós testtartás, vagy</li> <li>• az abducens ideg bénulása, vagy</li> <li>• papillaödéma, vagy</li> <li>• Cushing-triász</li> </ul>		
<p><sup>a</sup>Az ICANS súlyossági besorolása az ASTCT ICANS konszenzusos besorolása alapján történt</p> <p><sup>b</sup>Az ICANS súlyossági fokának a meghatározása azon legsúlyosabb esemény alapján történik (ICE-pontszám, tudati szint, görcsrohamok, motoros problémák, emelkedett intrakraniális nyomás/cerebrális oedema), ami nem társítható más kiváltó okokhoz</p> <p><sup>c</sup>Ha a beteg felébreszthető, és alkalmas az immuneffektorsejt okozta encephalopathia (ICE) felmérés elvégzésére, végezze el a következő paraméterek értékelését: orientáció (év, hónap, város, kórház = 4 pont); tárgyak megnevezése (nevezzen meg három tárgyat, pl. mutasson a fali órára, egy tollra és egy gombra = 3 pont); parancsok követése (pl. „mutasson kettőt az ujjával” vagy „csukja be a szemét, majd nyújtsa ki a nyelvét” = 1 pont); írás (képes leírni egy átlagos mondatot = 1 pont); és figyelem (számoljon vissza tízesével száztól = 1 pont). Ha a beteg nem ébreszthető fel, és nem tudja elvégezni az ICE-felmérést (4. súlyossági fokú ICANS = 0 pont).</p> <p><sup>d</sup>12 óránként 10 mg dexametazon intravénásan</p> <p><sup>e</sup>Riegler L és tsai. (2019)</p> <p><sup>f</sup>12 óránként 10–20 mg dexametazon intravénásan</p> <p><sup>g</sup>6 óránként 10–20 mg dexametazon intravénásan</p>		

### 5. Táblázat: Ajánlott dózismódosítás egyéb mellékhatások miatt

Mellékhatás <sup>1</sup>	Súlyossági fok <sup>1</sup>	Teendő
Fertőzés (lásd 4.4 pont)	1-4. súlyossági fok	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Az aktív fertőzésben szenvedő betegeknél az epkoritamab-kezelést fel kell függeszteni, a fertőzés gyógyulásáig</li> <li>• 4. súlyossági fok: megfontolandó a Tepkinly-kezelés végleges leállítása</li> </ul>
Neutropenia vagy lázas neutropenia (lásd 4.8 pont)	Abszolút neutrofilszám <0,5 × 10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Az epkoritamab-kezelést fel kell függeszteni az abszolút neutrofilszám 0,5 × 10<sup>9</sup>/l vagy magasabb értékre való növekedéséig</li> </ul>
Thrombocytopenia (lásd 4.8 pont)	Vérlemezkeszám <50 × 10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Az epkoritamab-kezelést fel kell függeszteni a vérlemezkeszám 50 × 10<sup>9</sup>/l vagy magasabb</li> </ul>



Mellékhatás <sup>1</sup>	Súlyossági fok <sup>1</sup>	Teendő
		értékre növekedéséig
Egyéb mellékhatások (lásd 4.8 pont)	3. vagy nagyobb súlyossági fok	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az epkoritamab-kezelést fel kell függeszteni a toxicitás 1. súlyossági fokúig való mérséklődésig vagy rendeződéséig</li> </ul>
<sup>1</sup> A National Cancer Institute által meghatározott, a nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia (Common Terminology Criteria, NCI CTCAE), 5.0 verzió		

#### Kihagyott vagy későn beadott dózis

Ismételt kezdeti dóziseszkaláció (azonos az 1. ciklussal standard CRS-profilaxissal) szükséges:

- Ha több mint 8 nap telik el a kezdő dózis (0,16 mg) és a köztes dózis (0,8 mg) között, vagy
- Ha több mint 14 nap telik el a köztes dózis (0,8 mg) és az első teljes dózis (48 mg) között, vagy
- Ha több mint 6 hét telik el a teljes dózisok (48 mg) között

Az ismételt dóziseszkalációs ciklust követően a betegnek a következő tervezett kezelési ciklus 1. napjával kell folytatnia a kezelést (azt a ciklust követően, amely során a dózis késve lett beadva).

#### Különleges betegcsoportok

##### *Vesekárosodás*

Az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén nem szükséges a dózis módosítása. Az epkoritamabot nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél.

Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében nem adható dóziszra vonatkozó ajánlás (lásd 5.2 pont).

##### *Májkárosodás*

Az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása. Az epkoritamabot nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (definíció szerint az összbilirubin ULN >3 × és bármekkora GOT eltérés) szenvedő betegeknél, közepesen súlyos májkárosodás (definíció szerint az összbilirubin ULN >1,5-3 × és bármekkora GOT eltérés) esetén pedig csak korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. Közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén nem adható a dóziszra vonatkozó ajánlás (lásd 5.2 pont).

##### *Idősek*

A 65 éves vagy idősebb betegek esetén nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.1 és 5.2 pont).

##### *Gyermekek és serdülők*

A Tepkinly biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

A Tepkinly *subcutan* alkalmazásra szolgál. Kizárólag *subcutan* injekció formájában adható be lehetőleg a has alsó részébe vagy a combba. Az injekció beadásának helyét javasolt a bal és a jobb oldal között váltogatni, különösen a heti alkalmazás időszakában (azaz az 1–3. ciklusban).

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

#### Citokinvihar-szindróma (CRS)

Az epkoritamabbal kezelt betegeknél előfordult CRS, amely életveszélyes vagy akár halálos kimenetelű is lehet. A CRS leggyakoribb jelei és tünetei közé tartozik a láz, a vérnyomásesés és a hypoxia. A több mint két betegnél jelentkező egyéb jelek és tünetek közé tartozott a hidegrázás, a tachycardia, a fejfájás és a nehézlégzés.

A legtöbb CRS esemény az 1. ciklus során következett be, és az első teljes dóziszú epkoritamabhoz kapcsolódott. A CRS kockázatának a csökkentése érdekében adjon profilaktikus kortikoszteroidokat (lásd 4.2 pont).

Az epkoritamab beadását követően a betegeket megfigyelés alatt kell tartani a CRS jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. Az 1. ciklus 15. napján alkalmazott 48 mg-os dózis beadását követően a betegeket 24 órára hospitalizálni kell a CRS és/vagy ICANS jeleinek és tüneteinek megfigyelésére. A CRS első jeleinek vagy tüneteinek megjelenésekor el kell kezdeni a szupportív kezelést tocilizumabbal és/vagy kortikoszteroidokkal (lásd 4.2 pont, 3. táblázat). A betegeket tájékoztatni kell a CRS-hez kapcsolódó jelekről és tünetekről, és arról, hogy azonnal forduljanak a kezelőorvosukhoz, illetve azonnal kérjenek orvosi segítséget, ha bármikor ezeket a jeleket vagy tüneteket tapasztalják. A CRS súlyosságától függően a CRS kezeléséhez az epkoritamab ideiglenes késleltetésére vagy leállítására lehet szükség (lásd 4.2 pont).

#### Immuneffektorsejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS)

Az epkoritamabbal kezelt betegeknél előfordult ICANS, ideértve egy halálos kimenetelű eseményt is. Az ICANS afázia, megváltozott tudati szint, csökkent kognitív képességek, motoros gyengeség, görcsrohamok és cerebrális oedema formájában jelentkezhet.

Az ICANS-esetek többsége az epkoritamab-kezelés 1. ciklusában fordult elő, néhány esetben azonban késleltetve jelentkezett.

Az epkoritamab beadását követően a betegeket megfigyelés alatt kell tartani az ICANS jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. Az 1. ciklus 15. napján alkalmazott 48 mg-os dózis beadását követően a betegeket 24 órára hospitalizálni kell a CRS és/vagy ICANS jeleinek és tüneteinek megfigyelésére. Az ICANS első jeleinek vagy tüneteinek megjelenésekor el kell kezdeni a kortikoszteroidokkal és a nem szedatív, görcsrohamok elleni gyógyszerekkel folytatott kezelést (lásd 4.2 pont). A betegeket tájékoztatni kell az ICANS-hoz kapcsolódó jelekről és tünetekről, és arról, hogy az események késleltetve is jelentkezhetnek. Figyelmeztetni kell a betegeket arra, hogy azonnal forduljanak a kezelőorvosukhoz, illetve azonnal kérjenek orvosi segítséget, ha bármikor ezeket a jeleket vagy tüneteket tapasztalják. Az epkoritamab-kezelést a javaslat szerint (lásd 4.2 pont) kell elhalasztani vagy leállítani.

## Súlyos fertőzések

Az epkoritamab-kezelés a fertőzések magasabb kockázatához vezethet. A klinikai vizsgálatok során az epkoritamabbal kezelt betegeknél előfordultak súlyos vagy halálos fertőzések (lásd 4.8 pont).

Az epkoritamab alkalmazását kerülni kell olyan betegeknél, akiknél klinikai szempontból jelentős, aktív szisztémás fertőzés áll fenn.

Szükség szerint profilaktikus antimikrobiális szereket kell adni az epkoritamab-kezelést megelőzően és a kezelés során (lásd 4.2 pont). A betegeket az epkoritamab beadása előtt és után figyelemmel kell kísérni, hogy nem mutatják-e fertőzés jeleit és tüneteit, és adott esetben megfelelő kezelést kell biztosítani a számukra. Lázas neutropenia esetén meg kell vizsgálni a betegeket fertőzések szempontjából, majd a helyi terápiás irányelveket követve kell kezelést folytatni antibiotikumok, folyadék és egyéb szupportív kezelés alkalmazásával.

## Tumorlízis-szindróma (TLS)

TLS-ről számoltak be epkoritamabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A TLS fokozott kockázatának kitett betegek számára hidrálás és húgysavcsökkentő hatóanyaggal végzett profilaktikus kezelés ajánlott. A betegeket megfigyelés alatt kell tartani a TLS jelei és tünetei szempontjából, különösen a magas tumorterheltségű vagy gyorsan proliferáló daganatban szenvedő betegeket, illetve a csökkent vesefunkciójú betegeket. A betegeknél ellenőrizni kell a vérkémiiai értékeket és a rendellenességeket haladéktalanul kezelni kell.

## Tumor fellángolása

Az epkoritamabbal kezelt betegeknél a tumor fellángolásáról (tumour flare) számoltak be (lásd 4.8 pont). A megjelenési formák közé tartozik a lokális fájdalom és duzzanat. Az epkoritamab hatásmechanizmusával összhangban, a tumor fellángolása valószínűleg az epkoritamab beadását követően a T-sejteknek a tumoros területekre történő beáramlása okozhatja.

A tumor fellángolásának nem azonosították a specifikus kockázati tényezőit, azonban a légutak és/vagy valamely létfontosságú szerv közvetlen közelében elhelyezkedő, nagy kiterjedésű tumorokkal rendelkező betegeknél fennáll a tumor fellángolása következtében kialakuló tömeghatásnak tulajdonítható állapotromlás fokozott kockázata és a fokozott morbiditás. Az epkoritamabbal kezelt betegeket monitorozni kell, és ki kell értékelni a tumor fellángolását a kritikus anatómiai helyeken.

## CD20-negatív betegség

CD20-negatív DLBCL-ben szenvedő betegek Tepkinly-vel történő kezeléséről korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, így lehetséges, hogy a CD20-negatív DLBCL-ben szenvedő betegeknél a kezelésből származó előny kisebb, mint a CD20-pozitív DLBCL-ben szenvedő betegeknél. Figyelembe kell venni a CD20-negatív DLBCL-ben szenvedő betegek Tepkinly-vel történő kezelésének lehetséges kockázatait és előnyeit.

## Betegkártya

A gyógyszer felíró orvos köteles tájékoztatni a beteget a CRS és ICANS kockázatáról, valamint a CRS és ICANS jeleiről és tüneteiről. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy CRS-re és/vagy ICANS-re utaló jelek és tünetek jelentkezése esetén azonnal kérjenek orvosi segítséget. A betegeknél oda kell adni a betegkártyát és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy a kártyát mindig hordják maguknál. Ez a kártya ismerteti a CRS-sel és ICANS-szel járó tüneteket, amelyek jelentkezése esetén a betegnek azonnal orvoshoz kell fordulnia.

## Immunizálás

Az epkoritamab-kezelés alatt nem adható élő és/vagy élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcina. Nem végeztek vizsgálatokat olyan betegek bevonásával, akik élő kórokozót tartalmazó vakcinát kaptak.

## Ismert hatású segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Ez a gyógyszer 21,9 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként, ami 27,33 mg/ml koncentrációnak felel meg.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az egyes gyulladáskeltő citokinek epkoritamab által okozott átmeneti emelkedése elnyomhatja a CYP450-enzim aktivitását. A szűk terápiás indexű CYP450-szubsztrátokkal kezelt betegeknél az epkoritamab-kezelés megkezdésekor a terápiás monitorozást is fontolóra kell venni.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes korban lévő nők / női fogamzásgátlás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az epkoritamab-kezelés alatt és az utolsó dózistól számított legalább 4 hónapon keresztül. Az epkoritamab-kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes korú nőknél ellenőrizze terhesség esetleges fennállását.

### Terhesség

Hatásmechanizmusa alapján a terhes nőknek adott epkoritamab magzati károsodást okozhat, beleértve a B-sejtes lymphocytopeniát és a normál immunválaszok megváltozását. Az epkoritamab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az epkoritamabbal összefüggésben nem végeztek állati reprodukciós vizsgálatokat. Az IgG1-antitestek, mint amilyen az epkoritamab is, átjuthatnak a placentán, ami magzati expozíciót eredményezhet. Tájékoztassa a terhes nőt a magzatot érintő lehetséges kockázatról.

Az epkoritamab alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az epkoritamab kiválasztódik-e az anyatejbe, illetve hatással van-e a tejtermelésre. Mivel ismert tény, hogy az IgG-antitestek jelen vannak a tejben, fennáll az esélye, hogy az epkoritamab a szoptatással átkerülhet az újszülöttbe. Az epkoritamab alkalmazásának ideje alatt, illetve az utolsó dózist követő legalább 4 hónapig a szoptatást fel kell függeszteni.

### Termékenység

Az epkoritamabbal összefüggésben nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat (lásd 5.3 pont). Az epkoritamab nemzőképességre és fogamzóképességre gyakorolt hatása nem ismert.

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az epkoritamab kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az ICANS lehetősége miatt figyelmeztetni kell a betegeket, hogy legyenek óvatosak a vezetés, kerékpározás, illetve nehézgépek vagy potenciálisan veszélyes gépek használata közben (illetve kerüljék ezeket, ha tüneteket tapasztalnak).

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Az epkoritamab biztonságosságát egy nem randomizált, egykaros vizsgálatban értékelték 167, relabáló vagy refrakter LBCL-ben szenvedő betegnél, akik már két vagy több vonalban kaptak szisztémás kezelést; és az értékeléshez minden olyan beteget tekintetbe vettek, akiket 48 mg-os dózissal jelölték ki, és legalább egy adag epkoritamabot kaptak.

Az epkoritamab-expozíció medián időtartama 3,7 hónap volt (tartomány: 0–25 hónap).

A leggyakoribb mellékhatások ( $\geq 20\%$ ) a CRS, a fáradtság, a neutropenia, a beadás helyén fellépő reakciók, a mozgásszervi fájdalom, a hasi fájdalom, a láz, az émelygés és a hasmenés voltak.

Súlyos mellékhatások a betegek 52%-ánál fordultak elő. A leggyakoribb súlyos mellékhatás ( $\geq 10\%$ ) a citokinvihar-szindróma (31%) volt. Hét betegnél (4,2%) következett be halálos kimenetelű mellékhatás (pneumonia 3 betegnél (1,8%), vírusfertőzés 3 betegnél (1,8%) és ICANS 1 betegnél (0,6%).

A mellékhatások a betegek 6,6%-ánál vezettek a kezelés abbahagyásához. 6 beteg (3,6%) pneumonia miatt, 3 beteg (1,8%) vírusfertőzés miatt, 1 beteg (0,6%) CRS, 1 beteg ICANS (0,6%) és 1 beteg fáradtság (0,6%) miatt hagyta abba az epkoritamab-kezelést.

A dózis mellékhatások miatti késleltetésére a betegek 32%-ánál volt szükség. A dózis késleltetését okozó nemkívánatos reakciók ( $\geq 3\%$ ) a következők voltak: vírusfertőzés (9,6%), CRS (7,2%), neutropenia (4,8%), láz (3,0%), és thrombocytopenia (3,0%).

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az epkoritamab klinikai vizsgálatokban észlelt mellékhatásai (6. táblázat) a MedDRA szervrendszeri osztályai szerint vannak felsorolva, és a következő egyezményt követik: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); és nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ).

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatásokat csökkenő súlyossági sorrendben kerültek feltüntetésre.

#### 6. táblázat: Epkoritamabbal kezelt, relabáló vagy refrakter LBCL-ben szenvedő betegeknél jelentett mellékhatások a GCT3013-01 vizsgálatban

Szervrendszer / preferált kifejezés vagy mellékhatás	Minden súlyossági fok	3–4. súlyossági fok
<b>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</b>		
Vírusfertőzés <sup>a</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
Pneumonia <sup>b</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
Felső légúti fertőzés <sup>c</sup>	Gyakori	Gyakori
Gombás fertőzés <sup>d</sup>	Gyakori	
Sepsis <sup>e</sup>	Gyakori	Gyakori
Cellulitis	Gyakori	Gyakori

Szervrendszer / preferált kifejezés vagy mellékhatás	Minden súlyossági fok	3–4. súlyossági fok
<b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b>		
Tumor fellángolása	Gyakori	
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Neutropenia <sup>f</sup>	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Anaemia <sup>g</sup>	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Thrombocytopenia <sup>h</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
Lymphopenia <sup>i</sup>	Gyakori	Gyakori
Lázás neutropenia	Gyakori	Gyakori
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Citokinvihar-szindróma <sup>j</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>		
Csökkent étvágy	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Hypophosphataemia	Gyakori	Gyakori
Hypokalaemia	Gyakori	Nem gyakori
Hypomagnesemia	Gyakori	
Tumorképződés-szindróma <sup>k</sup>	Gyakori	Gyakori
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Fejfájás	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma <sup>j</sup>	Gyakori	
<b>Szív- és érrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Szívritmuszavar <sup>l</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>		
Pleurális folyadékgyülem	Gyakori	Gyakori
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Hasi fájdalom <sup>m</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
Hányinger	Nagyon gyakori	Gyakori
Hasmenés	Nagyon gyakori	
Hányás	Nagyon gyakori	Nem gyakori
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>		
Kiütés <sup>n</sup>	Gyakori	
Viszketés	Gyakori	
<b>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei</b>		
Mozgásszervi fájdalom <sup>o</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>		
Fáradtság <sup>p</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
Injekció helyén fellépő reakciók <sup>q</sup>	Nagyon gyakori	
Láz <sup>f</sup>	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Oedema <sup>s</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
<b>A laboratóriumi vizsgálatok eredményei</b>		
Megemelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (ALAT/GPT) szint	Gyakori	Nem gyakori
Megemelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz- (ASAT/GOT) szint	Gyakori	Gyakori
Megemelkedett kreatininszint a vérben	Gyakori	

Szervrendszer / preferált kifejezés vagy mellékhatás	Minden súlyossági fok	3–4. súlyossági fok
Lecsökkent nátriumszint a vérben <sup>t</sup>	Gyakori	Nem gyakori
Megemelkedett alkalikus foszfataszint	Gyakori	

A mellékhatások osztályozása az NCI CTCAE 5.0 verziója alapján történt.

<sup>a</sup>A vírusfertőzés magában foglalja a tünetmentes COVID-19 fertőzést, a COVID-19 fertőzést, a cytomegalovírus-fertőzést, a cytomegalovírus-fertőzés reaktivációt, a vírusos gastroenteritist, a herpes simplexet, a herpes zostert, és a szájüregi herpeszt.

<sup>b</sup>A pneumonia a COVID-19 okozta pneumóniát és a pneumóniát is magában foglalja.

<sup>c</sup>A felső légúti fertőzések közé tartozik a laryngitis, a pharyngitis, a respiratorikus szinciciális vírusfertőzés, a rhinitis, a rhinovírus fertőzés és a felső légút fertőzése.

<sup>d</sup>A gombás fertőzés magában foglalja a candida-fertőzést, a nyelöcső-candidiasist és a szájüregi candidiasist.

<sup>e</sup>A sepsis a bacteraemiát, sepsist és septicus sokkot foglalja magában.

<sup>f</sup>A neutropenia a neutropeniát és az alacsony neutrofilszámot is magában foglalja.

<sup>g</sup>Az anaemia az anaemiát és a szérum csökkent ferritinszintjét is magában foglalja.

<sup>h</sup>A thrombocytopenia a csökkent thrombocytaszámot és a thrombocytopeniát is magában foglalja.

<sup>i</sup>A lymphopenia magában foglalja a limphocytaszám-csökkenést és a lymphopaeniát.

<sup>j</sup>A CRS és az ICANS mellékhatások besorolása az American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) kritériumai szerint történt.

<sup>k</sup>A tumorlízis-szindróma osztályozása a Cairo-Bishop besorolási rendszer szerint történt.

<sup>l</sup>A szívritmuszavar magában foglalja a bradycardiát, sinus bradycardiát, sinus tachycardiát, supraventricularis tachycardiát, és tachycardiát.

<sup>m</sup>A hasi fájdalom magában foglalja a hasi diszkomfort érzést, hasi fájdalmat, alhasi fájdalmat, felhasi fájdalmat, és hasi érzékenységet.

<sup>n</sup>A kiütés a kiütéseket, az erythemás kiütést, a maculo-papulosus kiütést és a pustulosus kiütést is magában foglalja.

<sup>o</sup>A mozgásszervi fájdalom magában foglalja a hátfájást, csontfájalmat, lágyéktáji fájdalmat, mozgásszervi eredetű mellkasi fájdalmat, mozgásszervi fájdalmat, myalgiát, nyakfájást, nem kardiológiai eredetű mellkasi fájdalmat, fájdalmat, végtagfájalmat és gerincfájalmat.

<sup>p</sup>A fáradtság magában foglalja a gyengeséget, fáradtságot és letargiát.

<sup>q</sup>Az injekció beadási helyén kialakuló reakciók közé tartozik az injekció beadási helyén fellépő: suffusio, erythema, hypertrophia, gyulladás, csomó, fájdalom, viszketés, kiütés, reakció, duzzanat és urticaria.

<sup>r</sup>A láz a megemelkedett testhőmérsékletet és a pyrexiaát is magában foglalja.

<sup>s</sup>Az oedema az arc oedemát, a generalizált oedemát, az oedemát, a perifériás oedemát és a perifériás duzzanatot foglalja magában.

<sup>t</sup>A csökkent nátriumszint a vérben magában foglalja a csökkent nátriumszintet a vérben és a hyponatraemiát.

## Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

### *Citokinvihar-szindróma*

Az epkoritamabbal kezelt betegek 51%-ánál (85/167) fordult elő bármilyen súlyosságú CRS. Az 1. súlyossági fokú 31%-ban, a 2. súlyossági fokú 17%-ban, a 3. súlyossági fokú pedig 3,0%-ban fordult elő. Rekurrens CRS a betegek 17%-ánál fordult elő. A kezdő dózist (1. ciklus, 1. nap) követően a betegek 6,6%-ánál, a közttes dózist (1. ciklus, 8. nap) követően a betegek 13%-ánál, az első teljes dózist (1. ciklus, 15. nap) követően a betegek 44%-ánál, a második teljes dózist (1. ciklus, 22. nap) követően a betegek 4,6%-ánál, míg a harmadik teljes dózist (2. ciklus, 1. nap) követően, illetve ezután a betegek 2,8%-ánál fordult elő bármilyen súlyosságú CRS. A CRS megjelenéséig eltelt medián idő az azt megelőző utolsó dózis epkoritamab után 2 nap volt (tartomány: 1–11 nap). Az első teljes dózist követően a megjelenés medián ideje 20,2 óra volt (tartomány: 0,2–7 nap). A CRS a betegek 100%-ánál rendeződött, a CRS medián időtartama pedig 2 nap volt (tartomány: 0,1–27 nap).

A 85 beteg közül, akiknél CRS következett be, a CRS leggyakoribb jelei és tünetei a következők voltak: láz (99%), vérnyomásesés (31%) és hypoxia (19%). Kettőnél több betegnél előforduló egyéb jelek és tünetek a következők voltak: hidegrázás (11%), tachycardia (a sinus tachycardiát is ideértve (9%)), dyspnoe (3,5%) és fejfájás (3,5%). A májenzimek átmeneti emelkedése (GPT vagy GOT  $> 3 \times \text{ULN}$ ) a CRS-ben szenvedő betegek 2,4%-ánál fordult elő a CRS-sel egyidejűleg. A megfigyelési és kezelési útmutatásért lásd a 4.2 és 4.4 pontot.

#### *Immuneffektorsejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma*

ICANS az epkoritamabbal kezelt betegek 6,0%-ánál fordult elő; 4,2% esetén 1-es, míg 1,2%-nál 2-es súlyosságú volt az esemény. Egy betegnél (0,6%) következett be 5. súlyossági fokú (halálos kimenetelű) ICANS esemény. Az epkoritamab-kezelés kezdetétől (1. ciklus, 1. nap) számítva az ICANS első megjelenésének a medián ideje 16,5 nap volt (tartomány: 8–141 nap). Az ICANS a betegek 90%-ánál (9/10) rendeződött a szupportív kezelés hatására. Az ICANS rendeződésének medián ideje 5 nap volt (tartomány: 1–9 nap). Annál a 10 betegnél, akiknél ICANS jelentkezett, az ICANS 20%-uknál a CRS megjelenése előtt, 40%-uknál azzal párhuzamosan, míg 10%-uknál a CRS megjelenését követően jelentkezett; 30%-uknál pedig egyáltalán nem jelentkezett CRS.

#### *Súlyos fertőzések*

Az epkoritamabbal kezelt betegek 25%-ánál fordult elő bármilyen fokú súlyos fertőzés. A leggyakoribb súlyos fertőzések többek közt a következők voltak: COVID-19 (6,6%), COVID-19-cel összefüggő pneumonia (4,2%), pneumonia (3,6%), sepsis (2,4%), felső légúti fertőzés (1,8%), bacteriaemia (1,2%) és septicus sokk (1,2%). Az epkoritamab kezelés kezdetétől (1. ciklus 1. nap) az első súlyos fertőzés megjelenéséig eltelt medián idő 56 nap volt (tartomány: 4–631 nap), amelyhez 15 napos (tartomány: 4–125 nap) medián időtartam párosult. 5. súlyossági fokú fertőzés 7 betegnél (4,2%) fordult elő.

#### *Neutropenia*

Bármilyen súlyossági fokú neutropenia a betegek 31%-ánál fordult elő, amelyek közül 23% volt 3-as vagy 4-es súlyossági fokú esemény. Az első neutropenia / neutrofilszám-csökkenés kezdetéig eltelt medián idő 65 nap (tartomány: 1 és 750 nap között), a medián időtartam pedig 15 nap volt (tartomány: 2 és 155 nap között). Az 51 beteg közül, akiknél neutropenia / neutrofilszám-csökkenés fordult elő, 51% kapott G-CSF-et az események kezelésére.

#### *Tumorlízis-szindróma*

TLS a betegek 1,8%-ánál fordult elő. Egy betegnél TLS kezdődött a 14. napon, ami rendeződött a 17. napon. Két további betegnél a 8. napon, illetve a 33. napon kezdődött, és mindkét esemény folyamatban volt a halálozás időpontjában; a halálozás oka betegségprogresszió volt.

#### *Tumor fellángolása*

A tumor fellángolása a betegek 3,0%-ánál fordult elő, és mindegyik esetben 2. súlyosságú fokú volt. A megjelenésig eltelt idő mediánja 17 nap (tartomány: 9-34 nap) és az időtartam mediánja 15,5 nap (tartomány: 1-50 nap) volt.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Túlادagolás esetén tartsa megfigyelés alatt a beteget a mellékhatások észlelése érdekében, és adjon megfelelő szupportív kezelést.



## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antineoplasztikus szerek, egyéb antineoplasztikus szerek, ATC kód: még nincs meghatározva

#### Hatásmechanizmus

Az epkoritamab egy humanizált IgG1-bispecifikus antitest, amely a B-sejtek CD20 antigénjének egy specifikus extracelluláris epitópjához és a T-sejtek CD3 antigénjéhez kötődik. Az epkoritamab aktivitása az epkoritamab által a CD20 antigént expresszáló daganatos sejtekre és a CD3 antigént expresszáló endogén T-sejtekre gyakorolt egyidejű hatás függvénye, ami specifikus T-sejt-aktivációt és a CD20 antigént expresszáló B-sejtek T-sejt-mediált elpusztítását indukálja.

Az immunrendszerre gyakorolt célfüggetlen mechanizmusok, például az antitestdependens celluláris citotoxicitás (ADCC), a komplementdependens celluláris citotoxicitás (CDC) és az antitestdependens celluláris phagocytosis (ADCP) elkerülése érdekében az epkoritamab Fc régióját lecsendesítették.

#### Farmakodinámiás hatások

Az epkoritamab indukálja a cirkuláló B-sejtek gyors és tartós deplécióját (a CD19 B-sejtek száma <10 sejt/μl azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik a kezelés megkezdésekor kimutatható B-sejtekkel rendelkeztek). A vizsgálati alanyok 21%-ánál (n = 33) voltak kimutatható B-sejtek a kezelés megkezdésekor. Az 1. ciklusban az egyes adagolások után azonnal megfigyelték a keringő T-sejtek számának átmeneti csökkenését, amit a következő ciklusokban a T-sejtek expanziója követett.

Az epkoritamab *subcutan* beadását követően a kiválasztott citokinek (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 és IL-10) keringési szintjének átmeneti és kismértékű emelkedése többnyire az első teljes dózis (48 mg) után következett be; a csúcserkékek a dózist követő 1–4 napban voltak mérhetőek. A citokinszintek a következő teljes dózis előtt visszatértek a kiindulási szintre, habár az 1. ciklust követően is megfigyelhető volt citokinszám-növekedés.

#### Immunogenitás

Észleltek gyógyszer elleni antitesteket (anti-drug antibodies, ADA). A kezeléssel összefüggő ADA-k előfordulási gyakorisága a 48 mg-os adagolási rend mellett a célzott DLBCL betegcsoportban 2,9% volt (2,9% pozitív, 2,9% meghatározhatatlan és 94,3% negatív, n = 140 értékelt beteg) a GCT3013-01 vizsgálatban és 2,6% volt (2,6% pozitív, 2,6% meghatározhatatlan és 94,9% negatív, n = 39 értékelt beteg) a GCT3013-04 vizsgálatban. Nincs bizonyíték arra, hogy az ADA-k befolyásolnák a farmakokinetikát, hatásosságot vagy biztonságosságot, habár az adatok mennyisége még korlátozott. A neutralizáló antitesteket nem értékelték.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A GCT3013-01 vizsgálat egy nyílt, több kohorszoz, multicentrikus, egykarú vizsgálat volt, amely az epkoritamab-monoterápia értékelésére szolgált a két vagy több szisztémás kezelési vonalat követően relabált vagy refrakter nagy B-sejtes lymphomában (LBCL) szenvedő felnőtt betegek körében, a diffúz nagy B-sejtes lymphomát (DLBCL) is ideértve. A vizsgálat egy dóziseszkálációs és egy kiterjesztett vizsgálati részt foglalt magában. A vizsgálat kiterjesztett része egy agresszív non-Hodgkin lymphoma (aNHL) kohorszot, egy indolens NHL (iNHL) kohorszot és egy köpenysejtes lymphoma (MCL) kohorszot tartalmazott. A pivotális aNHL-kohorsz LBCL-ben szenvedő betegekből állt (n = 157), és DLBCL-ben (n = 139, ezek közül 12 betegnél volt MYC, BCL2 és/vagy BCL6 átrendeződés, azaz DH/TH), agresszív („high-grade”) B-sejtes lymphomában (HGBCL) (n = 9), 3B súlyossági fokú follicularis lymphomában (FL) (n = 5) és primer mediastinális B-sejtes lymphomában (PMBCL) (n = 4) szenvedő betegeket foglalt magában. A DLBCL kohorszban a betegek 29%-a (40/139) indolens lymphomából transzformálódott DLBCL-ben szenvedett. A

vizsgálatba bevont betegeknél dokumentált CD20+ érett B-sejtes daganatnak kellett fennállnia a 2016-os vagy 2008-as WHO osztályozás szerint, reprezentatív patológiai lelet alapján, a korábbi autológ haemopoeticus őssejt-transzplantációjuk (HSCT) sikertelen volt, vagy nem voltak jogosultak az autológ HSCT-re, limfocitaszámuk  $< 5 \times 10^9/l$  volt, és korábban már legalább 1 anti-CD20 monoklonális antitestet is magában foglaló kezelésben részesültek.

A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a lymphoma a központi idegrendszert (CNS) is érintette, akik korábban allogén HSCT-n vagy szervtranszplantáción estek át, akik krónikus, folyamatban lévő fertőzéssel küzdöttek, akiknél ismert volt a T-sejtes immunválasz gyengülése, akiknél a kreatinin-clearance kisebb volt, mint 45 ml/perc, akiknél a glutamát-piruvát-transzamináz a normálérték felső határának  $>3$ -szorososa volt, akiknél a kardiális ejekciós frakció kisebb volt, mint 45%, és akik ismertően klinikailag jelentős cardiovascularis betegségben szenvedtek. A hatékonyságot 139 olyan, DLBCL-ben szenvedő betegnél értékelték, akik legalább egy dózis epkoritamabot kaptak *subcutan* injekció formájában a 4 hetes, azaz 28 napos ciklusokban. Az epkoritamab-monoterápiát a következőképpen alkalmazták:

- 1. ciklus: 0,16 mg epkoritamab az 1. napon, 0,8 mg a 8. napon, 48 mg a 15. és 22. napon
- 2–3. ciklus: 48 mg epkoritamab az 1., a 8., a 15. és a 22. napon
- 4–9. ciklus: 48 mg epkoritamab az 1. és 15. napon
- 10. és azt követő ciklusok: 48 mg epkoritamab az 1. napon

A betegek a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitásig kapták tovább az epkoritamabot.

A demográfiai adatokat és a kiindulási jellemzőket a 7. táblázat tartalmazza.

**7. táblázat: A GCT3013-01 vizsgálatban részt vevő, DLBCL-ben szenvedő betegek demográfiai adatai és kiindulási jellemzői**

Jellemzők	(n = 139)
Kor	
Medián, év (min, max)	66 (22, 83)
<65 év, n (%)	66 (47)
65 – <75 év, n (%)	44 (32)
≥ 75 év, n (%)	29 (21)
Férfiak, n (%)	85 (61)
Rassz, n (%)	
Kaukázusi	84 (60)
Ázsiai	27 (19)
Egyéb	5 (4)
Nem jelentett	23 (17)
ECOG-teljesítmény státusza; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Betegség stádiuma <sup>c</sup> a kezdeti diagnóziskor, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
A lymphoma korábbi kezelési vonalainak a száma	
Medián (min, max)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥4, n (%)	51 (37)
Diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) a kórtörténetben; n (%)	
<i>De novo</i> diffúz nagy B-sejtes lymphoma	97 (70)
Indolens lymphomából kialakult diffúz nagy B-sejtes lymphoma	40 (29)
Központi laboratórium által végzett FISH-elemzés <sup>d</sup> , n = 88	

<b>Jellemzők</b>	<b>(n = 139)</b>
Double-hit lymphoma / triple hit lymphoma, n (%)	12 (14)
Korábbi autológ HSCT	26 (19)
Korábbi terápia; n (%)	
Korábbi CAR-T	53 (38)
Primer refrakter betegség <sup>a</sup>	82 (59)
Refrakter a korábbi lymphoma-elleni kezelés $\geq 2$ egymást követő kezelési vonalára <sup>b</sup>	104 (75)
Refrakter a szisztémás antineoplasztikus terápia utolsó kezelési vonalára <sup>b</sup>	114 (82)
Refrakter a korábbi anti-CD20-kezelésre	117 (84)
Refrakter a CAR-T-kezelésre	39 (28)
<sup>a</sup> A beteget akkor tekintették primer refrakternek, ha refrakter volt az elsővonalbeli lymphoma elleni kezelésre. <sup>b</sup> A beteget abban az esetben tekintették refrakternek, ha a betegség progresszióját tapasztalta a kezelés során vagy a kezelés befejezését követő < 6 hónapon belül. A beteget akkor tekintették relabálnak, ha a betegség a kezelés befejezését követő $\geq 6$ hónapon belül újra megjelent. <sup>c</sup> Ann Arbor-féle besorolás szerint. <sup>d</sup> A központi laboratórium post-hoc FISH-analízist végzett a 88 DLBCL-ben szenvedő betegről rendelkezésre álló, a diagnózishoz használt kiindulási tumorszövet-metszeten.	

Az elsődleges hatásossági végpont a 2014-es lujanói kritériumok alapján meghatározott objektív tumorválasz (ORR) volt, amelyet a független értékelőbizottság (IRC) értékelt. A medián utánkövetési idő 10,7 hónap volt (tartomány: 0,3–17,9 hónap). Az expozíció medián időtartama 4,1 hónap volt (tartomány: 0–18 hónap).

#### 8. táblázat: A hatásosság eredményei a GCT3013-01 vizsgálatban részt vevő, DLBCL-ben szenvedő betegek esetében<sup>a</sup>

<b>Végpont IRC-felmérés</b>	<b>Epkorítamab (n = 139)</b>
ORR <sup>b</sup> , n (%)	86 (62)
(95%-os CI)	(53,3; 70)
CR <sup>b</sup> ; n (%)	54 (39)
(95%-os CI)	(30,7; 47,5)
PR; n (%)	32 (23)
(95%-os CI)	(16,3; 30,9)
DOR <sup>b</sup>	
Medián (95%-os CI), hónap	15,5 (9,7; NR)
DOCR <sup>b</sup>	
Medián (95%-os CI), hónap	NR (12,0; NR)
TTR, medián (tartomány), hónap	1,4 (1; 8,4)
CI = konfidenciaintervallum; CR = komplett remisszió; DOR = terápiás válasz időtartama; DOCR = komplett remisszió időtartama; IRC = független értékelőbizottság; ORR = objektív tumorválasz; PR = parciális válasz; TTR = tumorválaszig eltelt idő <sup>a</sup> A 2014-es lujanói kritériumok alapján egy független értékelőbizottság (IRC) határozta meg <sup>b</sup> Olyan betegeket foglalt magában, akiknél a lujanói kritériumok alapján kezdetben súlyosbodó betegség (PD) volt jelen, vagy akik a LYRIC alapján nem megfelelően reagáltak a kezelésre, majd akiknél később parciális vagy teljes remisszió volt megfigyelhető.	

A komplett remisszióig eltelt medián idő 2,6 hónap volt (tartomány: 1,2–10,2 hónap).

## Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az epkoritamab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az érett B-sejtes rosszindulatú daganatok kezelésére vonatkozóan, a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben (Paediatric Investigation Plan - PIP) foglaltaknak megfelelően szabályozva (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az epkoritamab *subcutan* beadását követő populációs farmakokinetikát kétkompartmentes modellel írták le: elsődrendű *subcutan* felszívódással és célmediált gyógyszereliminációval. Az epkoritamab esetében mérsékelt vagy magas farmakokinetikai variabilitást figyeltek meg, amelyet az epkoritamab PK-paramétereinek 25,7% és 137,5% (CV) közötti interindividuális variabilitása (IIV) jellemez.

A populációs farmakokinetikai modell felhasználásával egyénileg becsült expozíció alapján az ajánlott 48 mg, *subcutan* beadott dózist követően az epkoritamab  $C_{max}$  értékének mértani átlaga (% CV) 10,8 µg/ml (41,7%), az  $AUC_{0-7d}$  értéke pedig 68,9 nap×µg/ml (45,1%) volt a heti adagolási séma végén. A  $C_{mélyponti}$  értéke a 12. héten 8,4 µg/ml (53,3%) volt.

Az epkoritamab  $C_{max}$  értékének mértani átlaga (% CV) 7,52 µg/ml (41,1%), az  $AUC_{0-14d}$  értéke pedig 82,6 nap×µg/ml (49,3%) volt a kéthetente adott dózist magában foglaló ütemterv végén. A  $C_{mélyponti}$  értéke a kéthetente alkalmazott kezelés esetén 4,1 µg/ml (73,9%) volt.

Az epkoritamab  $C_{max}$  értékének mértani átlaga (% CV) 4,76 µg/ml (51,6%), míg az  $AUC_{0-28d}$  értéke 74,3 nap×µg/ml (69,5%) volt egyensúlyi állapotban a négyhetente alkalmazott kezelés során. A  $C_{mélyponti}$  értéke a négyhetente alkalmazott kezelés esetén 1,2 µg/ml (130%) volt.

## Felszívódás

A 48 mg-os teljes dózist kapó, LBCL-ben szenvedő betegeknél a csúskoncentrációk 3–4 nap ( $T_{max}$ ) után jelentkeztek.

## Eloszlás

A centrális eloszlási térfogat mértani átlaga (% CV) 8,27 l (27,5%), míg a dinamikus egyensúlyi állapot eloszlási térfogata 25,6 l (81,8%) volt a populációs PK-modell alapján.

## Biotranszformáció

Az epkoritamab metabolikus útját közvetlenül nem vizsgálták. Más fehérjével végzett kezelésekhöz hasonlóan várhatóan az epkoritamab is kisebb peptidre és aminosavakra bomlik a katabolikus útvonalakon keresztül.

## Elimináció

Az epkoritamab várhatóan telíthető célmediált gyógyszer clearance-en megy keresztül. A clearance (l/nap) mértani átlaga (% CV) 0,441 (27,8%). Az epkoritamab felezési ideje koncentrációfüggő. A

teljes dózisú epkoritamab (48 mg) populációs PK-modellből származtatott mértani átlagos felezési ideje az alkalmazás gyakorisága alapján 22 és 25 nap között mozgott.

### Különleges betegcsoportok

Az életkor (20–89 év), a nem, a rassz / etnikum (kaukázusi, ázsiai és egyéb), az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodáshoz kapcsolódó kreatinin clearance ( $CrCl \geq 30$  ml/perc –  $CrCl < 90$  ml/perc), valamint az enyhe májkárosodás (összbilirubin  $\leq$ ULN és GOT  $>$ ULN, vagy összbilirubin  $1-1,5 \times$  ULN és bármekkora GOT eltérés) a testtömegkülönbségek figyelembevételét követően, nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást az epkoritamab farmakokinetikájára (1. ciklus görbe alatti területe kb. 36%-on belül). Súlyos vagy végstádiumú vesebetegségben ( $CrCl < 30$  ml/perc) vagy súlyos májkárosodásban (összbilirubin  $>3 \times$  ULN és bármekkora GOT eltérés) szenvedő betegeket nem vizsgáltak. Nagyon korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre adatok a közepesen súlyos májkárosodást illetően (összbilirubin  $> 1,5-3 \times$  ULN és bármekkora GOT eltérés,  $n = 1$ ). Ezért az epkoritamab farmakokinetikája nem ismert ezekben a populációkban.

Más terápiás fehérjékhez hasonlóan a testtömeg (39–144 kg) statisztikailag szignifikáns hatással van az epkoritamab farmakokinetikájára. Az expozíció-válasz elemzés és a klinikai adatok alapján, továbbá a kis testtömegű (pl. 46 kg) vagy nagy testtömegű (pl. 105 kg) betegek expozícióját, valamint a különböző testtömegkategóriákat ( $< 65$  kg,  $65 - < 85$ ,  $\geq 85$ ) figyelembe véve kijelenthető, hogy az expozícióra gyakorolt hatás klinikailag nem releváns.

### Gyermekek és serdülők

Az epkoritamab farmakokinetikáját gyermekek és serdülők esetén nem állapították meg.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

### Állatfarmakológia és/vagy toxikológia

Az epkoritamabbal nem végeztek reprodukciós vagy fejlődési toxicitási vizsgálatokat állatokon. Az epkoritamab farmakológiai hatásmechanizmusának általában megfelelő hatásokat figyeltek meg közönséges makákókon. Ezek az eredmények a következőket foglalták magukban: a dózissal összefüggő káros klinikai tüneteket (beleértve a vomitust, a csökkent aktivitást és nagy dózisok esetén a halálozást) és a citokinvihart, a reverzibilis hematológiai elváltozásokat, a perifériás vér reverzibilis B-sejt-csökkenését, valamint a limfoid sejtek reverzibilis csökkenését a másodlagos limfoid szövetekben.

### Mutagenitás

Az epkoritamabbal összefüggésben nem végeztek mutagenitási vizsgálatokat.

### Karcinogenitás

Az epkoritamabbal összefüggésben nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

### A termékenység csökkenése

Az epkoritamabbal nem végeztek termékenységi vizsgálatokat állatokon, azonban az epkoritamab nem okozott toxikológiai változásokat a hím vagy nőstény makákók reprodukzív szerveiben a legfeljebb 1 mg/kg/hét dózisú, 5 hetes időtartamú intravénás általános toxicitási vizsgálatban. Az AUC-expozíciók (7 napra vetített időátlag) a nagy dózist kapó makákók esetén hasonlóak voltak az ajánlott dózist kapó betegeknél tapasztaltakhoz ( $AUC_{0-7d}$ ).

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-acetát-trihidrát  
Ecetsav  
Szorbit (E420)  
Poliszorbát 80  
Injekcióhoz való víz

### 6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel és/vagy hígítószerrel a 6.6 pontban felsoroltak kivételével.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

#### Bontatlan injekciós üveg

2 év

#### A hígított epkoritamab

Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitását 24 óráig igazolták 2 °C - 8 °C között, és legfeljebb 12 óráig szobahőmérsékleten (20–25 °C) tárolva.

Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, az elkészített oldat tárolási idejének és a tárolási feltételeknek a biztosítása a felhasználó felelőssége, és általában nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C - 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

A napfénynek való kitettséget minimalizálni kell. A beadás előtt meg kell várni, hogy az epkoritamab oldat elérje a szobahőmérsékletet. A fel nem használt epkoritamab oldatot a megengedett tárolási idő után meg kell semmisíteni.

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I-es típusú üvegből készült injekciós üveg, az érintkezési helyen fluoropolimerrel bevont brómbutil gumidugóval, valamint alumínium tömítéssel, világoskék, műanyagból, lepattintható kupakkal. Az injekciós üveg 4 mg hatóanyagot tartalmaz 0,8 ml oldatos injekcióhoz való koncentrátumban.

Minden doboz egy injekciós üveget tartalmaz.

### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az epkoritamabot egészségügyi szakembernek kell elkészítenie és beadnia *subcutan* injekció formájában.

Minden epkoritamab injekciós üveg kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

Minden injekciós üveg töltetramérést tartalmaz, ami lehetővé teszi a címkén szereplő mennyiség felszívását.

Az epkoritamab alkalmazása 28 napos ciklusokban történik a 4.2 pontban található adagolási sémát követve.

Az epkoritamabot az alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, nincs-e benne részecske vagy elszíneződés. A koncentrátumnak színtelen vagy enyhén sárgás oldatnak kell lennie. Ne használja, ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy idegen részecskék vannak benne.

#### *Az epkoritamab elkészítése*

Az epkoritamabot aseptikus technika alkalmazásával kell elkészíteni. A hígított oldatot nem szükséges szűrni.

*Elkészítési utasítások az epkoritamab 0,16 mg-os és 0,8 mg-os dózisához*

#### A 0,16 mg-os kezdő dózis elkészítési utasításai – 2 hígítás szükséges

Minden egyes átviteli lépéshez megfelelő méretű fecskendőt, injekciós üveget és tűt használjon.

1)	Készítse elő az epkoritamab injekciós üvegét a) Vegyen ki a hűtőszekrényből egy 4 mg/0,8 ml epkoritamabot tartalmazó, <b>világoskék</b> kupakkal ellátott injekciós üveget. b) Legfeljebb 1 óráig hagyja, hogy az injekciós üveg elérje a szobahőmérsékletet. c) Óvatosan forgassa meg az epkoritamab injekciós üvegét. <b>NE</b> tegye keverőgépbbe, és ne rázza erőteljesen az injekciós üveget.
2)	Végezze el az első hígítást a) Címkézzzen fel egy megfelelő méretű, üres injekciós üveget az „ <b>A oldat</b> ” szöveggel. b) Vigyen át <b>0,8 ml epkoritamabot</b> az „ <b>A oldat</b> ” injekciós üvegbe. c) Vigyen át <b>4,2 ml 9 mg/ml (0,9%-os) steril nátrium-klorid injekciós oldatot</b> az „ <b>A oldat</b> ” injekciós üvegbe. Az első hígított oldat 0,8 mg/ml epkoritamabot tartalmaz. d) Óvatosan forgassa az „ <b>A oldat</b> ” injekciós üveget 30–45 másodpercig.
3)	Végezze el a második hígítást a) Címkézzzen fel egy megfelelő méretű, üres injekciós üveget a „ <b>B oldat</b> ” szöveggel. b) Vigyen át <b>2 ml oldatot</b> az „ <b>A oldat</b> ” injekciós üvegből a „ <b>B oldat</b> ” injekciós üvegbe. Az „ <b>A oldat</b> ” injekciós üvegre ezt követően nem lesz szükség, és el kell dobni. c) Vigyen át <b>8 ml 9 mg/ml (0,9%-os) steril nátrium-klorid oldatot</b> a „ <b>B oldat</b> ” injekciós üvegbe, hogy ezzel 0,16 mg/ml-es végleges koncentrációt érjen el. d) Óvatosan forgassa a „ <b>B oldat</b> ” injekciós üveget 30–45 másodpercig.
4)	Szívja fel a dózist Szívjon fel <b>1 ml hígított epkoritamabot</b> a „ <b>B oldat</b> ” injekciós üvegből egy fecskendőbe. A „ <b>B oldat</b> ” injekciós üvegre ezt követően nem lesz szükség, és el kell dobni.
5)	Címkézze fel a fecskendőt Címkézze fel a fecskendőt, és tüntesse fel rajta a készítmény nevét, a dózist (0,16 mg), a dátumot és az időt. A hígított epkoritamab tárolására vonatkozó információt lásd a 6.3 pontban.
6)	Az injekciós üveget és a fel nem használt epkoritamabot a helyi előírásoknak megfelelően semmisítse meg.

#### A 0,8 mg-os köztes dózis elkészítési utasításai – 1 hígítás szükséges

Minden egyes átviteli lépéshez megfelelő méretű fecskendőt, injekciós üveget és tűt használjon.

1)	Készítse elő az epkoritamab injekciós üvegét
----	--

<p>a) Vegyen ki a hűtőszekrényből egy 4 mg/0,8 ml epkoritamabot tartalmazó, <b>világoskék</b> kupakkal ellátott injekciós üveget.</p> <p>b) Legfeljebb 1 óráig hagyja, hogy az injekciós üveg elérje a szobahőmérsékletet.</p> <p>c) Óvatosan forgassa meg az epkoritamab injekciós üvegét.</p> <p><b>NE</b> ne tegye keverőgépbe, és ne rázza erőteljesen az injekciós üveget.</p>
<p>2) Végezze el a hígítást</p> <p>a) Címkézzzen fel egy megfelelő méretű, üres injekciós üveget az „<b>A oldat</b>” szöveggel.</p> <p>b) Vigyen át <b>0,8 ml epkoritamabot</b> az „<b>A oldat</b>” injekciós üvegbe.</p> <p>c) Vigyen át <b>4,2 ml 9 mg/ml (0,9%-os) steril nátrium-klorid oldatot</b> az „<b>A oldat</b>” injekciós üvegbe, hogy ezzel 0,8 mg/ml-es végleges koncentrációt érjen el.</p> <p>d) Óvatosan forgassa az „<b>A oldat</b>” címkével ellátott injekciós üveget 30–45 másodpercig.</p>
<p>3) Szívja fel a dózist</p> <p>Szívjon fel <b>1 ml hígított epkoritamabot</b> az „<b>A oldat</b>” injekciós üvegből egy fecskendőbe. Az „<b>A oldat</b>” injekciós üvegre ezt követően nem lesz szükség, és el kell dobni.</p>
<p>4) Címkézze fel a fecskendőt</p> <p>Címkézze fel a fecskendőt, és tüntesse fel rajta a készítmény nevét, a dózist (0,8 mg), a dátumot és az időt.</p> <p>A hígított epkoritamab tárolására vonatkozó információt lásd a 6.3 pontban.</p>
<p>5) Az injekciós üveget és a fel nem használt epkoritamabot a helyi előírásoknak megfelelően semmisítse meg.</p>

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Németország

## 8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/23/1759/001

## 9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. szeptember 22.

## 10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA



▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Tepkinly 48 mg oldatos injekció

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

48 mg epkoritamabot tartalmaz 60 mg/ml koncentrációban, 0,8 ml térfogatú injekciós üvegenként.

Minden injekciós üveg töltetmennyiség tartalmaz, ami lehetővé teszi a címkén szereplő mennyiség felszívását.

Az epkoritamab egy humanizált immunglobulin G1 (IgG1)-bispecifikus antitest, CD3 és CD20 antigének ellen, amelyet kínaihörcsög petefészkek sejtjeiben (*Chinese hamster ovary* – CHO) állítanak elő rekombináns DNS-technológiával.

### Ismert hatású segédanyag

A Tepkinly 21,9 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként. A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Színtelen–halványsárga, pH 5,5 kémhatású és körülbelül 211 mOsm/kg ozmolalitású oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Tepkinly relabált vagy refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában, két vagy több vonalbeli szisztémás kezelést követően.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Tepkinly kizárólag a daganat elleni terápiák alkalmazásában jártas egészségügyi szakember felügyelete mellett alkalmazható. Az epkoritamab alkalmazásának megkezdése előtt az 1. ciklusban legalább 1 dózis felhasználásra kész tocilizumabnak rendelkezésre kell állnia arra az esetre, ha citokinvihar-szindróma (CRS) alakulna ki. A tocilizumab egy további dózisához szintén hozzáférést kell biztosítani az előző tocilizumab dózis alkalmazását követő 8 órán belül.

### Adagolás

#### *Javasolt premedikáció és adagolási séma*

A Tepkinlyt az 1. táblázatban ismertetett, 28 napos ciklusokból álló adagolási séma szerint kell alkalmazni.

## 1. táblázat: Adagolási séma

A dózisok ütemezése	Kezelési ciklus	Napok	Epkoritamab dózis (mg) <sup>a</sup>
Hetente	1. ciklus	1.	0,16 mg (dóziseszkaláció 1. lépés)
		8.	0,8 mg (dóziseszkaláció 2. lépés)
		15.	48 mg (első teljes dózis)
		22.	48 mg
Hetente	2–3. ciklus	1., 8., 15., 22.	48 mg
Kéthetente	4–9. ciklus	1., 15.	48 mg
Négyhetente	10. és további ciklusok	1.	48 mg

<sup>a</sup>A 0,16 mg-os adag a kezdő dózis, a 0,8 mg-os egy köztes dózis, a 48 mg-os a teljes dózis.

A Tepkinly a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitás kialakulásáig alkalmazható.

A citokinvihar-szindróma (cytokine release syndrome, CRS) miatt ajánlott premedikáció részleteit a 2. táblázat ismerteti.

## 2. táblázat: Epkoritamab premedikáció

Ciklus	Premedikációt igénylő betegek	Premedikáció	Az alkalmazás módja
1. ciklus	Minden beteg	Prednizolon (100 mg <i>per os</i> vagy intravénásan) vagy dexametazon (15 mg <i>per os</i> vagy intravénásan) vagy ezzel egyenértékű gyógyszer	<ul style="list-style-type: none"> <li>30-120 perccel az epkoritamab minden egyes heti beadása előtt</li> <li>és az 1. ciklusban az epkoritamab minden egyes heti beadását követő három egymást követő napon is</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Difenhidramin (50 mg <i>per os</i> vagy intravénásan) vagy ezzel egyenértékű gyógyszer</li> <li>Paracetamol (650–1000 mg <i>per os</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30–120 perccel az epkoritamab minden egyes heti beadása előtt</li> </ul>
2. és további ciklusok	Azok a betegek, akiknél az előző dózis során 2. vagy 3. súlyossági fokú CRS jelentkezett <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prednizolon (100 mg <i>per os</i> vagy intravénásan) vagy dexametazon (15 mg <i>per os</i> vagy intravénásan) vagy ezzel egyenértékű gyógyszer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30–120 perccel a következő epkoritamab dózis alkalmazása előtt 2. vagy 3. súlyossági fokú CRS eseményt követően<sup>a</sup></li> <li>és az epkoritamab következő beadását követő három egymást követő napon egészen addig, amíg az epkoritamabot 2. fokú vagy annál súlyosabb CRS esemény kialakulása nélkül lehet alkalmazni</li> </ul>

<sup>a</sup>4. súlyossági fokú CRS esemény előfordulását követően véglegesen le kell állítani az epkoritamab alkalmazását.

A *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) és a herpeszvírus-fertőzések elleni profilaxis kifejezetten ajánlott, különösen szteroidok egyidejű alkalmazása esetén.

A Tepkinly megfelelően hidratált betegeknek adható be. A klinikai tumorlízis-szindróma (TLS) fokozott kockázatának kitett betegeknél hidrálás és húgysavszint-csökkentő gyógyszerrel végzett profilaxis javasolt.

Az epkoritamab beadását követően a betegek megfigyelése szükséges a CRS és/vagy az immuneffektorsejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS) kialakulására utaló jelek és tünetek észlelése érdekében. Az 1. ciklus 15. napján alkalmazott 48 mg-os dózis beadását követően a betegeket 24 órára hospitalizálni kell a CRS és/vagy ICANS jeleinek és tüneteinek megfigyelésére. A betegeket tájékoztatni kell a CRS-sel és az ICANS-szel összefüggő jelekről és tüneteikről, és arról, hogy ezek tapasztalása esetén azonnal forduljanak orvoshoz (lásd 4.4 pont).

### A dózis módosítása és a mellékhatások kezelése

#### *Citokinvihar-szindróma (CRS)*

Az epkoritamabbal kezelt betegeknél CRS alakulhat ki.

Fel kell mérni és kezelni kell a láz, a hypoxia és a vérnyomásesés egyéb okait. Ha CRS gyanúja merül fel, a kezelést a 3. táblázatban szereplő ajánlásoknak megfelelően kell végezni. Azokat a betegeket, akiknél CRS jelentkezett, a következő tervezett epkoritamab-kezelés során gyakrabban kell ellenőrizni.

### **3. táblázat: A CRS súlyossági besorolása és kezelési útmutatója**

Súlyossági fok <sup>a</sup>	Ajánlott kezelés	Epkoritamab dózis módosítása
<b>1. súlyossági fok</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Láz (<math>\geq 38</math> °C testhőmérséklet)</li> </ul>	Biztosítson szupportív kezelést, pl. lázcsillapítást és intravénás folyadékpótlást  Dexametazon <sup>b</sup> alkalmazása kezdhető  Előrehaladott kor, nagy tumorterheltség, keringő tumorsejtek, lázcsillapítókra nem reagáló láz esetén <ul style="list-style-type: none"> <li>Anticitokin-terápia, tocilizumab<sup>d</sup> alkalmazása megfontolandó</li> </ul> Együttesen fennálló CRS és ICANS esetén lásd a <b>4. táblázatot</b>	A CRS esemény rendeződéséig függessze fel az epkoritamab-kezelést
<b>2. súlyossági fok</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Láz (<math>\geq 38</math> °C testhőmérséklet)</li> </ul> és <ul style="list-style-type: none"> <li>Vazopresszorokat nem igénylő vérnyomásesés</li> </ul> és/vagy <ul style="list-style-type: none"> <li>Alacsony áramlási sebességű, orrkanülön át adott vagy arcra fúvott</li> </ul>	Biztosítson szupportív kezelést, pl. lázcsillapítást és intravénás folyadékpótlást  Dexametazon <sup>b</sup> alkalmazása megfontolandó  Anticitokin-terápia, tocilizumab <sup>d</sup> alkalmazása ajánlott  Ha a CRS nem reagál a dexametazonra és a tocilizumabra: <ul style="list-style-type: none"> <li>Alternatív immunszuppresszánsokat<sup>g</sup></li> </ul>	A CRS esemény rendeződéséig függessze fel az epkoritamab-kezelést

Súlyossági fok <sup>a</sup>	Ajánlott kezelés	Epkoritamab dózis módosítása
oxigént <sup>c</sup> igénylő hypoxia	és 1000 mg/nap metilprednizolont kell adni intravénásan a klinikai javulásig  Együttesen fennálló CRS és ICANS esetén lásd a <b>4. táblázatot</b> .	
<b>3. súlyossági fok</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Láz (<math>\geq 38</math> °C testhőmérséklet)</li> </ul> és <ul style="list-style-type: none"> <li>Vazopresszort igénylő vérnyomásesés (vazopresszinnel vagy anélkül)</li> </ul> és/vagy <ul style="list-style-type: none"> <li>Magas áramlási sebességű, orrkanülön, arcmaszkon, nem visszaléző maszkon vagy venturi maszkon keresztül adott oxigént<sup>f</sup> igénylő hypoxia</li> </ul>	Biztosítson szupportív kezelést, pl. lázcsillapítást és intravénás folyadékpótlást  Dexametazont <sup>c</sup> kell alkalmazni  Anticitokin-terápia, tocilizumab <sup>d</sup> alkalmazása ajánlott  Ha a CRS nem reagál a dexametazonra és a tocilizumabra: <ul style="list-style-type: none"> <li>Alternatív immunszuppresszánsokat<sup>g</sup> és 1000 mg/nap metilprednizolont kell adni intravénásan a klinikai javulásig</li> </ul> Együttesen fennálló CRS és ICANS esetén lásd a <b>4. táblázatot</b>	A CRS esemény rendeződéséig függessze fel az epkoritamab-kezelést  72 órát meghaladó ideig tartó 3. súlyossági fokú CRS esetén az epkoritamab-kezelést véglegesen le kell állítani.  Kettőnél több, különálló, 3. súlyossági fokú CRS esetén az epkoritamab-kezelést véglegesen le kell állítani, akkor is, ha azok 72 órán belül 2. súlyossági fokúra javultak.
<b>4. súlyossági fok</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Láz (<math>\geq 38</math> °C testhőmérséklet)</li> </ul> és <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 2</math> vazopresszort igénylő vérnyomásesés (vazopresszin nélkül)</li> </ul> és/vagy <ul style="list-style-type: none"> <li>Túlnyomásos lélegeztetést igénylő hypoxia (pl. CPAP, BiPAP, intubáció és gépi lélegeztetés)</li> </ul>	Biztosítson szupportív kezelést, pl. lázcsillapítást és intravénás folyadékpótlást  Dexametazont <sup>c</sup> kell adni  Anticitokin-terápia, tocilizumab <sup>d</sup> alkalmazása ajánlott.  Ha a CRS nem reagál a dexametazonra és a tocilizumabra: <ul style="list-style-type: none"> <li>Alternatív immunszuppresszánsokat<sup>g</sup> és 1000 mg/nap metilprednizolont kell adni intravénásan a klinikai javulásig</li> </ul> Együttesen fennálló CRS és ICANS esetén lásd a <b>4. táblázatot</b>	Véglegesen állítsa le az epkoritamab-kezelést
<sup>a</sup> A CRS súlyossági besorolása az ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy – Amerikai Transzplantációs és Sejtterápiás Társaság) konszenzusos besorolása alapján történt. <sup>b</sup> A dexametazont napi 10–20 mg dózisban kell alkalmazni (vagy azzal egyenértékű gyógyszert kell alkalmazni). <sup>c</sup> A dexametazont 6 óránként, 10–20 mg dózisban kell intravénásan alkalmazni.		

Súlyossági fok <sup>a</sup>	Ajánlott kezelés	Epkoritamab dózis módosítása
<sup>d</sup> 8 mg/ttkg tocilizumab intravénásan 1 órán át (dózisonként ne lépje túl a 800 mg-ot). Szükség szerint legalább 8 óra elteltével megismételhető a tocilizumab beadása. 24 órán belül legfeljebb 2 dózist adjon be. <sup>e</sup> Az alacsony áramlási sebesség az oxigén < 6 l/perc sebességgel történő szállítását jelenti. <sup>f</sup> A nagy áramlási sebesség az oxigén ≥ 6 l/perc sebességgel történő szállítását jelenti. <sup>g</sup> Riegler L és tsai. (2019)		

#### *Immuneffektorsejtrel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS)*

A betegeket meg kell figyelni az ICANS jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. A neurológiai tünetek egyéb okait ki kell zárni. Ha ICANS gyanúja merül fel, a 4. táblázatban szereplő ajánlások szerint végezze a kezelést.

#### **4. táblázat: Az ICANS súlyossági besorolása és kezelési útmutatója**

Fokozat <sup>a</sup>	Ajánlott kezelés	Epkoritamab dózis módosítása
<b>1. súlyossági fok<sup>b</sup></b> ICE-pontszám <sup>c</sup> 7–9 <sup>b</sup> vagy csökkent tudati éberség <sup>b</sup> : spontán ébredés	Kezelés dexametazonnal <sup>d</sup>  Az ICANS rendeződéséig fontolja meg nem szedatív, görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszer (pl. levetiracetám) alkalmazását  Nem áll fenn párhuzamosan CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticitokin-kezelés nem javasolt</li> </ul> Az ICANS és a CRS együttes fennállása esetén: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kezelés dexametazonnal<sup>d</sup></li> <li>• Ha lehetséges, válasszon egy, a tocilizumabtól eltérő, alternatív immunszuppresszánt<sup>e</sup></li> </ul>	Az esemény rendeződéséig függessze fel az epkoritamab-kezelést
<b>2. súlyossági fok<sup>b</sup></b> ICE-pontszám <sup>c</sup> 3–6 vagy csökkent tudati éberség <sup>b</sup> : szólításra felébred	Kezelés dexametazonnal <sup>f</sup>  Az ICANS rendeződéséig fontolja meg nem szedatív, görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszer (pl. levetiracetám) alkalmazását  Nem áll fenn párhuzamosan CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticitokin-kezelés nem javasolt</li> </ul> Az ICANS és a CRS együttes fennállása esetén: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kezelés dexametazonnal<sup>d</sup></li> <li>• Ha lehetséges, válasszon egy, a tocilizumabtól eltérő, alternatív immunszuppresszánt<sup>e</sup></li> </ul>	Az esemény rendeződéséig függessze fel az epkoritamab-kezelést

Fokozat <sup>a</sup>	Ajánlott kezelés	Epkoritamab dózis módosítása
<p><b>3. súlyossági fok<sup>b</sup></b> ICE-pontszám<sup>c</sup> 0–2 vagy csökkent tudati éberség<sup>b</sup>: kizárólag érintésre/rázásra ébred fel, vagy</p> <p>görcsrohamok<sup>b</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bármely klinikai, fokális vagy generalizált görcsroham, amely gyorsan megszűnik, vagy</li> <li>• az elektroencefalogramon (EEG) megjelenő, nem convulsiv görcsrohamok, amelyek beavatkozás hatására rendeződnek, vagy emelkedett intrakraniális nyomás: fokális/lokális oedema<sup>b</sup> a neuro-képzővel készített felvételen<sup>c</sup></li> </ul>	<p>Kezelés dexametazonnal<sup>g</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ha nincs válasz, 1000 mg/nap metilprednizolon-kezelést kell indítani</li> </ul> <p>Az ICANS rendeződéséig fontolja meg nem szedatív, görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszer (pl. levetiracetám) alkalmazását</p> <p>Nem áll fenn párhuzamosan CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticitokin-kezelés nem javasolt</li> </ul> <p>Az ICANS és a CRS együttes fennállása esetén:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kezelés dexametazonnal <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ha nincs válasz, 1000 mg/nap metilprednizolon-kezelést kell indítani</li> </ul> </li> <li>• Ha lehetséges, válasszon egy, a tocilizumabtól eltérő, alternatív immunszuppresszánt<sup>e</sup></li> </ul>	<p>Véglegesen állítsa le az epkoritamab-kezelést</p>
<p><b>4. súlyossági fok<sup>b</sup></b> ICE-pontszám<sup>c, b</sup> 0</p> <p>vagy csökkent tudati éberség<sup>b</sup>, amely a következőkben nyilvánulhat meg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• a beteg nem ébreszthető fel, illetve erőteljes vagy ismétlődő érintést/rázást igényel az ébredéshez, vagy</li> <li>• stupor vagy kóma, vagy</li> </ul> <p>görcsrohamok<sup>b</sup>, amelyek a következők lehetnek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• életveszélyesen prolongált görcsroham (&gt; 5 perc), vagy</li> <li>• ismétlődő klinikai vagy elektromos görcsrohamok, amelyek között a beteg nem tér vissza a kiindulási szintre,</li> </ul> <p>vagy</p> <p>motoros problémák<sup>b</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mély fokális motoros</li> </ul>	<p>Kezelés dexametazonnal<sup>g</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ha nincs válasz, 1000 mg/nap metilprednizolon-kezelést kell indítani</li> </ul> <p>Az ICANS rendeződéséig fontolja meg nem szedatív, görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszer (pl. levetiracetám) alkalmazását</p> <p>Nem áll fenn párhuzamosan CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticitokin-kezelés nem javasolt</li> </ul> <p>Az ICANS és a CRS együttes fennállása esetén:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kezelés dexametazonnal <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ha nincs válasz, metilprednizolon-kezelést kell indítani 1000 mg/nap dózisban</li> </ul> </li> <li>• Ha lehetséges, válasszon egy, a tocilizumabtól eltérő, alternatív immunszuppresszánt<sup>e</sup></li> </ul>	<p>Véglegesen állítsa le az epkoritamab-kezelést</p>

Fokozat <sup>a</sup>	Ajánlott kezelés	Epkoritamab dózis módosítása
<p>gyengeség, pl. hemiparesis vagy paraparesis, vagy emelkedett intrakraniális nyomás / cerebrális oedema<sup>b</sup> többek között az alábbi jelekkel/tünetekkel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diffúz cerebrális oedema látható a neuro-képalkotással készített felvételen, vagy</li> <li>• decerebratiós vagy decorticatiós testtartás, vagy</li> <li>• az abducens ideg bénulása, vagy</li> <li>• papillaödéma, vagy</li> <li>• Cushing-triász</li> </ul>		
<p><sup>a</sup>Az ICANS súlyossági besorolása az ASTCT ICANS konszenzusos besorolása alapján történt</p> <p><sup>b</sup>Az ICANS súlyossági fokának a meghatározása azon legsúlyosabb esemény alapján történik (ICE-pontszám, tudati szint, görcsrohamok, motoros problémák, emelkedett intrakraniális nyomás/cerebrális oedema), ami nem társítható más kiváltó okokhoz</p> <p><sup>c</sup>Ha a beteg felébreszthető, és alkalmas az immuneffektorsejt okozta encephalopathia (ICE) felmérés elvégzésére, végezze el a következő paraméterek értékelését: orientáció (év, hónap, város, kórház = 4 pont); tárgyak megnevezése (nevezzen meg három tárgyat, pl. mutasson a fali órára, egy tollra és egy gombra = 3 pont); parancsok követése (pl. „mutasson kettőt az ujjával” vagy „csukja be a szemét, majd nyújtsa ki a nyelvét” = 1 pont); írás (képes leírni egy átlagos mondatot = 1 pont); és figyelem (számoljon vissza tízesével száztól = 1 pont). Ha a beteg nem ébreszthető fel, és nem tudja elvégezni az ICE-felmérést (4. súlyossági fokú ICANS = 0 pont).</p> <p><sup>d</sup>12 óránként 10 mg dexametazon intravénásan</p> <p><sup>e</sup>Riegler L és tsai. (2019)</p> <p><sup>f</sup>12 óránként 10–20 mg dexametazon intravénásan</p> <p><sup>g</sup>6 óránként 10–20 mg dexametazon intravénásan</p>		

### 5. Táblázat: Ajánlott dózismódosítás egyéb mellékhatások miatt

Mellékhatás <sup>1</sup>	Súlyossági fok <sup>1</sup>	Teendő
Fertőzés (lásd 4.4 pont)	1-4. súlyossági fok	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Az aktív fertőzésben szenvedő betegeknél az epkoritamab-kezelést fel kell függeszteni, a fertőzés gyógyulásáig</li> <li>• 4. súlyossági fok: megfontolandó a Tepkinly-kezelés végleges leállítása</li> </ul>
Neutropenia vagy lázas neutropenia (lásd 4.8 pont)	Abszolút neutrofilszám <0,5 × 10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Az epkoritamab-kezelést fel kell függeszteni az abszolút neutrofilszám 0,5 × 10<sup>9</sup>/l vagy magasabb értékre való növekedéséig</li> </ul>
Thrombocytopenia (lásd 4.8 pont)	Vérlemezkeszám <50 × 10 <sup>9</sup> /l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Az epkoritamab-kezelést fel kell függeszteni a vérlemezkeszám 50 × 10<sup>9</sup>/l vagy magasabb</li> </ul>

Mellékhatás <sup>1</sup>	Súlyossági fok <sup>1</sup>	Teendő
		értékre növekedéséig
Egyéb mellékhatások (lásd 4.8 pont)	3. vagy nagyobb súlyossági fok	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az epkoritamab-kezelést fel kell függeszteni a toxicitás 1. súlyossági fokúig való mérséklődésig vagy rendeződéséig</li> </ul>
<sup>1</sup> A National Cancer Institute által meghatározott, a nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia (Common Terminology Criteria, NCI CTCAE), 5.0 verzió		

#### Kihagyott vagy későn beadott dózis

Ismételt kezdeti dóziseszkaláció (azonos az 1. ciklussal standard CRS-profilaxissal) szükséges:

- Ha több mint 8 nap telik el a kezdő dózis (0,16 mg) és a köztes dózis (0,8 mg) között, vagy
- Ha több mint 14 nap telik el a köztes dózis (0,8 mg) és az első teljes dózis (48 mg) között, vagy
- Ha több mint 6 hét telik el a teljes dózisok (48 mg) között

Az ismételt dóziseszkalációs ciklust követően a betegnek a következő tervezett kezelési ciklus 1. napjával kell folytatnia a kezelést (azt a ciklust követően, amely során a dózis késve lett beadva).

#### Különleges betegcsoportok

##### *Vesekárosodás*

Az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén nem szükséges a dózis módosítása. Az epkoritamabot nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél.

Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében nem adható dóziszra vonatkozó ajánlás (lásd 5.2 pont).

##### *Májkárosodás*

Az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása. Az epkoritamabot nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (definíció szerint az összbilirubin ULN >3 × és bármekkora GOT eltérés) szenvedő betegeknél, közepesen súlyos májkárosodás (definíció szerint az összbilirubin ULN >1,5-3 × és bármekkora GOT eltérés) esetén pedig csak korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. Közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén nem adható a dóziszra vonatkozó ajánlás (lásd 5.2 pont).

##### *Idősek*

A 65 éves vagy idősebb betegek esetén nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.1 és 5.2 pont).

##### *Gyermekek és serdülők*

A Tepkinly biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

A Tepkinly *subcutan* alkalmazásra szolgál. Kizárólag *subcutan* injekció formájában adható be lehetőleg a has alsó részébe vagy a combba. Az injekció beadásának helyét javasolt a bal és a jobb oldal között váltogatni, különösen a heti alkalmazás időszakában (azaz az 1–3. ciklusban).

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.



### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

#### Citokinvihar-szindróma (CRS)

Az epkoritamabbal kezelt betegeknél előfordult CRS, amely életveszélyes vagy akár halálos kimenetelű is lehet. A CRS leggyakoribb jelei és tünetei közé tartozik a láz, a vérnyomásesés és a hypoxia. A több mint két betegnél jelentkező egyéb jelek és tünetek közé tartozott a hidegrázás, a tachycardia, a fejfájás és a nehézlégzés.

A legtöbb CRS esemény az 1. ciklus során következett be, és az első teljes dóziszú epkoritamabhoz kapcsolódott. A CRS kockázatának a csökkentése érdekében adjon profilaktikus kortikoszteroidokat (lásd 4.2 pont).

Az epkoritamab beadását követően a betegeket megfigyelés alatt kell tartani a CRS jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. Az 1. ciklus 15. napján alkalmazott 48 mg-os dózis beadását követően a betegeket 24 órára hospitalizálni kell a CRS és/vagy ICANS jeleinek és tüneteinek megfigyelésére. A CRS első jeleinek vagy tüneteinek megjelenésekor el kell kezdeni a szupportív kezelést tocilizumabbal és/vagy kortikoszteroidokkal (lásd 4.2 pont, 3. táblázat). A betegeket tájékoztatni kell a CRS-hez kapcsolódó jelekről és tünetekről, és arról, hogy azonnal forduljanak a kezelőorvosukhoz, illetve azonnal kérjenek orvosi segítséget, ha bármikor ezeket a jeleket vagy tüneteket tapasztalják. A CRS súlyosságától függően a CRS kezeléséhez az epkoritamab ideiglenes késleltetésére vagy leállítására lehet szükség (lásd 4.2 pont).

#### Immuneffektorsejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS)

Az epkoritamabbal kezelt betegeknél előfordult ICANS, ideértve egy halálos kimenetelű eseményt is. Az ICANS afázia, megváltozott tudati szint, csökkent kognitív képességek, motoros gyengeség, görcsrohamok és cerebrális oedema formájában jelentkezhet.

Az ICANS-esetek többsége az epkoritamab-kezelés 1. ciklusában fordult elő, néhány esetben azonban késleltetve jelentkezett.

Az epkoritamab beadását követően a betegeket megfigyelés alatt kell tartani az ICANS jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. Az 1. ciklus 15. napján alkalmazott 48 mg-os dózis beadását követően a betegeket 24 órára hospitalizálni kell a CRS és/vagy ICANS jeleinek és tüneteinek megfigyelésére. Az ICANS első jeleinek vagy tüneteinek megjelenésekor el kell kezdeni a kortikoszteroidokkal és a nem szedatív, görcsrohamok elleni gyógyszerekkel folytatott kezelést (lásd 4.2 pont). A betegeket tájékoztatni kell az ICANS-hoz kapcsolódó jelekről és tünetekről, és arról, hogy az események késleltetve is jelentkezhetnek. Figyelmeztetni kell betegeket arra, hogy azonnal forduljanak a kezelőorvosukhoz, illetve azonnal kérjenek orvosi segítséget, ha bármikor ezeket a jeleket vagy tüneteket tapasztalják. Az epkoritamab-kezelést a javaslat szerint (lásd 4.2 pont) kell elhalasztani vagy leállítani.

## Súlyos fertőzések

Az epkoritamab-kezelés a fertőzések magasabb kockázatához vezethet. A klinikai vizsgálatok során az epkoritamabbal kezelt betegeknél előfordultak súlyos vagy halálos fertőzések (lásd 4.8 pont).

Az epkoritamab alkalmazását kerülni kell olyan betegeknél, akiknél klinikai szempontból jelentős, aktív szisztémás fertőzés áll fenn.

Szükség szerint profilaktikus antimikrobiális szereket kell adni az epkoritamab-kezelést megelőzően és a kezelés során (lásd 4.2 pont). A betegeket az epkoritamab beadása előtt és után figyelemmel kell kísérni, hogy nem mutatják-e fertőzés jeleit és tüneteit, és adott esetben megfelelő kezelést kell biztosítani a számukra. Lázas neutropenia esetén meg kell vizsgálni a betegeket fertőzések szempontjából, majd a helyi terápiás irányelveket követve kell kezelést folytatni antibiotikumok, folyadék és egyéb szupportív kezelés alkalmazásával.

## Tumorlízis-szindróma (TLS)

TLS-ről számoltak be epkoritamabot kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). A TLS fokozott kockázatának kitett betegek számára hidálás és húgysavcsökkentő hatóanyaggal végzett profilaktikus kezelés ajánlott. A betegeket megfigyelés alatt kell tartani a TLS jelei és tünetei szempontjából, különösen a magas tumorterheltségű vagy gyorsan proliferáló daganatban szenvedő betegeket, illetve a csökkent vesefunkciójú betegeket. A betegeknél ellenőrizni kell a vérkémiiai értékeket és a rendellenességeket haladéktalanul kezelni kell.

## Tumor fellángolása

Az epkoritamabbal kezelt betegeknél a tumor fellángolásáról (tumour flare) számoltak be (lásd 4.8 pont). A megjelenési formák közé tartozik a lokális fájdalom és duzzanat. Az epkoritamab hatásmechanizmusával összhangban, a tumor fellángolása valószínűleg az epkoritamab beadását követően a T-sejteknek a tumoros területekre történő beáramlása okozhatja.

A tumor fellángolásának nem azonosították a specifikus kockázati tényezőit, azonban a légutak és/vagy valamely létfontosságú szerv közvetlen közelében elhelyezkedő, nagy kiterjedésű tumorokkal rendelkező betegeknél fennáll a tumor fellángolása következtében kialakuló tömeghatásnak tulajdonítható állapotromlás fokozott kockázata és a fokozott morbiditás. Az epkoritamabbal kezelt betegeket monitorozni kell, és ki kell értékelni a tumor fellángolását a kritikus anatómiai helyeken.

## CD20-negatív betegség

CD20-negatív DLBCL-ben szenvedő betegek Tepkinly-vel történő kezeléséről korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, így lehetséges, hogy a CD20-negatív DLBCL-ben szenvedő betegeknél a kezelésből származó előny kisebb, mint a CD20-pozitív DLBCL-ben szenvedő betegeknél. Figyelembe kell venni a CD20-negatív DLBCL-ben szenvedő betegek Tepkinly-vel történő kezelésének lehetséges kockázatait és előnyeit.

## Betegkártya

A gyógyszer felíró orvos köteles tájékoztatni a beteget a CRS és ICANS kockázatáról, valamint a CRS és ICANS jeleiről és tüneteiről. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy CRS-re és/vagy ICANS-re utaló jelek és tünetek jelentkezése esetén azonnal kérjenek orvosi segítséget. A betegeknél oda kell adni a betegkártyát és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy a kártyát mindig hordják maguknál. Ez a kártya ismerteti a CRS-sel és ICANS-szel járó tüneteket, amelyek jelentkezése esetén a betegnek azonnal orvoshoz kell fordulnia.

## Immunizálás

Az epkoritamab-kezelés alatt nem adható élő és/vagy élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcina. Nem végeztek vizsgálatokat olyan betegek bevonásával, akik élő kórokozót tartalmazó vakcinát kaptak.

## Ismert hatású segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Ez a gyógyszer 21,9 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként, ami 27,33 mg/ml koncentrációnak felel meg.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az egyes gyulladáskeltő citokinek epkoritamab által okozott átmeneti emelkedése elnyomhatja a CYP450-enzim aktivitását. A szűk terápiás indexű CYP450-szubsztrátokkal kezelt betegeknél az epkoritamab-kezelés megkezdésekor a terápiás monitorozást is fontolóra kell venni.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes korban lévő nők / női fogamzásgátlás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az epkoritamab-kezelés alatt és az utolsó dózistól számított legalább 4 hónapon keresztül. Az epkoritamab-kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes korú nőknél ellenőrizze terhesség esetleges fennállását.

### Terhesség

Hatásmechanizmusa alapján a terhes nőknek adott epkoritamab magzati károsodást okozhat, beleértve a B-sejtes lymphocytopeniát és a normál immunválaszok megváltozását. Az epkoritamab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az epkoritamabbal összefüggésben nem végeztek állati reprodukciós vizsgálatokat. Az IgG1-antitestek, mint amilyen az epkoritamab is, átjuthatnak a placentán, ami magzati expozíciót eredményezhet. Tájékoztassa a terhes nőket a magzatot érintő lehetséges kockázatról.

Az epkoritamab alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az epkoritamab kiválasztódik-e az anyatejbe, illetve hatással van-e a tejtermelésre. Mivel ismert tény, hogy az IgG-antitestek jelen vannak a tejben, fennáll az esélye, hogy az epkoritamab a szoptatással átkerülhet az újszülöttbe. Az epkoritamab alkalmazásának ideje alatt, illetve az utolsó dózist követő legalább 4 hónapig a szoptatást fel kell függeszteni.

### Termékenység

Az epkoritamabbal összefüggésben nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat (lásd 5.3 pont). Az epkoritamab nemzőképességre és fogamzóképeségre gyakorolt hatása nem ismert.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az epkoritamab kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az ICANS lehetősége miatt figyelmeztetni kell a betegeket, hogy legyenek óvatosak a

vezetés, kerékpározás, illetve nehézsúlyú gépek vagy potenciálisan veszélyes gépek használata közben (illetve kerüljék ezeket, ha tüneteket tapasztalnak).

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Az epkoritamab biztonságosságát egy nem randomizált, egykaros vizsgálatban értékelték 167, relabáló vagy refrakter LBCL-ben szenvedő betegnél, akik már két vagy több vonalban kaptak szisztémás kezelést; és az értékeléshez minden olyan beteget tekintetbe vettek, akiket 48 mg-os dózissal jelölték ki, és legalább egy adag epkoritamabot kaptak.

Az epkoritamab-expozíció medián időtartama 3,7 hónap volt (tartomány: 0–25 hónap).

A leggyakoribb mellékhatások ( $\geq 20\%$ ) a CRS, a fáradtság, a neutropenia, a beadás helyén fellépő reakciók, a mozgásszervi fájdalom, a hasi fájdalom, a láz, az émelygés és a hasmenés voltak.

Súlyos mellékhatások a betegek 52%-ánál fordultak elő. A leggyakoribb súlyos mellékhatás ( $\geq 10\%$ ) a citokinvihar-szindróma (31%) volt. Hét betegnél (4,2%) következett be halálos kimenetelű mellékhatás (pneumonia 3 betegnél (1,8%), vírusfertőzés 3 betegnél (1,8%) és ICANS 1 betegnél (0,6%).

A mellékhatások a betegek 6,6%-ánál vezettek a kezelés abbahagyásához. 6 beteg (3,6%) pneumonia miatt, 3 beteg (1,8%) vírusfertőzés miatt, 1 beteg (0,6%) CRS, 1 beteg ICANS (0,6%) és 1 beteg fáradtság (0,6%) miatt hagyta abba az epkoritamab-kezelést.

A dózis mellékhatások miatti késleltetésére a betegek 32%-ánál volt szükség. A dózis késleltetését okozó nemkívánatos reakciók ( $\geq 3\%$ ) a következők voltak: vírusfertőzés (9,6%), CRS (7,2%), neutropenia (4,8%), láz (3,0%), és thrombocytopenia (3,0%).

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az epkoritamab klinikai vizsgálatokban észlelt mellékhatásai (6. táblázat) a MedDRA szervrendszeri osztályai szerint vannak felsorolva, és a következő egyezményt követik: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); és nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ).

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatásokat csökkenő súlyossági sorrendben kerültek feltüntetésre.

#### 6. táblázat: Epkoritamabbal kezelt, relabáló vagy refrakter LBCL-ben szenvedő betegeknél jelentett mellékhatások a GCT3013-01 vizsgálatban

Szervrendszer / preferált kifejezés vagy mellékhatás	Minden súlyossági fok	3–4. súlyossági fok
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>		
Vírusfertőzés <sup>a</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
Pneumonia <sup>b</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
Felső légúti fertőzés <sup>c</sup>	Gyakori	Gyakori
Gombás fertőzés <sup>d</sup>	Gyakori	
Sepsis <sup>e</sup>	Gyakori	Gyakori
Cellulitis	Gyakori	Gyakori
<b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b>		
Tumor fellángolása	Gyakori	
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Neutropenia <sup>f</sup>	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori

Szervrendszer / preferált kifejezés vagy mellékhatás	Minden súlyossági fok	3–4. súlyossági fok
Anaemia <sup>g</sup>	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Thrombocytopenia <sup>h</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
Lymphopenia <sup>i</sup>	Gyakori	Gyakori
Lázás neutropenia	Gyakori	Gyakori
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Citokinvihar-szindróma <sup>i</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
<b>Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>		
Csökkent étvágy	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Hypophosphataemia	Gyakori	Gyakori
Hypokalaemia	Gyakori	Nem gyakori
Hypomagnesemia	Gyakori	
Tumorlízis-szindróma <sup>k</sup>	Gyakori	Gyakori
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Fejfájás	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma <sup>j</sup>	Gyakori	
<b>Szív- és érrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Szívritmuszavar <sup>l</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>		
Pleurális folyadékgyülem	Gyakori	Gyakori
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>		
Hasi fájdalom <sup>m</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
Hányinger	Nagyon gyakori	Gyakori
Hasmenés	Nagyon gyakori	
Hányás	Nagyon gyakori	Nem gyakori
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>		
Kiütés <sup>n</sup>	Gyakori	
Viszketés	Gyakori	
<b>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei</b>		
Mozgásszervi fájdalom <sup>o</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>		
Fáradtság <sup>p</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
Injekció helyén fellépő reakciók <sup>q</sup>	Nagyon gyakori	
Láz <sup>r</sup>	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Oedema <sup>s</sup>	Nagyon gyakori	Gyakori
<b>A laboratóriumi vizsgálatok eredményei</b>		
Megemelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (ALAT/GPT) szint	Gyakori	Nem gyakori
Megemelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz- (ASAT/GOT) szint	Gyakori	Gyakori
Megemelkedett kreatininszint a vérben	Gyakori	
Lecsökkent nátriumszint a vérben <sup>t</sup>	Gyakori	Nem gyakori
Megemelkedett alkalikus foszfatázszint	Gyakori	

A mellékhatások osztályozása az NCI CTCAE 5.0 verziója alapján történt.

<sup>a</sup> A vírusfertőzés magában foglalja a tünetmentes COVID-19 fertőzést, a COVID-19 fertőzést, a

cytomegalovírus-fertőzést, a cytomegalovírus-fertőzés reaktivációt, a vírusos gastroenteritist, a herpes simplexet, a herpes zostert, és a szájüregi herpeszt.

<sup>b</sup>A pneumonia a COVID-19 okozta pneumoniát és a pneumoniát is magában foglalja.

<sup>c</sup>A felső légúti fertőzések közé tartozik a laryngitis, a pharyngitis, a respiratorikus szinciciális vírusfertőzés, a rhinitis, a rhinovírus fertőzés és a felső légút fertőzése.

<sup>d</sup>A gombás fertőzés magában foglalja a candida-fertőzést, a nyelőcső-candidiasist és a szájüregi candidiasist.

<sup>e</sup>A sepsis a bacteraemiát, sepsist és septicus sokkot foglalja magában.

<sup>f</sup>A neutropenia a neutropeniát és az alacsony neutrofilszámot is magában foglalja.

<sup>g</sup>Az anaemia az anaemiát és a szérum csökkent ferritinszintjét is magában foglalja.

<sup>h</sup>A thrombocytopenia a csökkent thrombocytaszámot és a thrombocytopeniát is magában foglalja.

<sup>i</sup>A Lymphopenia magában foglalja a limphocytaszám-csökkenést és a lymphopaeniát.

<sup>j</sup>A CRS- és az ICANS mellékhatások besorolása az American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) kritériumai szerint történt.

<sup>k</sup>A tumorlízis-szindróma osztályozása a Cairo-Bishop besorolási rendszer szerint történt.

<sup>l</sup>A szívritmuszavar magában foglalja a bradycardiát, sinus bradycardiát, sinus tachycardiát, supraventricularis tachycardiát, és tachycardiát.

<sup>m</sup>A hasi fájdalom magában foglalja a hasi diszkomfort érzést, hasi fájdalmat, alhasi fájdalmat, felhasi fájdalmat, és hasi érzékenységet.

<sup>n</sup>A kiütés a kiütéseket, az erythemás kiütést, a maculo-papulosus kiütést és a pustulosus kiütést is magában foglalja.

<sup>o</sup>A mozgásszervi fájdalom magában foglalja a hátfájást, csontfájalmat, lágyéktáji fájdalmat, mozgásszervi eredetű mellkasi fájdalmat, mozgásszervi fájdalmat, myalgiát, nyakfájást, nem kardiológiai eredetű mellkasi fájdalmat, fájdalmat, végtagfájalmat és gerincfájalmat.

<sup>p</sup>A fáradtság magában foglalja a gyengeséget, fáradtságot és letargiát.

<sup>q</sup>Az injekció beadási helyén kialakuló reakciók közé tartozik az injekció beadási helyén fellépő: suffusio, erythema, hypertrophia, gyulladás, csomó, fájdalom, viszketés, kiütés, reakció, duzzanat és urticaria.

<sup>r</sup>A láz a megemelkedett testhőmérsékletet és a pyrexiaát is magában foglalja.

<sup>s</sup>Az oedema az arc oedemát, a generalizált oedemát, az oedemát, a perifériás oedemát és a perifériás duzzanatot foglalja magában.

<sup>t</sup>A csökkent nátriumszint a vérben magában foglalja a csökkent nátriumszintet a vérben és a hyponatraemiát.

## Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

### *Citokinvihar-szindróma*

Az epkoritambal kezelt betegek 51%-ánál (85/167) fordult elő bármilyen súlyosságú CRS. Az 1. súlyossági fokú 31%-ban, a 2. súlyossági fokú 17%-ban, a 3. súlyossági fokú pedig 3,0%-ban fordult elő. Rekurrens CRS a betegek 17%-ánál fordult elő. A kezdő dózist (1. ciklus, 1. nap) követően a betegek 6,6%-ánál, a közttes dózist (1. ciklus, 8. nap) követően a betegek 13%-ánál, az első teljes dózist (1. ciklus, 15. nap) követően a betegek 44%-ánál, a második teljes dózist (1. ciklus, 22. nap) követően a betegek 4,6%-ánál, míg a harmadik teljes dózist (2. ciklus, 1. nap) követően, illetve ezután a betegek 2,8%-ánál fordult elő bármilyen súlyosságú CRS. A CRS megjelenéséig eltelt medián idő az azt megelőző utolsó dózis epkoritamab után 2 nap volt (tartomány: 1–11 nap). Az első teljes dózist követően a megjelenés medián ideje 20,2 óra volt (tartomány: 0,2–7 nap). A CRS a betegek 100%-ánál rendeződött, a CRS medián időtartama pedig 2 nap volt (tartomány: 0,1–27 nap).

A 85 beteg közül, akiknél CRS következett be, a CRS leggyakoribb jelei és tünetei a következők voltak: láz (99%), vérnyomásesés (31%) és hypoxia (19%). Kettőnél több betegnél előforduló egyéb jelek és tünetek a következők voltak: hidegrázás (11%), tachycardia (a sinus tachycardiát is ideértve (9%)), dyspnoe (3,5%) és fejfájás (3,5%). A májenzimek átmeneti emelkedése (GPT vagy GOT > 3 × ULN) a CRS-ben szenvedő betegek 2,4%-ánál fordult elő a CRS-sel egyidejűleg. A megfigyelési és kezelési útmutatásért lásd a 4.2 és 4.4 pontot.

### *Immuneffektorsejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma*

ICANS az eporitamabbal kezelt betegek 6,0%-ánál fordult elő; 4,2% esetén 1-es, míg 1,2%-nál 2-es súlyosságú volt az esemény. Egy betegnél (0,6%) következett be 5. súlyossági fokú (halálos kimenetelű) ICANS esemény. Az eporitamab-kezelés kezdetétől (1. ciklus, 1. nap) számítva az ICANS első megjelenésének a medián ideje 16,5 nap volt (tartomány: 8–141 nap). Az ICANS a betegek 90%-ánál (9/10) rendeződött a szupportív kezelés hatására. Az ICANS rendeződésének medián ideje 5 nap volt (tartomány: 1–9 nap). Annál a 10 betegnél, akiknél ICANS jelentkezett, az ICANS 20%-uknál a CRS megjelenése előtt, 40%-uknál azzal párhuzamosan, míg 10%-uknál a CRS megjelenését követően jelentkezett; 30%-uknál pedig egyáltalán nem jelentkezett CRS.

### *Súlyos fertőzések*

Az eporitamabbal kezelt betegek 25%-ánál fordult elő bármilyen fokú súlyos fertőzés. A leggyakoribb súlyos fertőzések többek közt a következők voltak: COVID-19 (6,6%), COVID-19-cel összefüggő pneumonia (4,2%), pneumonia (3,6%), sepsis (2,4%), felső légúti fertőzés (1,8%), bacteraemia (1,2%) és septicus sokk (1,2%). Az eporitamab kezelés kezdetétől (1. ciklus 1. nap) az első súlyos fertőzés megjelenéséig eltelt medián idő 56 nap volt (tartomány: 4–631 nap), amelyhez 15 napos (tartomány: 4–125 nap) medián időtartam párosult. 5. súlyossági fokú fertőzés 7 betegnél (4,2%) fordult elő.

### *Neutropenia*

Bármilyen súlyossági fokú neutropenia a betegek 31%-ánál fordult elő, amelyek közül 23% volt 3-as vagy 4-es súlyossági fokú esemény. Az első neutropenia / neutrofilszám-csökkenés kezdetéig eltelt medián idő 65 nap (tartomány: 1 és 750 nap között), a medián időtartam pedig 15 nap volt (tartomány: 2 és 155 nap között). Az 51 beteg közül, akiknél neutropenia / neutrofilszám-csökkenés fordult elő, 51% kapott G-CSF-et az események kezelésére.

### *Tumorlízis-szindróma*

TLS a betegek 1,8%-ánál fordult elő. Egy betegnél TLS kezdődött a 14. napon, ami rendeződött a 17. napon. Két további betegnél a 8. napon, illetve a 33. napon kezdődött, és mindkét esemény folyamatban volt a halálozás időpontjában; a halálozás oka betegségprogresszió volt.

### *Tumor fellángolása*

A tumor fellángolása a betegek 3,0%-ánál fordult elő, és mindegyik esetben 2. súlyosságú fokú volt. A megjelenésig eltelt idő mediánja 17 nap (tartomány: 9-34 nap) és az időtartam mediánja 15,5 nap (tartomány 1-50 nap) volt.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Túlادagolás esetén tartsa megfigyelés alatt a beteget a mellékhatások észlelése érdekében, és adjon megfelelő szupportív kezelést.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antineoplasztikus szerek, egyéb antineoplasztikus szerek, ATC kód: még nincs meghatározva

## Hatásmechanizmus

Az eporitamab egy humanizált IgG1-bispecifikus antitest, amely a B-sejtek CD20 antigénjének egy specifikus extracelluláris epitópjához és a T-sejtek CD3 antigénjéhez kötődik. Az eporitamab aktivitása az eporitamab által a CD20 antigént expresszáló daganatos sejtekre és a CD3 antigént expresszáló endogén T-sejtekre gyakorolt egyidejű hatás függvénye, ami specifikus T-sejt-aktivációt és a CD20 antigént expresszáló B-sejtek T-sejt-mediált elpusztítását indukálja.

Az immunrendszerre gyakorolt célfüggetlen mechanizmusok, például az antitestdependens celluláris citotoxicitás (ADCC), a komplementdependens celluláris citotoxicitás (CDC) és az antitestdependens celluláris phagocytosis (ADCP) elkerülése érdekében az eporitamab Fc régióját lecsendesítették.

## Farmakodinámiás hatások

Az eporitamab indukálja a cirkuláló B-sejtek gyors és tartós deplécióját (a CD19 B-sejtek száma  $< 10$  sejt/ $\mu$ l azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik a kezelés megkezdésekor kimutatható B-sejtekkel rendelkeztek). A vizsgálati alanyok 21%-ánál ( $n = 33$ ) voltak kimutatható B-sejtek a kezelés megkezdésekor. Az 1. ciklusban az egyes adagolások után azonnal megfigyelték a keringő T-sejtek számának átmeneti csökkenését, amit a következő ciklusokban a T-sejtek expanziója követett.

Az eporitamab *subcutan* beadását követően a kiválasztott citokinek (IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-2 és IL-10) keringési szintjének átmeneti és kismértékű emelkedése többnyire az első teljes dózis (48 mg) után következett be; a csúcserkékek a dózist követő 1–4 napban voltak mérhetőek. A citokinszintek a következő teljes dózis előtt visszatértek a kiindulási szintre, habár az 1. ciklust követően is megfigyelhető volt citokinszám-növekedés.

## Immunogenitás

Észleltek gyógyszer elleni antitesteket (anti-drug antibodies, ADA). A kezeléssel összefüggő ADA-k előfordulási gyakorisága a 48 mg-os adagolási rend mellett a célzott DLBCL betegcsoportban 2,9% volt (2,9% pozitív, 2,9% meghatározhatatlan és 94,3% negatív,  $n = 140$  értékelt beteg) a GCT3013-01 vizsgálatban és 2,6% volt (2,6% pozitív, 2,6% meghatározhatatlan és 94,9% negatív,  $n = 39$  értékelt beteg) a GCT3013-04 vizsgálatban. Nincs bizonyíték arra, hogy az ADA-k befolyásolnák a farmakokinetikát, hatásosságot vagy biztonságosságot, habár az adatok mennyisége még korlátozott. A neutralizáló antitesteket nem értékelték.

## Klinikai hatásosság és biztonságosság

A GCT3013-01 vizsgálat egy nyílt, több kohorszos, multicentrikus, egykarú vizsgálat volt, amely az eporitamab-monoterápia értékelésére szolgált a két vagy több szisztémás kezelési vonalat követően relabált vagy refrakter nagy B-sejtes lymphomában (LBCL) szenvedő felnőtt betegek körében, a diffúz nagy B-sejtes lymphomát (DLBCL) is ideértve. A vizsgálat egy dóziseszkalációs és egy kiterjesztett vizsgálati részt foglalt magában. A vizsgálat kiterjesztett része egy agresszív non-Hodgkin lymphoma (aNHL) kohorszot, egy indolens NHL (iNHL) kohorszot és egy köpenysejtes lymphoma (MCL) kohorszot tartalmazott. A pivotális aNHL-kohorsz LBCL-ben szenvedő betegekből állt ( $n = 157$ ), és DLBCL-ben ( $n = 139$ , ezek közül 12 betegnél volt MYC, BCL2 és/vagy BCL6 átrendeződés, azaz DH/TH), agresszív („high-grade”) B-sejtes lymphomában (HGBCL) ( $n = 9$ ), 3B súlyossági fokú follicularis lymphomában (FL) ( $n = 5$ ) és primer mediastinális B-sejtes lymphomában (PMBCL) ( $n = 4$ ) szenvedő betegeket foglalt magában. A DLBCL kohorszban a betegek 29%-a (40/139) indolens lymphomából transzformálódott DLBCL-ben szenvedett. A vizsgálatba bevont betegeknél dokumentált CD20+ érett B-sejtes daganatnak kellett fennállnia a 2016-os vagy 2008-as WHO osztályozás szerint, reprezentatív patológiai lelet alapján, a korábbi autológ haemopoeticus őssejt-transzplantációjuk (HSCT) sikertelen volt, vagy nem voltak jogosultak az autológ HSCT-re, limfocitaszámuk  $< 5 \times 10^9/l$  volt, és korábban már legalább 1 anti-CD20 monoklonális antitestet is magában foglaló kezelésben részesültek. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a lymphoma a központi idegrendszert (CNS) is érintette, akik korábban allogén HSCT-n vagy szervtranszplantáción estek át, akik krónikus,



folyamatban lévő fertőzéssel küzdöttek, akiknél ismert volt a T-sejtes immunválasz gyengülése, akiknél a kreatinin-clearance kisebb volt, mint 45 ml/perc, akiknél a glutamát-piruvát-transzamináz a normálérték felső határának > 3-szorosa volt, akiknél a kardiális ejekciós frakció kisebb volt, mint 45%, és akik ismertén klinikailag jelentős cardiovascularis betegségben szenvedtek. A hatékonyságot 139 olyan, DLBCL-ben szenvedő betegnél értékelték, akik legalább egy dózis epkoritamabot kaptak *subcutan* injekció formájában a 4 hetes, azaz 28 napos ciklusokban. Az epkoritamab-monoterápiát a következőképpen alkalmazták:

- 1. ciklus: 0,16 mg epkoritamab az 1. napon; 0,8 mg a 8. napon; 48 mg a 15. és 22. napon
- 2–3. ciklus: 48 mg epkoritamab az 1., a 8., a 15. és a 22. napon
- 4–9. ciklus: 48 mg epkoritamab az 1. és 15. napon
- 10. és azt követő ciklusok: 48 mg epkoritamab az 1. napon

A betegek a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitásig kapták tovább az epkoritamabot.

A demográfiai adatokat és a kiindulási jellemzőket a 7. táblázat tartalmazza.

**7. táblázat: A GCT3013-01 vizsgálatban részt vevő, DLBCL-ben szenvedő betegek demográfiai adatai és kiindulási jellemzői**

Jellemzők	(n = 139)
<b>Kor</b>	
Medián, év (min, max)	66 (22, 83)
< 65 év, n (%)	66 (47)
65 – < 75 év, n (%)	44 (32)
≥ 75 év, n (%)	29 (21)
Férfiak, n (%)	85 (61)
<b>Rassz, n (%)</b>	
Kaukázusi	84 (60)
Ázsiai	27 (19)
Egyéb	5 (4)
Nem jelentett	23 (17)
<b>ECOG-teljesítmény státusza; n (%)</b>	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
<b>Betegség stádiuma<sup>c</sup> a kezdeti diagnóziskor; n (%)</b>	
III	16 (12)
IV	86 (62)
<b>A lymphoma korábbi kezelési vonalainak a száma</b>	
Medián (min, max)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
<b>Diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) a kórtörténetben n (%)</b>	
<i>De novo</i> diffúz nagy B-sejtes lymphoma	97 (70)
Indolens lymphomából kialakult diffúz nagy B-sejtes lymphoma	40 (29)
<b>Központi laboratórium által végzett FISH-elemzés<sup>d</sup>, n = 88</b>	
Double-hit lymphoma / triple hit lymphoma, n (%)	12 (14)
Korábbi autológ HSCT	26 (19)
<b>Korábbi terápia; n (%)</b>	
Korábbi CAR-T	53 (38)
Primer refrakter betegség <sup>a</sup>	82 (59)
Refrakter a korábbi lymphoma-elleni kezelés ≥ 2 egymást	104 (75)

<b>Jellemzők</b>	<b>(n = 139)</b>
követő kezelési vonalára <sup>b</sup>	
Refrakter a szisztémás antineoplasztikus terápia utolsó kezelési vonalára <sup>b</sup>	114 (82)
Refrakter a korábbi anti-CD20-kezelésre	117 (84)
Refrakter a CAR-T-kezelésre	39 (28)
<sup>a</sup> A beteget akkor tekintették primer refrakternek, ha refrakter volt az elsővonalbeli lymphoma elleni kezelésre. <sup>b</sup> A beteget abban az esetben tekintették refrakternek, ha a betegség progresszióját tapasztalta a kezelés során vagy a kezelés befejezését követő < 6 hónapon belül. A beteget akkor tekintették relabálnak, ha a betegség a kezelés befejezését követő ≥ 6 hónapon belül újra megjelent. <sup>c</sup> Ann Arbor-féle besorolás szerint. <sup>d</sup> A központi laboratórium post-hoc FISH-analízist végzett a 88 DLBCL-ben szenvedő betegről rendelkezésre álló, a diagnózishoz használt kiindulási tumorszövet-metszeten.	

Az elsődleges hatásossági végpont a 2014-es lугanói kritériumok alapján meghatározott objektív tumorválasz (ORR) volt, amelyet a független értékelőbizottság (IRC) értékelt. A medián utánkövetési idő 10,7 hónap volt (tartomány: 0,3–17,9 hónap). Az expozíció medián időtartama 4,1 hónap volt (tartomány: 0–18 hónap).

#### 8. táblázat: A hatásosság eredményei a GCT3013-01 vizsgálatban részt vevő, DLBCL-ben szenvedő betegek esetében<sup>a</sup>

<b>Végpont IRC-felmérés</b>	<b>Epkoritamab (n = 139)</b>
ORR <sup>b</sup> , n (%)	86 (62)
(95%-os CI)	(53,3; 70)
CR <sup>b</sup> ; n (%)	54 (39)
(95%-os CI)	(30,7; 47,5)
PR; n (%)	32 (23)
(95%-os CI)	(16,3; 30,9)
DOR <sup>b</sup>	
Medián (95%-os CI), hónap	15,5 (9,7; NR)
DOCR <sup>b</sup>	
Medián (95%-os CI), hónap	NR (12,0; NR)
TTR, medián (tartomány), hónap	1,4 (1; 8,4)
CI = konfidenciaintervallum; CR = komplett remisszió; DOR = terápiás válasz időtartama; DOCR = komplett remisszió időtartama; IRC = független értékelőbizottság; ORR = objektív tumorválasz; PR = parciális válasz; TTR = tumorválaszig eltelt idő <sup>a</sup> A 2014-es lугanói kritériumok alapján egy független értékelőbizottság (IRC) határozta meg <sup>b</sup> Olyan betegeket foglalt magában, akiknél a lугanói kritériumok alapján kezdetben súlyosbodó betegség (PD) volt jelen, vagy akik a LYRIC alapján nem megfelelően reagáltak a kezelésre, majd akiknél később parciális vagy teljes remisszió volt megfigyelhető.	

A komplett remisszióig eltelt medián idő 2,6 hónap volt (tartomány: 1,2–10,2 hónap).

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az epkoritamab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az érett B-sejtes rosszindulatú daganatok kezelésére vonatkozóan, a gyermekgyógyászati vizsgálati

tervben (Paediatric Investigation Plan - PIP) foglaltaknak megfelelően szabályozva (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

### Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az epkoritamab *subcutan* beadását követő populációs farmakokinetikát kétkompartmentes modellel írták le: elsődrendű *subcutan* felszívódással és célmediált gyógyszereliminációval. Az epkoritamab esetében mérsékelt vagy magas farmakokinetikai variabilitást figyeltek meg, amelyet az epkoritamab PK-paramétereinek 25,7% és 137,5% (CV) közötti interindividuális variabilitása (IIV) jellemez.

A populációs farmakokinetikai modell felhasználásával egyénileg becsült expozíció alapján az ajánlott 48 mg, *subcutan* beadott dózist követően az epkoritamab  $C_{max}$  értékének mértani átlaga (% CV) 10,8  $\mu\text{g/ml}$  (41,7%), az  $AUC_{0-7d}$  értéke pedig 68,9  $\text{nap}\times\mu\text{g/ml}$  (45,1%) volt a heti adagolási séma végén. A  $C_{m\acute{e}lyponti}$  értéke a 12. héten 8,4  $\mu\text{g/ml}$  (53,3%) volt.

Az epkoritamab  $C_{max}$  értékének mértani átlaga (% CV) 7,52  $\mu\text{g/ml}$  (41,1%), az  $AUC_{0-14d}$  értéke pedig 82,6  $\text{nap}\times\mu\text{g/ml}$  (49,3%) volt a kéthetente adott dózist magában foglaló ütemterv végén. A  $C_{m\acute{e}lyponti}$  értéke a kéthetente alkalmazott kezelés esetén 4,1  $\mu\text{g/ml}$  (73,9%) volt.

Az epkoritamab  $C_{max}$  értékének mértani átlaga (% CV) 4,76  $\mu\text{g/ml}$  (51,6%), míg az  $AUC_{0-28d}$  értéke 74,3  $\text{nap}\times\mu\text{g/ml}$  (69,5%) volt egyensúlyi állapotban a négyhetente alkalmazott kezelés során. A  $C_{m\acute{e}lyponti}$  értéke a négyhetente alkalmazott kezelés esetén 1,2  $\mu\text{g/ml}$  (130%) volt.

### Felszívódás

A 48 mg-os teljes dózist kapó, LBCL-ben szenvedő betegeknél a csúcskoncentrációk 3–4 nap ( $T_{max}$ ) után jelentkeztek.

### Eloszlás

A centrális eloszlási térfogat mértani átlaga (% CV) 8,27 l (27,5%), míg a dinamikus egyensúlyi állapot eloszlási térfogata 25,6 l (81,8%) volt a populációs PK-modell alapján.

### Biotranszformáció

Az epkoritamab metabolikus útját közvetlenül nem vizsgálták. Más fehérjével végzett kezelésekhöz hasonlóan várhatóan az epkoritamab is kisebb peptidre és aminosavakra bomlik a katabolikus útvonalakon keresztül.

### Elimináció

Az epkoritamab várhatóan telíthető célmediált gyógyszer clearance-en megy keresztül. A clearance (l/nap) mértani átlaga (% CV) 0,441 (27,8%). Az epkoritamab felezési ideje koncentrációfüggő. A teljes dózissú epkoritamab (48 mg) populációs PK-modellből származtatott mértani átlagos felezési ideje az alkalmazás gyakorisága alapján 22 és 25 nap között mozgott.

### Különleges betegcsoportok

Az életkor (20–89 év), a nem, a rassz / etnikum (kaukázusi, ázsiai és egyéb), az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodáshoz kapcsolódó kreatinin clearance ( $\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/perc} - \text{CrCl} < 90 \text{ ml/perc}$ ),

valamint az enyhe májkárosodás (összbilirubin  $\leq$  ULN és GOT  $>$  ULN, vagy összbilirubin  $1-1,5 \times$  ULN és bármekkora GOT eltérés) a testtömegkülönbségek figyelembevételét követően, nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást az eporitamab farmakokinetikájára (1. ciklus görbe alatti területe kb. 36%-on belül). Súlyos vagy végstádiumú vesebetegségben (CrCl  $<$  30 ml/perc) vagy súlyos májkárosodásban (összbilirubin  $>$   $3 \times$  ULN és bármekkora GOT eltérés) szenvedő betegeket nem vizsgáltak. Nagyon korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre adatok a közepesen súlyos májkárosodást illetően (összbilirubin  $>$   $1,5-3 \times$  ULN és bármekkora GOT eltérés,  $n = 1$ ). Ezért az eporitamab farmakokinetikája nem ismert ezekben a populációkban.

Más terápiás fehérjékhez hasonlóan a testtömeg (39–144 kg) statisztikailag szignifikáns hatással van az eporitamab farmakokinetikájára. Az expozíció-válasz elemzés és a klinikai adatok alapján, továbbá a kis testtömegű (pl. 46 kg) vagy nagy testtömegű (pl. 105 kg) betegek expozícióját, valamint a különböző testtömegkategóriákat ( $<$  65 kg,  $65 - < 85$ ,  $\geq 85$ ) figyelembe véve kijelenthető, hogy az expozícióra gyakorolt hatás klinikailag nem releváns.

### Gyermekek és serdülők

Az eporitamab farmakokinetikáját gyermekek és serdülők esetén nem állapították meg.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

### Állatfarmakológia és/vagy toxikológia

Az eporitamabbal nem végeztek reprodukciós vagy fejlődési toxicitási vizsgálatokat állatokon. Az eporitamab farmakológiai hatásmechanizmusának általában megfelelő hatásokat figyeltek meg közönséges makákókon. Ezek az eredmények a következőket foglalták magukban: a dózissal összefüggő káros klinikai tüneteket (beleértve a vomitust, a csökkent aktivitást és nagy dózisok esetén a halálozást) és a citokinvihart, a reverzibilis hematológiai elváltozásokat, a perifériás vér reverzibilis B-sejt-csökkenését, valamint a limfoid sejtek reverzibilis csökkenését a másodlagos limfoid szövetekben.

### Mutagenitás

Az eporitamabbal összefüggésben nem végeztek mutagenitási vizsgálatokat.

### Karcinogenitás

Az eporitamabbal összefüggésben nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

### A termékenység csökkenése

Az eporitamabbal nem végeztek termékenységi vizsgálatokat állatokon, azonban az eporitamab nem okozott toxikológiai változásokat a hím vagy nőstény makákók reprodukív szerveiben a legfeljebb  $1 \text{ mg/kg/hét}$  dózissal, 5 hetes időtartamú intravénás általános toxicitási vizsgálatban. Az AUC-expozíciók (7 napra vetített időátlag) a nagy dózist kapó makákók esetén hasonlóak voltak az ajánlott dózist kapó betegeknél tapasztaltakhoz ( $AUC_{0-7d}$ ).

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-acetát-trihidrát  
Ecetsav  
Szorbit (E420)  
Poliszorbát 80  
Injekcióhoz való víz

## 6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel és/vagy hígítószerrel a 6.6 pontban felsoroltak kivételével.

## 6.3 Felhasználhatósági időtartam

### Bontatlan injekciós üveg

2 év.

### Az elkészített epkoritamab

A készítmény a használat során 24 órán keresztül mutatott kémiai és fizikai stabilitást 2 °C és 8 °C közötti tárolás esetén. Ezen időszak alatt az oldat legfeljebb 12 órán át tárolható szobahőmérsékleten (20–25 °C).

Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a használat közbeni tárolási idő és a tárolási feltételek biztosítása a felhasználó felelőssége, és általában nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten történő tárolás esetén, kivéve akkor, ha az elkészítés ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

Minimalizálja a napfénynek való kitétséget. A beadás előtt várja meg, hogy az epkoritamab oldat elérje a szobahőmérsékletet. A fel nem használt, de a megengedett tárolási időt túllépő epkoritamab oldatot meg kell semmisíteni.

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás/első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I-es típusú üvegből készült injekciós üveg, az érintkezési helyen fluoropolimerrel bevont brómbutil gumidugóval, valamint alumínium tömítéssel, narancssárga, műanyagból, lepattintható kupakkal. Az injekciós üveg 48 mg hatóanyagot tartalmaz 0,8 ml injekciós oldatban.

Minden doboz egy injekciós üveget tartalmaz.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az epkoritamabot az egészségügyi szakembernek kell elkészítenie és beadnia *subcutan* injekció formájában.

Minden epkoritamab injekciós üveg kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

Minden injekciós üveg töltetmértéket tartalmaz, ami lehetővé teszi a címkén szereplő mennyiség felszívását.

Az epkoritamab alkalmazása 28 napos ciklusokban történik a 4.2 pontban található adagolási sémát követve.

Az epkoritamabot az alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, nincs-e benne részecske vagy elszíneződés. A koncentrátumnak színtelen vagy enyhén sárgás oldatnak kell lennie. Ne használja, ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy idegen részecskék vannak benne.

**A 48 mg-ot tartalmazó teljes dózis elkészítésére vonatkozó utasítások - nincs szükség hígításra**  
**A Tepkinly 48 mg-os injekciós üveg használatra kész oldat formában kerül forgalomba, amely nem igényel hígítást alkalmazás előtt.**

Az epkoritamabot aszeptikus technika alkalmazásával kell elkészíteni. Az oldatot nem szükséges szűrni.

1)	Készítse elő az epkoritamab injekciós üvegét a) Vegyen ki a hűtőszekrényből egy 48 mg epkoritamabot tartalmazó, <b>narancssárga</b> kupakkal ellátott injekciós üveget. b) Legfeljebb 1 óráig hagyja, hogy az injekciós üveg elérje a szobahőmérsékletet. c) Óvatosan forgassa meg az epkoritamab injekciós üvegét. <b>NE</b> tegye keverőgéphez, és ne rázza erőteljesen az injekciós üveget.
2)	Szívja fel a dózist Szívjon fel <b>0,8 ml epkoritamabot</b> egy fecskendőbe.
3)	Címkézze fel a fecskendőt Címkézze fel a fecskendőt, és tüntesse fel rajta a készítmény nevét, a dózist (48 mg), a dátumot és az időt. Az elkészített epkoritamab tárolására vonatkozó információt lásd a 6.3 pontban.
4)	Az injekciós üveget és a fel nem használt epkoritamabot a helyi előírásoknak megfelelően semmisítse meg.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Németország

## 8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/23/1759/002

## 9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. szeptember 22.

## 10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

### A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Rentschler Biopharma Inc.  
27 Maple Street  
Milford, MA 01757  
Egyesült Államok

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.



A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A CRS-sel és az ICANS-szel kapcsolatban azonosított, fontos kockázatok minimalizálását célzó további kockázatminimalizálási intézkedések közé tartozik az epkoritamabbal kezelt betegeknek szánt betegkártya.

Az epkoritamab egyes tagállamokban történő forgalmazásának megkezdése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell egyeznie a nemzeti illetékes hatósággal a betegkártya tartalmát és formátumát illetően, ideértve a kommunikációs médiumokat, a forgalmazási módokat és a program minden más aspektusát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kell biztosítania, hogy minden olyan tagállamban, ahol az epkoritamabot forgalomba hozzák, az epkoritamabot várhatóan felíró egészségügyi szakemberek és az epkoritamabbal kezelt betegek hozzáférjenek a CRS és az ICANS kockázatait ismertető betegkártyához, illetve megkapják azt.

**A betegkártya a következő kulcsfontosságú adatokat tartalmazza:**

- A CRS és az ICANS jeleivel/tüneteivel kapcsolatos információk
  - Figyelmezteti a betegeket, hogy haladéktalanul forduljanak egészségügyi szakemberhez vagy kérjenek sürgősségi ellátást, ha a CRS és az ICANS bármelyik jelét vagy tünetét észlelik
  - Figyelmeztető üzenet a beteget kezelő egészségügyi szakemberek számára, a sürgősségi eseteket is beleértve, hogy a beteg epkoritamabot kap.
  - Az epkoritamabot felíró orvos elérhetősége
- **Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárati napja</b>
Forgalomba hozatali engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (post-authorisation efficacy study, PAES): A MAH benyújtja a GCT3013-01 számú vizsgálat eskalációs részére vonatkozó frissített klinikai vizsgálati jelentését.	2023. december 22.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALI KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p>A relabált vagy refrakter DLBCL kezelésére kettő vagy több vonal szisztémás kezelést követően alkalmazott epkoritamab biztonságosságának és hatásosságának megerősítése érdekében be kell nyújtani a GCT3013-05 vizsgálat elsődleges (ide értve a végleges OS elemzést) és végleges klinikai vizsgálati jelentést.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Klinikai vizsgálati jelentés elsődleges elemzés (beleértve a végleges OS elemzést) – 2024. negyedik negyedévig</li> <li>- Végleges klinikai vizsgálati jelentés – 2029. első negyedévig</li> </ul>	<p>2024. negyedik negyedév 2029. első negyedév</p>
<p>A relabált vagy refrakter DLBCL kezelésére kettő vagy több vonal szisztémás kezelést követően alkalmazott epkoritamab biztonságosságának és hatásosságának megerősítése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a GCT3013-01 vizsgálat pivotális aNHL kohorszának végleges klinikai vizsgálati jelentését.</p>	<p>2026. harmadik negyedév</p>

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Tepkinly 4 mg/0,8 ml koncentrátum oldatos injekcióhoz  
epkoritamab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg epkoritamabot tartalmaz 0,8 ml oldatban injekciós üvegenként, ami 5 mg/ml koncentrációnak felel meg.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-acetát-trihidrát, ecetsav, szorbit (E420), poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.  
További információért olvassa el a Betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos injekcióhoz

1 injekciós üveg

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazás

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt hígítandó.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Itt nyílik

A Tepkinly-vel kapcsolatos további információért és segítségért látogasson el a [www.tepkinly.eu](http://www.tepkinly.eu) weboldalra, vagy szkennelje be ezt a kódot.

QR kód

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtve tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/23/1759/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Tepkinly 4 mg/0,8 ml steril koncentrátum  
epkoritamab  
Hígítást követően sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

AbbVie (logo)



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Tepkinly 48 mg oldatos injekció  
epkoritamab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

48 mg epkoritamabot tartalmaz 0,8 ml oldatban injekciós üvegenként, ami 60 mg/ml koncentrációnak felel meg.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-acetát-trihidrát, ecetsav, szorbit (E420), poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.  
További információért olvassa el a Betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 injekciós üveg

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazás

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Itt nyílik

A Tepkinly-vel kapcsolatos további információért és segítségért látogasson el a [www.tepkinly.eu](http://www.tepkinly.eu) weboldalra, vagy szkennelje be ezt a kódot.

QR kód

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtve tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/23/1759/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Tepkinly 48 mg injekció  
epkoritamab  
sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

0,8 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

AbbVie (logo)

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Tepkinly 4 mg/0,8 ml koncentrátum oldatos injekcióhoz epkoritamab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
  - Kezelőorvosa egy Betegkártyát fog átadni Önnek. Figyelmesen olvassa el és tartsa be a rajta található utasításokat. Mindig tartsa magánál a Betegkártyát.
  - Minden esetben mutassa meg a Betegkártyát a kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, amikor találkozik velük, vagy amikor kórházba megy.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Tepkinly és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tepkinly alkalmazása előtt
3. Hogyan adják be a Tepkinlyt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tepkinlyt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Tepkinly és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

##### **Milyen típusú gyógyszer a Tepkinly?**

A Tepkinly az epkoritamab nevű hatóanyagot tartalmazó daganat elleni gyógyszer. A Tepkinlyt önmagában (monoterápiában) olyan felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák, akiknek a diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL) típusú vérrákja kiújult vagy nem reagált a korábbi kezelésre, legalább két korábbi terápiát követően.

##### **Hogyan fejti ki a hatását a Tepkinly?**

Az epkoritamabot kifejezetten arra fejlesztették ki, hogy segítse az immunrendszert a rákos (limfóma-) sejtek megtámadásában. Az epkoritamab úgy hat, hogy hozzákapcsolódik a szervezetében lévő immunsejtekhez és rákos sejtekhez, összekapcsolja őket, hogy az immunrendszere el tudja pusztítani a rákos sejteket.

#### **2. Tudnivalók a Tepkinly alkalmazása előtt**

##### **Ne alkalmazza a Tepkinlyt**

Ha allergiás az epkoritamabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha nem biztos benne, a Tepkinly alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tepkinly alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- jelenleg idegrendszeri problémái vannak, vagy korábban ilyen problémái voltak – például görcsrohamok;
- fertőzése van;
- oltást fog kapni, vagy tudja, hogy a közeljövőben oltásra lehet szüksége.

Ha a fentiek közül bármelyik igaz Önre (vagy ha nem biztos benne), a Tepkinly alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a Tepkinly-kezelés során vagy azt követően az alább felsorolt mellékhatások bármelyikének tünetei jelentkeznek Önnél. Előfordulhat, hogy további orvosi kezelésre lesz szüksége.

- **Citokinvihar-szindróma** – a T-sejteket stimuláló gyógyszerekkel összefüggő életveszélyes állapot, amely lázat, hányást, nehézlégzést/légszomjat, hidegrázást, szapora szívverést, fejfájást és szédülést vagy kábultságérzést okoz.  
– Mielőtt az egyes bőr alá adott injekcióját beadják Önnek, olyan gyógyszereket is kaphat, amelyek segítenek csökkenteni a citokinvihar-szindróma lehetséges hatásait.
- **ICANS (immuneffektorsejtes neurotoxiciási szindróma)** – a tünetek közé tartozhatnak nyelvhasználati problémák (ideértve a beszédet, a beszéd megértését, az írást és az olvasást), az álmoság, a zavartság/tájékozódási zavar, az izomgyengeség, a görcsrohamok, az agy egy részének duzzanata és a memóriavesztés.
- **Tumorlízis-szindróma** – néhány betegnél bizonyos sók szokatlan szintje alakulhat ki a vérben – ezt a ráksejtek gyors lebomlása okozza a kezelés során. Ezt tumorlízis-szindrómának (TLS-nek) nevezzük.
  - Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember vérvizsgálatokat fog végezni e kór állapot ellenőrzése érdekében. A bőr alá beadott minden egyes injekció előtt jól hidratált állapotban kell lennie, és más gyógyszereket is kaphat, amelyek segítenek csökkenteni a magas húgysavszintet, és segítenek csökkenteni a tumorlízis-szindróma lehetséges hatásait.
- **Tumor fellángolása** – a daganat elpusztítása során olyan reakciót adhat, amiről úgy tűnik, hogy rosszabbodott az állapota, ezt nevezik a tumor fellángolásának.
- **Fertőzések** – fertőzés tünetei, például 38 °C-os vagy magasabb láz, hidegrázás, köhögés vagy fájdalmas vizelet jelentkezhettek, amelyek attól függően változhatnak, hogy a fertőzés hol található a szervezetben.

### Gyermekek és serdülők

A Tepkinly nem ajánlott 18 év alatti gyermekek és serdülők számára, mivel az ebben a korcsoportban történő alkalmazásról nem állnak rendelkezésre adatok.

### Egyéb gyógyszerek és a Tepkinly

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett vagy alkalmazott, valamint szedni vagy alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a vény nélkül kapható gyógyszerekre és a gyógynövényalapú készítményekre is vonatkozik.

### Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ne alkalmazza a Tepkinlyt

terhesség alatt, mert hatással lehet a születendő gyermekekre. Kezelőorvosa megkérheti Önt arra, hogy végezzen terhességi tesztet a kezelés megkezdése előtt.

### **Fogamzásgátlás**

Ha Ön fogamzóképes korban lévő nő, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Tepkinly-kezelés alatt, illetve a Tepkinly utolsó dózisától számított legalább 4 hónapig. Ha ez idő alatt esik teherbe, azonnal beszéljen a kezelőorvosával.

Beszéljen a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a megfelelő fogamzásgátló módszerekről.

### **Szoptatás**

A Tepkinly-kezelés során, illetve az utolsó adagot követő legalább 4 hónapig nem szabad szoptatnia. Nem ismert, hogy a Tepkinly átjut-e az anyatejbe, és így hatással lehet-e a csecsemőre.

### **Termékenység**

A Tepkinly termékenységre és nemzőképességre gyakorolt hatása nem ismert.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az ICANS (immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma) lehetséges tünetei miatt óvatosságnak kell lennie vezetés, kerékpározás, illetve nehézgépek vagy potenciálisan veszélyes gépek használata közben. Ha jelenleg ilyen tünetei vannak, kerülje ezeket a tevékenységeket, és forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez. A mellékhatásokkal kapcsolatos további információkért lásd a 4. pontot.

### **A Tepkinly nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **A Tepkinly szorbitot tartalmaz**

Ez a gyógyszer 21,9 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként, ami 27,33 mg/ml koncentrációnak felel meg.

## **3. Hogyan adják be a Tepkinlyt?**

A kezeléséről a daganatterápiában jártas orvos fog gondoskodni. Kövesse a kezelőorvos által ismertetett kezelési ütemtervet.

A Tepkinlyt egy orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja injekció formájában a bőre alá beadni.

A Tepkinlyt 28 napos ciklusokban fogja megkapni a kezelőorvosa által ismertetett ütemtervnek megfelelően.

A következő ütemterv szerint fogja a Tepkinlyt megkapni

<b>Ciklus</b>	<b>A dózisok gyakorisága</b>
1–3. ciklus	Hetente
4–9. ciklus	Kéthetente
10. és az azt követő ciklusok	Négyhetente



A Tepkinly beadása előtt más gyógyszereket is kaphat. Ezek segítenek megelőzni a nemkívánatos reakciókat, például a citokinvihar-szindrómát és a lázat az 1. ciklusban (és esetlegesen a következő ciklusokban).

Ezek a gyógyszerek többek között a következők lehetnek:

- Kortikoszteroid – például prednizolon vagy azzal egyenértékű gyógyszer
- Antihisztamin – például difenhidramin
- Paracetamol

Az első teljes dózisu (48 mg) Tepkinlyt az 1. ciklus 15. napján fogja megkapni. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogyan hat a kezelése, ezért az első teljes dózis (48 mg) beadását követően arra fogja kérni, hogy 24 órán át maradjon a kórházban, amikor a legnagyobb a valószínűsége az olyan reakciók, mint például a CRS, az ICANS és a láz fellépésének.

Addig fogja kapni a Tepkinlyt, amíg orvosa úgy gondolja, hogy a kezelése előnyös az Ön számára.

Bizonyos mellékhatások megjelenése esetén kezelőorvosa késleltetheti vagy teljesen leállíthatja a Tepkinly-kezelést.

### **Ha elfelejtette alkalmazni a Tepkinlyt**

Ha elfelejt vagy kihagy egy orvosi vizitet, azonnal kérjen új időpontot. A kezelés maximális hatásossága érdekében nagyon fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen dózist sem.

### **Ha idő előtt abbahagyja a Tepkinly alkalmazását**

A kezelőorvosával folytatott egyeztetés nélkül ne hagyja abba a Tepkinly-kezelést. A kezelés abbahagyása ugyanis ronthat az állapotán.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

### **Súlyos mellékhatások**

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél. Előfordulhat, hogy csak egy, de az is lehetséges, hogy egyszerre több tünet jelentkezik.

### **Citokinvihar-szindróma (CRS) (Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1-et érinthet)**

A tünetek a következők lehetnek:

- láz
- hányás
- szédülés vagy kábultságérzés
- hidegrázás
- szapora szívverés
- légzési nehézség / légszomj
- fejfájás

### **Immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma (ICANS) (Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

- idegrendszerre gyakorolt hatások, amelyek tünetei napokkal vagy hetekkel az injekció beadása után jelentkezhetnek, kezdetben pedig nagyon enyhék is lehetnek. E tünetek némelyike egy súlyos immunreakció jele lehet, amelyet „immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindrómának” (ICANS) neveznek. Tünetei a következők lehetnek:

- nehézség a beszédben vagy írásban
- álmoság
- zavartság / tájékozódási zavar
- izomgyengeség
- görcsrohamok
- memóriavesztés

**Tumorlízis-szindróma (TLS) (Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

Tünetei a következők lehetnek:

- láz
- hidegrázás
- hányás
- zavartság
- légszomj
- görcsrohamok
- rendszertelen szívverés
- sötét vagy zavaros vizelet
- szokatlan fáradtság
- izom- vagy ízületi fájdalom

**Egyéb mellékhatások**

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, ha a következő mellékhatások bármelyikét vagy azok súlyosbodását észleli:

**Nagyon gyakori:** 10 betegből több mint 1-et érinthet

- vírusfertőzés
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzése)
- csökkent étvágy
- szabálytalan szívverés
- csont-, ízületi, ínszalag- és izomfájdalom,
- hastájéki fájdalom
- fejfájás
- hányinger
- hasmenés
- hányás
- fáradtság
- az injekció beadásának helyén fellépő reakciók
- láz
- duzzanat

Vérvizsgálattal kimutatható eltérések

- a fertőzések ellen küzdő fehérvérsejtek egy típusának alacsony szintje (neutropénia)
- alacsony vörösvértestszám, ami fáradtságot, sápadt bőrt és légszomjat okozhat (anémia)
- alacsony vérlemezkeszám, ami vérzéshez vagy véraláfutáshoz vezethet (trombocitopénia)

**Gyakori:** 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- fertőzés okozta láz alacsony fehérvérsejtszám mellett (lázos neutropénia)
- felső légúti fertőzés (a légutak fertőzése)
- érzékeny, duzzadt nyirokcsomók, mellkasi fájdalom, köhögés vagy nehézlégzés, fájdalom a daganat helyén (a tumor fellángolása)
- gombás fertőzések
- bőr fertőzések
- a szervezet életveszélyes reakciója egy fertőzésre (szepszis)

- a limfocitáknak nevezett fehérvérsejtek számának csökkenése, ami befolyásolhatja a szervezet fertőzésekkel szembeni védekezésének képességét (limfopénia)
- a daganatsejtek gyors pusztulása, ami kémiai változásokat eredményez a vérben és károsítja a szerveket, ide értve a veséket, a szívet és a májat (tumorlízis szindróma)
- többletfolyadék a tüdő körül, ami nehezíti a légzést (mellkasi folyadékgyülem)
- kiütés
- viszketés (pruritusz)

Vérvizsgálattal kimutatható:

- a foszfátok (kálium-, magnézium- vagy nátrium-foszfát) alacsony szintje a vérben
- a kreatininszint (izomszövet bomlásterméke) megnövekedett szintje a vérben
- a májfehérjék megnövekedett szintje a vérben, ami a máj betegségére utalhat.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Tepkinlyt tárolni?**

A Tepkinlyt a kezelőorvos, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész tárolja a kórházban vagy a klinikán. A Tepkinly helyes tárolása:

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- Az injekciós üveg címkéjén és a kartondobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.
- Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
- A Tepkinly 4 mg/0,8 ml egy koncentrált oldat, amelyet a felhasználás előtt hígítani kell.
- Ha nem használják fel azonnal, az elkészített oldat az elkészítéstől számítva legfeljebb 24 órán át tárolható 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten.
- A fent említett 24 órás időszakon belül (a dózis elkészítésének a kezdetétől a beadásig) az elkészített oldat legfeljebb 12 órán át tárolható szobahőmérsékleten (20–25 °C).
- Használat előtt várja meg, amíg a hígított oldat eléri a szobahőmérsékletet.

Kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy gyógyszerésze a helyi előírásoknak megfelelően fogja kidobni a fel nem használt gyógyszereket. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Tepkinly?**

- A készítmény hatóanyaga az epkoritamab. 4 mg epkoritamabot tartalmaz 0,8 ml-es injekciós üvenként, 5 mg/ml koncentrációban.
- Az egyéb segédanyagok a nátrium-acetát-trihidrát, az ecetsav, a szorbit (E420), a poliszorbát 80, az injekcióhoz való víz (lásd 2. pont: „A Tepkinly nátriumot tartalmaz” és „A Tepkinly szorbitot tartalmaz”).

## **Milyen a Tepkinly külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Tepkinly koncentrátum oldatos injekcióhoz. A készítmény injekciós üvegben lévő színtelen vagy enyhén sárgás oldat.

Minden doboz 1 injekciós üveget tartalmaz.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Németország

### **Gyártó**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **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 22983201

#### **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

#### **Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

#### **España**

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

#### **Polska**

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

**France**

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG

Tel: +44 (0)1628 561090

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésekre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

A gyógyszerről részletes és frissített információ elérhető az alább vagy a külső faltkartonon megtalálható QR-kód okostelefonnal történő beszkenelésével. Ugyanez az információ elérhető a következő webcímen: [www.tepkinly.eu](http://www.tepkinly.eu)

**QR-kód**

A kiadvány meghallgatásához vagy a <Braille-írással írt>, <nagy méretű> vagy <audio> verzió beszerzéséhez vegye fel a kapcsolatot a helyi képviselővel vagy a forgalomba hozatal jogosultjával.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az epkoritamabot el kell készíteni és *subcutan* injekció formájában kell beadni. Minden epkoritamab injekciós üveg kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

Minden injekciós üveg töltetmennyiségét tartalmaz, ami lehetővé teszi a címkén szereplő mennyiség felszívását.

Az epkoritamab aseptikus technikával történő hígítását és beadását egészségügyi szakembernek kell végeznie.

A hígított oldatot nem szükséges szűrni.

Az epkoritamabot az alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, nincs-e bennük részecske vagy elszíneződés. A koncentrátumnak színtelen vagy enyhén sárgás oldatnak kell lennie. Ne használja, ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy idegen részecskék vannak benne.

#### A 0,16 mg-os kezdő dózis elkészítési utasításai – 2 hígítás szükséges

Minden egyes átviteli lépéshez megfelelő méretű fecskendőt, injekciós üveget és tűt használjon.

1) Készítse elő a Tepkinly injekciós üvegét

- a) Vegyen ki a hűtőszekrényből 4 mg/0,8 ml Tepkinlyt tartalmazó, **világoskék kupakkal** ellátott injekciós üveget.
- b) Legfeljebb 1 óráig hagyja, hogy az injekciós üveg elérje a szobahőmérsékletet.
- c) Óvatosan forgassa meg a Tepkinly injekciós üvegét.

**NE** tegye keverőgépbe, és ne rázza erőteljesen az injekciós üveget.

2) Végezze el az első hígítást

- a) Címkézzen fel egy megfelelő méretű, üres injekciós üveget az „**A oldat**” szöveggel.
- b) Vigyen át **0,8 ml Tepkinlyt** az „**A oldat**” injekciós üvegbe.
- c) Vigyen át **4,2 ml 9 mg/ml (0,9%-os) steril nátrium-klorid oldatot** az „**A oldat**” injekciós üvegbe. Az első hígított oldat 0,8 mg/ml epkoritamabot tartalmaz
- d) Óvatosan forgassa az „**A oldat**” injekciós üveget 30–45 másodpercig.

3) Végezze el a második hígítást

- a) Címkézzen fel egy megfelelő méretű, üres injekciós üveget a „**B oldat**” szöveggel.
- b) Vigyen át **2 ml oldatot** az „**A oldat**” injekciós üvegből a „**B oldat**” injekciós üvegbe. Az „**A oldat**” címkével ellátott injekciós üvegre ezt követően nem lesz szükség, és el kell dobni.
- c) Vigyen át **8 ml 9 mg/ml (0,9%-os) steril nátrium-klorid oldatot** a „**B oldat**” injekciós üvegbe, hogy ezzel 0,16 mg/ml-es végleges koncentrációt érjen el.
- d) Óvatosan forgassa a „**B oldat**” injekciós üveget 30–45 másodpercig.

4) Szívja fel a dózist

Szívjon fel **1 ml hígított epkoritamabot** a „**B oldat**” injekciós üvegből egy fecskendőbe. A „**B oldat**” injekciós üvegre ezt követően nem lesz szükség, és el kell dobni.

5) Címkézze fel a fecskendőt

Címkézze fel a fecskendőt, és tüntesse fel rajta a készítmény nevét, a dózist (0,16 mg), a dátumot és az időt.

6) Az injekciós üveget és a fel nem használt Tepkinlyt a helyi előírásoknak megfelelően semmisítse meg.

#### A 0,8 mg-os köztes dózis elkészítési utasításai – 1 hígítás szükséges

Minden egyes átviteli lépéshez megfelelő méretű fecskendőt, injekciós üveget és tűt használjon.

1) Készítse elő a Tepkinly injekciós üvegét

- a) Vegyen ki a hűtőszekrényből 4 mg/0,8 ml Tepkinlyt tartalmazó, **világoskék kupakkal** ellátott injekciós üveget.

b) Legfeljebb 1 óráig hagyja, hogy az injekciós üveg elérje a szobahőmérsékletet.

b) Óvatosan forgassa meg a Tepkinly injekciós üvegét.

**NE** ne tegye keverőgépre, és ne rázza erőteljesen az injekciós üveget.

2) Végezze el a hígítást

a) Címkézzen fel egy megfelelő méretű, üres injekciós üveget az „**A oldat**” szöveggel.

b) Vigyen át **0,8 ml Tepkinlyt** az „**A oldat**” injekciós üvegbe.

c) Vigyen át **4,2 ml 9 mg/ml (0,9%-os) steril nátrium-klorid oldatot** az „**A oldat**” injekciós üvegbe, hogy ezzel 0,8 mg/ml-es végleges koncentrációt érjen el.

d) Óvatosan forgassa az „**A oldat**” injekciós üveget 30–45 másodpercig.

3) Szívja fel a dózist

Szívjon fel **1 ml hígított epkoritamabot** az „**A oldat**” injekciós üvegből egy fecskendőbe. Az „**A oldat**” injekciós üvegre ezt követően nem lesz szükség, és el kell dobni.

4) Címkézze fel a fecskendőt

Címkézze fel a fecskendőt, és tüntesse fel rajta a készítmény nevét, a dózist (0,8 mg), a dátumot és az időt.

5) Az injekciós üveget és a fel nem használt Tepkinlyt a helyi előírásoknak megfelelően semmisítse meg.

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Tepkinly 48 mg oldatos injekció epkoritamab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
  - Kezelőorvosa egy Betegkártyát fog átadni Önnek. Figyelmesen olvassa el és tartsa be a rajta található utasításokat. Mindig tartsa magánál a Betegkártyát.
  - Minden esetben mutassa meg a Betegkártyát a kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, amikor találkozik velük, vagy amikor kórházba megy.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Tepkinly és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tepkinly alkalmazása előtt
3. Hogyan adják be a Tepkinlyt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tepkinlyt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Tepkinly és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

##### **Milyen típusú gyógyszer a Tepkinly?**

A Tepkinly az epkoritamab nevű hatóanyagot tartalmazó rákgyógyszer. A Tepkinlyt önmagában (monoterápiában) olyan felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák, akiknek a diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL) típusú vérrákja kiújult vagy nem reagált a korábbi kezelésre, legalább két korábbi terápiát követően.

##### **Hogyan fejti ki a hatását a Tepkinly?**

Az epkoritamabot kifejezetten arra fejlesztették ki, hogy segítse az immunrendszert a rákos (limfóma-) sejtek megtámadásában. Az epkoritamab úgy hat, hogy hozzákapcsolódik a szervezetében lévő immunsejtekhez és rákos sejtekhez, összekapcsolja őket, hogy az immunrendszere el tudja pusztítani a rákos sejteket.

#### **2. Tudnivalók a Tepkinly alkalmazása előtt**

##### **Ne alkalmazza a Tepkinlyt**

Ha allergiás az epkoritamabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.



Ha nem biztos benne, a Tepkinly alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tepkinly alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- jelenleg idegrendszeri problémái vannak, vagy korábban ilyen problémái voltak – például görcsrohamok;
- fertőzése van;
- oltást fog kapni, vagy tudja, hogy a közeljövőben oltásra lehet szüksége.

Ha a fentiek közül bármelyik igaz Önre (vagy ha nem biztos benne), a Tepkinly alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a Tepkinly-kezelés során vagy azt követően az alább felsorolt mellékhatások bármelyikének tünetei jelentkeznek Önnél. Előfordulhat, hogy további orvosi kezelésre lesz szüksége.

- **Citokinvihar-szindróma** – a T-sejteket stimuláló gyógyszerekkel összefüggő életveszélyes állapot, amely lázat, hányást, nehézlégzést/légszomjat, hidegrázást, szapora szívverést, fejfájást és szédülést vagy kábultságérzést okoz – Mielőtt az egyes bőr alá adott injekcióját beadják Önnek, olyan gyógyszereket is kaphat, amelyek segítenek csökkenteni a citokinvihar-szindróma lehetséges hatásait.
- **ICANS (immuneffektorsejtes neurotoxiciási szindróma)** – a tünetek közé tartozhatnak nyelvhasználati problémák (ideértve a beszédet, a beszéd megértését, az írást és az olvasást), az álmoság, a zavartság/tájékozódási zavar, az izomgyengeség, a görcsrohamok, az agy egy részének duzzanata és a memóriavesztés.
- **Tumorlízis-szindróma** – néhány betegnél bizonyos sók szokatlan szintje alakulhat ki a vérben – ezt a ráksejtek gyors lebomlása okozza a kezelés során. Ezt tumorlízis-szindrómának (TLS-nek) nevezzük.
  - Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember vérvizsgálatokat fog végezni e kórállapot ellenőrzése érdekében. A bőr alá beadott minden egyes injekció előtt jól hidratált állapotban kell lennie, és más gyógyszereket is kaphat, amelyek segítenek csökkenteni a magas húgysavszintet, és segítenek csökkenteni a tumorlízis-szindróma lehetséges hatásait.
- **Tumor fellángolása** – a daganat elpusztítása során olyan reakciót adhat, amtől úgy tűnik, hogy rosszabbodott az állapota, ezt nevezik a tumor fellángolásának.
- **Fertőzések** – fertőzés tünetei, például 38 °C-os vagy magasabb láz, hidegrázás, köhögés vagy fájdalmas vizelet jelentkezhettek, amelyek attól függően változhatnak, hogy a fertőzés hol található a szervezetben.

### Gyermekek és serdülők

A Tepkinly nem ajánlott 18 év alatti gyermekek és serdülők számára, mivel az ebben a korcsoportban történő alkalmazásról nem állnak rendelkezésre adatok.

### Egyéb gyógyszerek és a Tepkinly

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett vagy alkalmazott, valamint szedni vagy alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a vény nélkül kapható gyógyszerekre és a gyógynövényalapú készítményekre is vonatkozik.

### Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ne alkalmazza a Tepkinlyt

terhesség alatt, mert hatással lehet a születendő gyermekekre. Kezelőorvosa megkérheti Önt arra, hogy végezzen terhességi tesztet a kezelés megkezdése előtt.

### **Fogamzásgátlás**

Ha Ön fogamzóképes korban lévő nő, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Tepkinly-kezelés alatt, illetve a Tepkinly utolsó dózisától számított legalább 4 hónapig. Ha ez idő alatt esik teherbe, azonnal beszéljen a kezelőorvosával.

Beszéljen a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a megfelelő fogamzásgátló módszerekről.

### **Szoptatás**

A Tepkinly-kezelés során, illetve az utolsó adagot követő legalább 4 hónapig nem szabad szoptatnia. Nem ismert, hogy a Tepkinly átjut-e az anyatejbe, és így hatással lehet-e a csecsemőre.

### **Termékenység**

A Tepkinly termékenységre és nemzőképességre gyakorolt hatása nem ismert.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az ICANS (immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma) lehetséges tünetei miatt óvatosságnak kell lennie vezetés, kerékpározás, illetve nehézgépek vagy potenciálisan veszélyes gépek használata közben. Ha jelenleg ilyen tünetei vannak, kerülje ezeket a tevékenységeket, és forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez. A mellékhatásokkal kapcsolatos további információkért lásd a 4. pontot.

### **A Tepkinly nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **A Tepkinly szorbitot tartalmaz**

Ez a gyógyszer 21,9 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként, ami 27,33 mg/ml koncentrációnak felel meg.

## **3. Hogyan adják be a Tepkinlyt?**

A kezeléséről a daganatterápiában jártas orvos fog gondoskodni. Kövesse a kezelőorvos által ismertetett kezelési ütemtervet.

A Tepkinlyt egy orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja injekció formájában a bőre alá beadni.

A Tepkinlyt 28 napos ciklusokban fogja megkapni a kezelőorvosa által ismertetett ütemtervnek megfelelően.

A következő ütemterv szerint fogja a Tepkinlyt megkapni

<b>Ciklus</b>	<b>A dózisok gyakorisága</b>
1–3. ciklus	Hetente
4–9. ciklus	Kéthetente
10. és az azt követő ciklusok	Négyhetente

A Tepkinly beadása előtt más gyógyszereket is kaphat. Ezek segítenek megelőzni a nemkívánatos reakciókat, például a citokinvihar-szindrómát és a lázat az 1. ciklusban (és esetlegesen a következő ciklusokban).

Ezek az egyéb gyógyszerek többek között a következők lehetnek:

- Kortikoszteroid – például prednizolon vagy azzal egyenértékű gyógyszer
- Antihisztamin – például difenhidramin
- Paracetamol

Az első teljes dózisu (48 mg) Tepkinlyt az 1. ciklus 15. napján fogja megkapni. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogyan hat a kezelése, ezért az első teljes dózis (48 mg) beadását követően arra fogja kérni, hogy 24 órán át maradjon a kórházban, amikor a legnagyobb a valószínűsége az olyan reakciók, mint például a CRS, az ICANS és a láz fellépésének.

Addig fogja kapni a Tepkinlyt, amíg orvosa úgy gondolja, hogy a kezelése előnyös az Ön számára.

Bizonyos mellékhatások megjelenése esetén kezelőorvosa késleltetheti vagy teljesen leállíthatja a Tepkinly-kezelést.

### **Ha elfelejtette alkalmazni a Tepkinlyt**

Ha elfelejt vagy kihagy egy orvosi vizitet, azonnal kérjen új időpontot. A kezelés maximális hatásossága érdekében nagyon fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen dózist sem.

### **Ha idő előtt abbahagyja a Tepkinly alkalmazását**

A kezelőorvosával folytatott egyeztetés nélkül ne hagyja abba a Tepkinly-kezelést. A kezelés abbahagyása ugyanis ronthat az állapotán.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

### **Súlyos mellékhatások**

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél. Előfordulhat, hogy csak egy, de az is lehetséges, hogy egyszerre több tünet jelentkezik.

### **Citokinvihar-szindróma (CRS) (Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1-et érinthet)**

A tünetek a következők lehetnek:

- láz
- hányás
- szédülés vagy kábultságérzés
- hidegrázás
- szapora szívverés
- légzési nehézség / légszomj
- fejfájás

### **Immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma (ICANS) (Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

- idegrendszerre gyakorolt hatások, amelyek tünetei napokkal vagy hetekkel az injekció beadása után jelentkezhetnek, kezdetben pedig nagyon enyhék is lehetnek. E tünetek némelyike egy súlyos immunreakció jele lehet, amelyet „immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindrómának” (ICANS) neveznek. Tünetei a következők lehetnek:

- nehézség a beszédben vagy írásban
- álmoság
- zavartság / tájékozódási zavar
- izomgyengeség
- görcsrohamok
- memóriavesztés

### **Tumorlízis-szindróma (TLS) (Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

Tünetei a következők lehetnek:

- láz
- hidegrázás
- hányás
- zavartság
- légszomj
- görcsrohamok
- rendszertelen szívverés
- sötét vagy zavaros vizelet
- szokatlan fáradtság
- izom- vagy ízületi fájdalom

### **Egyéb mellékhatások**

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, ha a következő mellékhatások bármelyikét vagy azok súlyosbodását észleli:

**Nagyon gyakori:** 10 betegből több mint 1-et érinthet

- vírusfertőzés
- tüdőgyulladás (a tüdő fertőzése)
- csökkent étvágy
- szabálytalan szívverés
- csont-, ízületi, inszalag- és izomfájdalom,
- hastájéki fájdalom
- fejfájás
- hányinger
- hasmenés
- hányás
- fáradtság
- az injekció beadásának helyén fellépő reakciók
- láz
- duzzanat

Vérvizsgálattal kimutatható eltérések

- a fertőzések ellen küzdő fehérvérsejtek egy típusának alacsony szintje (neutropénia)
- alacsony vörösvértestszám, ami fáradtságot, sápadt bőrt és légszomjat okozhat (anémia)
- alacsony vérlemezkeszám, ami vérzéshez vagy véraláfutáshoz vezethet (trombocitopénia)

**Gyakori:** 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- fertőzés okozta láz alacsony fehérvérsejtszám mellett (lázás neutropénia)
- felső légúti fertőzés (a légutak fertőzése)
- érzékeny, duzzadt nyirokcsomók, mellkasi fájdalom, köhögés vagy nehézlégzés, fájdalom a daganat helyén (a tumor fellángolása)
- gombás fertőzések
- bőr fertőzések
- a szervezet életveszélyes reakciója egy fertőzésre (szepszis)

- a limfocitáknak nevezett fehérvérsejtek számának csökkenése, ami befolyásolhatja a szervezet fertőzésekkel szembeni védekezésének képességét (limfopénia)
- a daganatsejtek gyors pusztulása, ami kémiai változásokat eredményez a vérben és károsítja a szerveket, ide értve a veséket, a szívet és a májat (tumorlízis szindróma)
- többlet folyadék a tüdő körül, ami nehezíti a légzést (mellkasi folyadékgyülem)
- kiütés
- viszketés (pruritusz)

Vérvizsgálattal kimutatható:

- a foszfátok (kálium-, magnézium- vagy nátrium-foszfát) alacsony szintje a vérben
- a kreatininszint (izomszövet bomlásterméke) megnövekedett szintje a vérben
- a májfehérjék megnövekedett szintje a vérben, ami a máj betegségére utalhat.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Tepkinlyt tárolni?**

A Tepkinlyt a kezelőorvos, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész tárolja a kórházban vagy a klinikán. A Tepkinly helyes tárolása:

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- Az injekciós üveg címkéjén és a kartondobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó és szállítandó.
- Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
- Ha nem használják fel azonnal, az elkészített oldat az elkészítéstől számítva legfeljebb 24 órán át tárolható 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten.
- Ezen a 24 órán belül az elkészített oldat a dózis elkészítésének a kezdetétől a beadásig szobahőmérsékleten (20–25 °C) legfeljebb 12 órán át tárolható.
- Használat előtt várja meg, amíg az oldat eléri a szobahőmérsékletet.

Kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy gyógyszerésze a helyi előírásoknak megfelelően fogja kidobni a fel nem használt gyógyszereket. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Tepkinly?**

- A készítmény hatóanyaga az epkoritamab. 48 mg epkoritamabot tartalmaz 0,8 ml-es injekciós üvenként, 60 mg/ml koncentrációban.
- Az egyéb segédanyagok a nátrium-acetát-trihidrát, az ecetsav, a szorbit (E420), a poliszorbát 80, az injekcióhoz való víz (lásd 2. pont: „A Tepkinly nátriumot tartalmaz” és „A Tepkinly szorbitot tartalmaz”).

### **Milyen a Tepkinly külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Tepkinly koncentrátum oldatos injekcióhoz. A készítmény injekciós üvegben lévő színtelen vagy enyhén sárgás oldat.

Minden doboz 1 injekciós üveget tartalmaz.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Németország

### **Gyártó**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

### **България**

АБВи ЕООД  
Тел: +359 2 90 30 430

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel: +36 1 455 8600

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

### **Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

A gyógyszerről részletes és frissített információ elérhető az alább vagy a külső faltkartonon megtalálható QR-kód okostelefonnal történő beszkenelésével. Ugyanez az információ elérhető a következő webcímen: [www.tepkinly.eu](http://www.tepkinly.eu)

**QR-kód**

A kiadvány meghallgatásához vagy a <Braille-írással írt>, <nagy méretű> vagy <audio> verzió beszerzéséhez vegye fel a kapcsolatot a helyi képvisellel vagy a forgalomba hozatal jogosultjával.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

---

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az epkoritamabot el kell készíteni és *subcutan* injekció formájában kell beadni. Minden epkoritamab injekciós üveg kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

Minden injekciós üveg töltetmennyiségét tartalmaz, ami lehetővé teszi a címkén szereplő mennyiség felszívását.

Az epkoritamab aszeptikus technikával történő elkészítését és beadását egészségügyi szakembernek kell végeznie. **Nincs szükség hígításra.**

**A Tepkinly 48 mg oldatos injekció használatra kész oldat formában kerül forgalomba, amely nem igényel hígítást alkalmazás előtt.** Az oldatot nem szükséges szűrni.

Az epkoritamabot az alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, nincs-e bennük részecske vagy elszíneződés. A koncentrátumnak színtelen vagy enyhén sárgás oldatnak kell lennie. Ne használja, ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy idegen részecskék vannak benne.

1)	Készítse elő a Tepkinly injekciós üvegét a) Vegyen ki a hűtőszekrényből egy 48 mg Tepkinlyt tartalmazó, <b>narancssárga</b> kupakkal ellátott injekciós üveget. b) Legfeljebb 1 óráig hagyja, hogy az injekciós üveg elérje a szobahőmérsékletet. c) Óvatosan forgassa meg a Tepkinly injekciós üvegét. <b>NE ne tegye keverőgéphez, és ne rázza erőteljesen az injekciós üveget.</b>
2)	Szívja fel a dózist Szívjon fel 0,8 ml Tepkinlyt egy fecskendőbe.
3)	Címkézzé fel a fecskendőt Címkézzé fel a fecskendőt, és tüntesse fel rajta a készítmény nevét, a dózist (48 mg), a dátumot és az időt.
4)	Az injekciós üveget és a fel nem használt Tepkinlyt a helyi előírásoknak megfelelően semmisítse meg

#### Az elkészített Tepkinly tárolása

- A Tepkinly oldatot használja fel azonnal, vagy az elkészítéstől számított legfeljebb 24 órán át 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolja hűtőszekrényben, fénytől védett helyen.
- Ez alatt a 24 óra alatt a Tepkinly oldat a dózis elkészítésétől kezdve a beadásig legfeljebb 12 órán át szobahőmérsékleten is tárolható.
- Minimalizálja a napfénynek való kitettséget.
- A beadás előtt várja meg, hogy a Tepkinly oldat elérje a szobahőmérsékletet.
- A fel nem használt, de a megengedett tárolási időt túllépő Tepkinly oldatot semmisítse meg.

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.