

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tepkinly 4 mg/0,8 ml koncentratas injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 0,8 ml flakone yra 4 mg epcoritamabo (*epcoritamabum*), kurio koncentracija yra 5 mg/ml.

Kiekviename flakone yra vaistinio preparato perteklius, kuris leidžia pritraukti paskirtą kiekį.

Epcoritamabas yra humanizuotas imunoglobulinas G1 (IgG1)- bispecifinis antikūnas prieš CD3 ir CD20 antigenus, pagamintas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename Tepkinly flakone yra 21,9 mg sorbitolio. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas injekciniam tirpalui (sterilus koncentratas)

Bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas, kurio pH yra 5,5 ir osmolališkumas – maždaug 211 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Tepkinly monoterapija skirta recidyvuojančia ar refrakteria difuzine didelių B ląstelių limfoma (DBLL) sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytos dvi ar daugiau sisteminio gydymo eilės, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Tepkinly turi būti skiriamas tik prižiūrint kvalifikuotam sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam gydymo priešnavikiniais vaistiniais preparatais patirties. Prieš skiriant 1-ąjį epcoritamabo gydymo ciklą reikia turėti mažiausiai 1 dozę tocilizumabo tam atvejui, jei pasireikštų CIS. Per 8 valandas po ankstesnės tocilizumabo dozės skyrimo turi būti sudaryta galimybė gauti papildomą tocilizumabo dozę.

Dozavimas

Rekomenduojama premedikacija ir dozavimo grafikas

Tepkinly reikia leisti 28 dienų ciklais pagal toliau pateikiamą dozavimo grafiką, aprašytą 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozavimo grafikas

Dozavimo grafikas	Gydymo ciklas	Diena	Epkoritamabo dozė (mg) ^a
Kartą per savaitę	1 ciklas	1	0,16 mg (1-oji dozė)
		8	0,8 mg (2-oji dozė)
		15	48 mg (pirmoji pilna dozė)
		22	48 mg
Kartą per savaitę	2–3 ciklai	1, 8, 15, 22	48 mg
Kas dvi savaites	4–9 ciklai	1, 15	48 mg
Kas keturias savaites	10 ir tolesni ciklai	1	48 mg

^a0,16 mg yra pradinė dozė, 0,8 mg yra tarpinė dozė, o 48 mg yra pilna dozė.

Gydymas Tepkinly turi būti skiriamas tol, kol liga pradeda progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Išsami informacija apie rekomenduojamą premedikaciją citokinų išsiskyrimo sindromui (CIS) išvengti pateikta 2 lentelėje.

2 lentelė. Premedikacija prieš skiriant epkoritamabą

Ciklas	Pacientai, kuriems reikalinga premedikacija	Premedikacija	Skyrimas
1 ciklas	Visi pacientai	Prednizolonas (100 mg per burną ar į veną) arba deksametazonas (15 mg per burną ar į veną) arba atitikmuo	<ul style="list-style-type: none"> 30–120 min. prieš kiekvieną epkoritamabo leidimą kartą per savaitę Ir tris dienas iš eilės po kiekvieno epkoritamabo leidimo kartą per savaitę 1 ciklo metu
		<ul style="list-style-type: none"> Difenhidraminas (50 mg per burną ar į veną) arba atitikmuo Paracetamolis (650–1 000 mg per burną) 	<ul style="list-style-type: none"> 30–120 min. prieš kiekvieną epkoritamabo leidimą kartą per savaitę
2 ir tolesni ciklai	Pacientai, kuriems vartojant ankstesnę dozę pasireiškė 2 arba 3 laipsnio ^a CIS	Prednizolonas (100 mg per burną ar į veną) arba deksametazonas (15 mg per burną ar į veną) arba atitikmuo	<ul style="list-style-type: none"> 30–120 min. prieš sekantį epkoritamabo leidimą po to, kai pasireiškė 2 arba 3 laipsnio^a CIS Ir tris dienas iš eilės po sekančio epkoritamabo leidimo, kol vartojant epkoritamabą nebepasireiškė 2 ar didesnio laipsnio CIS

^aPacientams, kuriems pasireiškia 4 laipsnio CIS, gydymas epkoritamabu bus visam laikui nutraukiamas.

Labai rekomenduojama skirti profilaktinį gydymą nuo *Pneumocystis jirovecii* sukeltos pneumonijos (PCP) ir pūslelinės (*Herpes*) virusų sukeltų infekcijų, ypač kai pacientas kartu vartoja steroidus.

Tepkinly turi būti skiriamas pakankamai hidratuotiems pacientams. Pacientams, kuriems yra padidėjusi klinikinio naviko lizės sindromo (KNLS) rizika, rekomenduojama skirti skysčių ir profilaktinį gydymą šlapimo rūgšties kiekį mažinančiais vaistais.

Suleidus epkoritamabo, turi būti stebima, ar pacientams neatsiranda CIS ir (arba) su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo (IELSNS) požymių ir simptomų. Po 1-ojo ciklo 15-sios dienos 48 mg dozės skyrimo pacientus 24 valandoms reikia hospitalizuoti ir stebėti, ar nepasireiškia CIS ir (arba) IELSNS požymiai ir simptomai. Pacientams turi būti paaiškinta, kokie yra su CIS ir IELSNS susiję požymiai ir simptomai, ir nurodyta, kad jie nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu kuriuo nors metu pasireiškėtų tokių požymių ar simptomų (žr. 4.4 skyrių).

Dozės keitimas ir nepageidaujamų reakcijų gydymas

Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS)

Epkoritamabu gydomiems pacientams gali išsivystyti CIS.

Įvertinkite ir gydykite kitas karščiavimo, hipoksijos ir hipotenzijos priežastis. Jei įtariamas CIS, jį reikia gydyti pagal 3 lentelėje pateiktas rekomendacijas. Pacientus, kuriems pasireiškia CIS, reikia dažniau stebėti per kitą suplanuotą epkoritamabo skyrimą.

3 lentelė. CIS laipsniai ir gydymo gairės

Laipsnis^a	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
1 laipsnis <ul style="list-style-type: none"> Karščiavimas (temperatūra ≥ 38 °C) 	Skirti palaikomąjį gydymą, pvz., antipiretikų ir intraveninių skysčių Galima pradėti skirti deksametazoną ^b Tais atvejais, kai pacientas yra vyresnio amžiaus, navikas yra labai išplitęs, yra cirkuliuojančių naviko ląstelių, karščiavimo nepavyksta numalšinti antipiretikais <ul style="list-style-type: none"> reikia apsvarstyti galimybę taikyti anticitokininį gydymą tocilizumabu^d Jei CIS pasireiškia kartu su IELSNS, žr. 4 lentelę	Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol CIS reiškinys išnyks

Laipsnis ^a	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
<p>2 laipsnis</p> <ul style="list-style-type: none"> karščiavimas (temperatūra ≥ 38 °C) <p>ir</p> <ul style="list-style-type: none"> hipotenzija, kai vazopresorių nereikia <p>ir (arba)</p> <ul style="list-style-type: none"> hipoksija, kai reikia mažos tėkmės deguonies terapijos^c pro nosies kaniulę arba pučiant deguonį šalia paciento 	<p>Skirti palaikomąjį gydymą, pvz., antipiretikų ir intraveninių skysčių</p> <p>Reikia apsvarstyti galimybę skirti deksametazoną^b</p> <p>Rekomenduojama taikyti anticitokininį gydymą tocilizumabu^d</p> <p>Jei CIS numalšinti skiriant deksametazono ir tocilizumabo nepavyksta:</p> <ul style="list-style-type: none"> reikia skirti alternatyvų gydymą imunosupresantais^g ir metilprednizolonu 1000 mg per parą į veną, kol pagerės klinikinė būklė <p>Jei CIS pasireiškia kartu su IELSNS, žr. 4 lentelę</p>	<p>Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol CIS reiškinys išnyks</p>
<p>3 laipsnis</p> <ul style="list-style-type: none"> karščiavimas (temperatūra ≥ 38 °C) <p>ir</p> <ul style="list-style-type: none"> hipotenzija, kai reikia vazopresorių su vazopresinu arba be jo <p>ir (arba)</p> <ul style="list-style-type: none"> hipoksija, kai reikia didelės tėkmės deguonies terapijos^f pro nosies kaniulę, veido kaukę, nesandarią deguonies kaukę arba „Venturi“ kaukę 	<p>Skirti palaikomąjį gydymą, pvz., antipiretikų ir intraveninių skysčių</p> <p>Reikia skirti deksametazoną^c</p> <p>Rekomenduojama taikyti anticitokininį gydymą tocilizumabu^d</p> <p>Jei CIS numalšinti skiriant deksametazono ir tocilizumabo nepavyksta:</p> <ul style="list-style-type: none"> reikia skirti alternatyvų gydymą imunosupresantais^g ir metilprednizolonu 1 000 mg per parą į veną, kol pagerės klinikinė būklė <p>Jei CIS pasireiškia kartu su IELSNS, žr. 4 lentelę</p>	<p>Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol CIS reiškinys išnyks</p> <p>Pasireiškus 3-iojo laipsnio CIS, kuris trunka ilgiau kaip 72 valandas, gydymą epkoritamabu reikia nutraukti</p> <p>Jeigu pasireiškia daugiau nei 2 atskiri 3-iojo laipsnio CIS reiškiniai ir net jeigu per 72 valandas kiekvienas iš jų pagerėja iki 2-ojo laipsnio, gydymą epkoritamabu reikia nutraukti</p>

Laipsnis ^a	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
4 laipsnis <ul style="list-style-type: none"> karščiavimas (temperatūra ≥ 38 °C) ir <ul style="list-style-type: none"> hipotenzija, kai reikia ≥ 2 vazopresorių (išskyrus vazopresiną) ir (arba) <ul style="list-style-type: none"> hipoksija, kai reikia teigiamo slėgio ventiliacijos (pvz., CPAP, BiPAP, intubacijos ir dirbtinės plaučių ventiliacijos) 	Skirti palaikomąjį gydymą, pvz., antipiretikų ir intraveninių skysčių Reikia skirti deksametazoną ^c Rekomenduojama taikyti anticitokininį gydymą tocilizumabu ^d Jei CIS numalšinti skiriant deksametazono ir tocilizumabo nepavyksta: <ul style="list-style-type: none"> reikia skirti alternatyvų gydymą imunosupresantais^e ir metilprednizolonu 1 000 mg per parą į veną, kol pagerės klinikinė būklė Jei CIS pasireiškia kartu su IELSNS, žr. 4 lentelę	Gydymą epkoritamabu nutraukti visam laikui
^a CIS laipsniai nustatomi pagal ASTCT sutartinius kriterijus ^b Deksametazono reikia skirti 10–20 mg per parą (arba lygiavertę dozę) ^c Deksametazono reikia skirti 10–20 mg į veną kas 6 val. ^d Skirti 8 mg/kg tocilizumabo į veną per 1 valandą (viena dozė neturi viršyti 800 mg). Prireikus tocilizumabo dozę pakartoti ne anksčiau kaip po 8 val. Per 24 val. galima skirti ne daugiau kaip 2 dozes ^e Mažos tékmės deguonies terapija apibréžiama kaip deguonies tiekimas < 6 l per minutę greičiu ^f Didelės tékmės deguonies terapija apibréžiama kaip deguonies tiekimas ≥ 6 l per minutę greičiu ^g Riegler L et al. (2019)		

Su imunitinémis efektorinémis ląstelémis susijęs neurotoksiškumo sindromas (IELSNS)

Turi būti stebima, ar pacientams nepasireiškia IELSNS požymių ir simptomų. Turi būti atmetos kitos neurologinių simptomų priežastys. Jei įtariamas IELSNS, jį reikia gydyti pagal 4 lentelėje pateiktas rekomendacijas.

4 lentelė. IELSNS laipsniai ir gydymo gairės

Laipsnis ^a	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
1 laipsnis^b ICE balas ^c 7–9 ^b arba sumažėjęs sąmoningumo lygis ^b : pabunda savaime	Gydymas deksametazonu ^d Apsvarstyti galimybę skirti vaistinių preparatų nuo traukulių, nepasižyminčių raminamuoju poveikiu (pvz., levetiracetamo), kol IELSNS išnyks CIS kartu nepasireiškia: <ul style="list-style-type: none"> anticitokininis gydymas nerekomenduojamas Jei kartu su IELSNS pasireiškia CIS: <ul style="list-style-type: none"> gydymas deksametazonu^d jei įmanoma, vietoj tocilizumabo rinktis alternatyvų gydymą imunosupresantais^e 	Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol reiškinys išnyks

Laipsnis ^a	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
<p>2 laipsnis^b ICE balas^c 3–6 arba sumažėjęs sąmoningumo lygis^b: pabunda kalbinamas</p>	<p>Gydymas deksametazonu^f</p> <p>Apsvarstyti galimybę skirti vaistinių preparatų nuo traukulių, nepasižyminčių raminamuoju poveikiu (pvz., levetiracetamo), kol IELSNS išnyks</p> <p>CIS kartu nepasireiškia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anticitokininis gydymas nerekomenduojamas <p>Jei kartu su IELSNS pasireiškia CIS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gydymas deksametazonu^d • jei įmanoma, vietoj tocilizumabo rinktis alternatyvų gydymą imunosupresantais^e 	<p>Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol reiškinys išnyks</p>
<p>3 laipsnis^b ICE balas^c 0–2 arba sumažėjęs sąmoningumo lygis^b: pabunda tik prisilietus, arba</p> <p>traukuliai^b, kurie gali būti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bet kokie kliniškai pasireiškiantys, židininiai arba generalizuoti ir greitai praeinantys, traukuliai, <p>arba</p> <ul style="list-style-type: none"> • nekonvulsiniai traukuliai, matomi elektroencefalogramoje (EEG), kurie praeina po intervencijos, <p>arba</p> <p>padidėjęs intrakranijinis spaudimas: židininė / lokali edema^b, nustatoma atlikus neurovaizdavimo tyrimus^c</p>	<p>Gydymas deksametazonu^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • jei atsako nėra, pradėti gydyti metilprednizolonu, 1 000 mg per parą <p>Apsvarstyti galimybę skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo), kol IELSNS išnyks</p> <p>CIS kartu nepasireiškia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anticitokininis gydymas nerekomenduojamas <p>Kartu su IELSNS pasireiškus CIS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gydymas deksametazonu <ul style="list-style-type: none"> ○ jei atsako nėra, pradėti gydyti metilprednizolonu, 1 000 mg per parą • jei įmanoma, vietoj tocilizumabo rinktis alternatyvų gydymą imunosupresantais^e 	<p>Gydymą epkoritamabu nutraukti visam laikui</p>
<p>4 laipsnis^b ICE balas^{c, b} 0</p> <p>arba sumažėjęs sąmoningumo lygis^b, kai yra kuri nors iš šių būsenų:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paciento nepavyksta pažadinti arba reikalingi intensyvūs ar kartotiniai taktiliniai dirgikliai, kurie jį pažadintų, arba • stuporas ar koma, arba <p>traukuliai^b, kurie gali būti:</p>	<p>Gydymas deksametazonu^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • jei atsako nėra, pradėti gydyti metilprednizolonu, 1 000 mg per parą <p>Apsvarstyti galimybę skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo), kol IELSNS išnyks</p> <p>CIS kartu nepasireiškia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anticitokininis gydymas nerekomenduojamas <p>Jei kartu su IELSNS pasireiškia CIS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gydymas deksametazonu 	<p>Gydymą epkoritamabu nutraukti visam laikui</p>

Laipsnis ^a	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
<ul style="list-style-type: none"> • gyvybei pavojingi ilgai (> 5 min.) trunkantys traukuliai, arba • pasikartojantys ir kliniškai arba elektriškai pasireiškiantys traukuliai, tarp kurių pacientas negrįžta į pradinę būseną, arba <p>motoriniai sutrikimai^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gilus židininis motorinis silpnumas, toks kaip hemiparezė arba paraparezė, arba padidėjęs intrakranijinis spaudimas / smegenų edema^b, kai atsiranda tokių požymių / simptomų kaip: • difuzinė smegenų edema, nustatoma atlikus neurovaizdavimo tyrimus, arba • decerebrinė ar dekortikacinė kūno padėtis, arba • šeštojo galvinio nervo paralyžius, arba • regos nervo disko edema, arba • Kušingo triada 	<ul style="list-style-type: none"> ○ jei atsako nėra, pradėti gydyti metilprednizolonu, 1 000 mg per parą • jei įmanoma, vietoj tocilizumabo rinktis alternatyvų gydymą imunosupresantais^e 	

^aIELSNS laipsniai nustatomi pagal ASTCT IELSNS sutartinius laipsnių nustatymo kriterijus

^bIELSNS laipsnis nustatomas pagal sunkiausią reiškinį (ICE balą, sąmoningumo lygį, traukulius, motorinius sutrikimus, padidėjusį IKS / smegenų edemą), kurio negalima priskirti jokiai kitai priežastčiai.

^cJei pacientas yra budrus ir jam galima atlikti su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusios encefalopatijos (angl. *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE) įvertinimą, įvertinkite: orientavimąsi (kurie yra metai, kuris yra mėnuo, kokiam yra mieste ir kokioje ligoninėje = 4 balai); įvardijimą (įvardyti 3 daiktus, pvz., parodyti į laikrodį, rašiklį, sagą = 3 balai); nurodymų vykdymą (pvz., „parodykite man 2 pirštus“ arba „užsimerkite ir iškiškite liežuvį“ = 1 balas); rašymą (gebėjimas parašyti standartinį sakinį = 1 balas) bei dėmesį (suskaičiuoti atgaline tvarka nuo 100 dešimtimis = 1 balas). Jei paciento pažadinti ir ICE įvertinimo atlikti nepavyksta (4 laipsnio IELSNS) = 0 balų.

^dDeksametazono reikia skirti 10 mg į veną kas 12 val.

^eRiegler L et al. (2019)

^f10–20 mg deksametazono į veną kas 12 val.

^g10–20 mg deksametazono į veną kas 6 val.

5 lentelė. Rekomenduojami dozės pakeitimai dėl kitų nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujama reakcija ¹	Sunkumas ¹	Ką daryti
Infekcijos (žr. 4.4 skyrių)	1–4-ojo laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientams, kuriems yra aktyvi infekcija, gydymą epkoritamabu sustabdyti, kol infekcija nepraeis

Nepageidaujama reakcija¹	Sunkumas¹	Ką daryti
		<ul style="list-style-type: none"> • Esant 4-ojo laipsnio reakcijai, apsvarstyti Tepkinly vartojimo nutraukimą visam laikui
Neutropenija ar febrilinė neutropenija (žr. 4.8 skyrių)	Absoliutus neutrofilų skaičius mažesnis kaip $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Gydytą epkoritamabu sustabdyti, kol absoliutus neutrofilų skaičius bus $0,5 \times 10^9/l$ ar didesnis
Trombocitopenija (žr. 4.8 skyrių)	Trombocitų skaičius mažesnis kaip $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Gydytą epkoritamabu sustabdyti, kol trombocitų skaičius bus $50 \times 10^9/l$ ar didesnis
Kitos nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių)	3-iojo ar aukštesnio laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Gydytą epkoritamabu sustabdyti, kol toksinis poveikis sumažės iki 1-ojo laipsnio arba pradinės reikšmės
¹ Pagal Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos (angl. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE</i>) kriterijų 5.0 versiją.		

Praleista arba atidėta dozė

Būtina skirti pakartotinį pradinį ciklą (identišką 1 ciklui su standartine CIS profilaktika):

- jei nuo pradinės dozės (0,16 mg) iki tarpinės dozės (0,8 mg) praėjo daugiau nei 8 dienos, arba
- jei nuo tarpinės dozės (0,8 mg) iki pirmosios pilnos dozės (48 mg) praėjo daugiau nei 14 dienų, arba
- jei tarp pilnų dozių (48 mg) praėjo daugiau nei 6 savaitės.

Po pakartotinio pradinio ciklo paciento gydymą reikia tęsti nuo kito suplanuoto gydymo ciklo (po ciklo, kurio metu dozė buvo atidėta) 1 dienos.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Manoma, kad pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Epkoritamabas nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Manoma, kad pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Epkoritamabas nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (apibrėžiamas kaip bendrojo bilirubino kiekis, daugiau nei 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą (VNR), ir bet koks AST aktyvumas), o duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (apibrėžiamas kaip bendrojo bilirubino kiekis, daugiau nei 1,5–3 kartus didesnis už VNR, ir bet koks AST aktyvumas), yra nedaug. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Pacientams, kurių amžius ≥ 65 metai, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Tepkinly saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Tepkinly skirtas leisti po oda. Jį reikia leisti tik poodine injekcija, geriausia į apatinę pilvo dalį arba šlaunį. Injekcijos vietą rekomenduojama keisti iš kairės į dešinę arba atvirkščiai, ypač kai leidžiama kartą per savaitę (t. y. 1–3 ciklą metu).

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Citokinių išsiskyrimo sindromas (CIS)

Epkoritamabą vartojantiems pacientams pasireiškė CIS, kuris gali būti pavojingas gyvybei ar mirtinas. Dažniausi CIS požymiai ir simptomai yra karščiavimas, hipotenzija ir hipoksija. Kiti CIS požymiai ir simptomai, kurie pasireiškė daugiau nei dviem pacientams, yra šaltkrėtis, tachikardija, galvos skausmas ir dusulys.

Dauguma CIS reiškinių pasireiškė 1 ciklo metu ir buvo susiję su pirmąja pilna epkoritamabo doze. Profilaktiškai skirkite kortikosteroidų, kad sumažintumėte CIS riziką (žr. 4.2 skyrių).

Suleidus epkoritamabo, turi būti stebima, ar pacientams neatsiranda CIS požymių ir simptomų. Po 1-ojo ciklo 15-osios dienos 48 mg dozės skyrimo pacientus 24 valandoms reikia hospitalizuoti ir stebėti, ar nepasireiškia CIS požymiai ir simptomai. Atsiradus pirmiesiems CIS požymiams ar simptomams, turi būti pradėtas tinkamas palaikomasis gydymas tocilizumabu ir (arba) kortikosteroidais (žr. 4.2 skyrių, 3 lentelę). Pacientams turi būti paaiškinta, kokie yra su CIS susiję požymiai ir simptomai, ir turi būti nurodyta, kad susisiektų su sveikatos priežiūros specialistu ir nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu kuriuo nors metu tokių požymių ar simptomų pasireikštų. Siekiant suvaldyti CIS, gali tekti laikinai atidėti arba visam laikui nutraukti gydymą epkoritamabu. Tai priklauso nuo CIS sunkumo (žr. 4.2 skyrių).

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (IELSNS)

Epkoritamabą vartojantiems pacientams pasireiškė IELSNS, įskaitant mirtiną atvejį. IELSNS gali pasireikšti kaip afazija, pakitęs sąmoningumo lygis, susilpnėję kognityviniai gebėjimai, motorinis silpnumas, traukuliai ir smegenų edema.

Dauguma IELSNS atvejų pasireiškė 1 gydymo epkoritamabu ciklo metu, tačiau kai kurie iš jų prasidėjo vėliau.

Suleidus epkoritamabo, turi būti stebima, ar pacientams neatsiranda IELSNS požymių ir simptomų. Po 1-ojo ciklo 15-osios dienos 48 mg dozės skyrimo pacientus 24 valandoms reikia hospitalizuoti ir stebėti, ar nepasireiškia IELSNS požymiai ir simptomai. Pasireiškus pirmiesiems IELSNS požymiams ar simptomams, turi būti pradėtas tinkamas gydymas kortikosteroidais ir vaistiniais preparatais nuo traukulių, nepasizižminčiais raminamuoju poveikiu (žr. 4.2 skyrių). Pacientams turi būti paaiškinta,

kokie yra su IELSNS susiję požymiai ir simptomai, ir kad šie reiškiniai gali pasireikšti vėliau. Pacientams turi būti nurodyta, kad susisiektų su sveikatos priežiūros specialistu ir nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu kuriuo nors metu tokių požymių ar simptomų pasireikštų. Gydymas epkoritamabu turi būti atidėtas arba visam laikui nutrauktas vadovaujantis rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Sunkios infekcijos

Gydant epkoritamabu gali padidėti infekcijų rizika. Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems epkoritamabu, pasireiškė sunkių arba mirtinų infekcijų (žr. 4.8 skyrių).

Epkoritamabas neturi būti skiriamas pacientams, sergantiems kliniškai reikšminga aktyvia sisteminė infekcija.

Prieš gydymą epkoritamabu ir jo metu, prireikus, profilaktiškai turi būti skiriama antimikrobinių vaistinių preparatų (žr. 4.2 skyrių). Prieš leidžiant epkoritamabo ir jo suleidus reikia stebėti, ar pacientams neatsirado infekcijos požymių ir simptomų, ir tinkamai gydyti. Pasireiškus febrilinei neutropenijai, pacientus reikia ištirti dėl galimos infekcijos bei gydyti antibiotikais, skysčiais ir skirti kitą palaikomąjį gydymą pagal vietines gaires.

Naviko lizės sindromas (NLS)

Epkoritamabu gydomiems pacientams nustatyta NLS atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems yra padidėjusi NLS rizika, rekomenduojama skirti skysčių ir profilaktinį gydymą šlapimo rūgšties kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais. Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda NLS požymių arba simptomų, ypač pacientams, kuriems navikas yra labai išplitęs arba greitai proliferuojantis ir pacientams, kurių inkstų funkcija yra susilpnėjusi. Pacientams reikia atlikti biocheminius kraujo tyrimus ir nedelsiant skirti gydymą, esant pakitimams.

Naviko simptomų paūmėjimas

Buvo gauta pranešimų apie epkoritamabu gydytiems pacientams pasireiškusį naviko simptomų paūmėjimą (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškimas gali apimti lokalizuotą skausmą ir tinimą. Remiantis epkoritamabo veikimo mechanizmu, tikėtina, kad naviko simptomų paūmėjimas pasireiškia greičiausiai dėl T ląstelių susikaupimo naviko audiniuose po epkoritamabo skyrimo.

Specifinių naviko simptomų paūmėjimo rizikos veiksnių nenustatyta, tačiau, komplikacijų ir sergamumo rizika dėl masės efekto, antrinio naviko simptomų paūmėjimui, yra didesnė pacientams, kurių navikinio audinio masė yra didelė ir lokalizuojasi (yra) arti kvėpavimo takų ir (arba) gyvybiškai svarbaus organo. Pacientai, gydomi epkoritamabu, turi būti stebimi ir vertinami dėl naviko išplitimo kritinėse anatomicinėse vietose.

CD20-neigiama liga

Duomenų apie CD20-neigiama DDBLL sergančių pacientų gydymą Tepkinly yra nedaug, ir galimai CD20-neigiama DDBLL sergantiems pacientams gydymas gali būti mažiau naudingas nei CD20-teigiama DDBLL sergantiems pacientams. Reikia įvertinti galimą CD20-neigiama DDBLL sergančių pacientų gydymo Tepkinly riziką ir naudą.

Paciento kortelė

Gydytojas privalo informuoti pacientą apie CIS ir IELSNS riziką bei bet kokius CIS ir IELSNS požymius ir simptomus. Pacientams turi būti nurodyta nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei jiems pasireiškia CIS ir (arba) IELSNS požymių ir simptomų. Pacientams turi būti suteikta paciento kortelė ir nurodyta, kad kortelę reikia nešioti visą laiką. Šioje kortelėje aprašomi CIS ir IELSNS simptomai, kurių pasireiškimas turėtų paskatinti pacientą nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos.

Imunizacija

Gydant epkoritamabu negalima skirti gyvųjų ir (arba) gyvųjų susilpnintų vakcinų. Tyrimų su pacientais, kurie buvo paskiepyti gyvosiomis vakcinomis, neatlikta.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 21,9 mg sorbitolio, tai atitinka 27,33 mg/ml.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Dėl epkoritamabo gali laikinai padidėti tam tikrų uždegimą skatinančių citokinų kiekis, dėl to gali būti slopinamas CYP450 fermentų aktyvumas. Pradėjus epkoritamabo terapiją pacientams, gydomiems CYP450 substratais su siauru terapinio poveikio indeksu, reikia apsvarstyti terapinio stebėjimo tikslingumą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia nurodyti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo epkoritamabu metu ir paskui bent 4 mėnesius po paskutinės dozės suleidimo. Prieš pradėdami gydyti epkoritamabu vaisingo amžiaus moteris, iširkite, ar jos nėra nėščios.

Nėštumas

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, epkoritamabą skiriant nėščioms moterims, jis gali pakenkti vaisiui, įskaitant sukelti B ląstelių limfocitopeniją, normalaus imuninio atsako pakitimus. Duomenų apie epkoritamabo vartojimą nėštumo metu nėra. Epkoritamabo poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta. IgG1 antikūnai, tokie kaip epkoritamabas, gali prasiskverbti pro placentą ir sukelti poveikį vaisiui. Įspėkite nėščias moteris apie galimą pavojų vaisiui.

Epkoritamabo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar epkoritamabas išsiskiria į motinos pieną, ir koks yra jo poveikis pieno gamybai. Kadangi žinoma, kad IgG antikūnų patenka į motinos pieną, epkoritamabo poveikį naujagimiams gali lemti jo buvimas žindančių motinų piene. Gydymo epkoritamabu metu ir paskui bent 4 mėnesius po paskutinės dozės žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Epkoritamabo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių). Epkoritamabo poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Epkoritamabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Dėl galimo IELSNS pacientams reikia patarti būti atsargiems vairuojant, važiuojant dviračiu arba valdant sunkiuosius ar potencialiai pavojingus mechanizmus (arba tokios veiklos vengti, jei pasireiškia simptomai).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Epkoritamabo saugumas buvo įvertintas neatsitiktinių imčių vienos grupės tyrime, kuriame dalyvavo 167 recidyvuojančia arba refrakteria DBLL sergantys pacientai, kuriems anksčiau buvo taikytos dvi ar daugiau sisteminio gydymo eilės, įskaitant visus pacientus, kurie buvo įtraukti į 48 mg doze gydomą grupę ir gavo bent vieną epkoritamabo dozę.

Epkoritamabo ekspozicijos trukmės mediana buvo 3,7 mėn. (intervalas: 0 – 25 mėn.).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 20\%$) buvo CIS, nuovargis, neutropenija, reakcijos injekcijos vietoje, raumenų ir kaulų skausmas, pilvo skausmas, karščiavimas, pykinimas ir viduriavimas.

Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 52 % pacientų. Dažniausia sunki nepageidaujama reakcija ($\geq 10\%$) buvo citokinių išsiskyrimo sindromas (31 %). Septyniems pacientams (4,2 %) pasireiškė mirtina nepageidaujama reakcija (3 [1,8 %] pacientams pasireiškė pneumonija, 3 [1,8 %] pacientams – virusinė infekcija ir 1 [0,6 %] pacientui IELSNS).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, pasireiškė 6,6 % pacientų. Gydymą epkoritamabu dėl pneumonijos reikėjo nutraukti 6 (3,6 %) pacientams, dėl virusinės infekcijos 3 (1,8 %) pacientams, dėl CIS, IELSNS ar nuovargio – po 1 (0,6 %) pacientą dėl kiekvieno reiškinio.

Dozę dėl nepageidaujamų reakcijų reikėjo atidėti 32 % pacientų. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių dozę reikėjo atidėti ($\geq 3\%$), buvo virusinė infekcija (9,6 %), CIS (7,2 %), neutropenija (4,8 %), karščiavimas (3,0 %) ir trombocitopenija (3,0 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu epkoritamabo sukeltos nepageidaujamos reakcijos (6 lentelė) yra išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir jų dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios recidyvuojančia arba refrakteria DBLL sergantiems ir epkoritamabu gydytiems pacientams tyrimo GCT3013-01 (EPCORE NHL-1) metu

Organų sistemų klasė / pasirinktinai terminas arba nepageidaujama reakcija	Visų laipsnių	3–4 laipsnio
Infekcijos ir infestacijos		
Virusinė infekcija ^a	Labai dažnas	Dažnas
Pneumonija ^b	Labai dažnas	Dažnas
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija ^c	Dažnas	Dažnas
Grybelinės infekcijos ^d	Dažnas	
Sepsis ^e	Dažnas	Dažnas
Celiulitas	Dažnas	Dažnas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		
Naviko simptomų paūmėjimas	Dažnas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Neutropenija ^f	Labai dažnas	Labai dažnas
Anemija ^g	Labai dažnas	Labai dažnas

Organų sistemų klasė / pasirinktinai terminas arba nepageidaujama reakcija	Visų laipsnių	3–4 laipsnio
Trombocitopenija ^h	Labai dažnas	Dažnas
Limfopenija ⁱ	Dažnas	Dažnas
Febrilinė neutropenija	Dažnas	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai		
Citokinių išsiskyrimo sindromas ^j	Labai dažnas	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Apetito sumažėjimas	Labai dažnas	Nedažnas
Hipofosfatemija	Dažnas	Dažnas
Hipokalemija	Dažnas	Nedažnas
Hipomagnezemija	Dažnas	
Naviko lizės sindromas ^k	Dažnas	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai		
Galvos skausmas	Labai dažnas	Nedažnas
Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas ^l	Dažnas	
Širdies sutrikimai		
Širdies aritmijos ^l	Labai dažnas	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Pleuros efuzija	Dažnas	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Pilvo skausmas ^m	Labai dažnas	Dažnas
Pykinimas	Labai dažnas	Dažnas
Viduriavimas	Labai dažnas	
Vėmimas	Labai dažnas	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Išbėrimas ⁿ	Dažnas	
Niežėjimas	Dažnas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Raumenų ir kaulų skausmas ^o	Labai dažnas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Nuovargis ^p	Labai dažnas	Dažnas
Reakcijos injekcijos vietoje ^q	Labai dažnas	
Karščiavimas ^r	Labai dažnas	Nedažnas
Edema ^s	Labai dažnas	Dažnas
Tyrimai		
Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	Nedažnas
Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	Dažnas
Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	Dažnas	
Natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimas ^t	Dažnas	Nedažnas
Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	

Nepageidaujamų reakcijų laipsniai buvo nustatyti pagal 5.0 versijos NCI CTCAE

^aVirusinė infekcija apima besimptomę COVID-19 ligą, COVID-19, citomegalo viruso infekciją, citomegalo viruso pakartotinį suaktyvėjimą, virusinį gastroenteritą, paprastąją pūslelinę, juostinę pūslelinę ir burnos herpes infekciją

^bPneumonija apima COVID-19 pneumoniją ir pneumoniją

^cViršutinių kvėpavimo takų infekcija apima laringitą, faringitą, respiracinio sincitinio viruso sukeltą infekciją, rinitą, rinovirusinę infekciją ir viršutinių kvėpavimo takų infekciją

^dGrybelinės infekcijos apima kandidozę, stemplės kandidozę ir burnos kandidozę

^eSepsis apima bakteremiją, sepsį ir septinį šoką

^fNeutropenija apima neutropeniją ir sumažėjusį neutrofilų skaičių

^gAnemija apima anemiją ir sumažėjusią feritino koncentraciją serume

^hTrombocitopenija apima sumažėjusį trombocitų skaičių ir trombocitopeniją

ⁱLimfopenija apima limfocitų skaičiaus sumažėjimą ir limfopeniją

^jCIS ir IELSNS nepageidaujamų reakcijų laipsniai buvo nustatomi pagal Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos (angl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) kriterijus

^kNaviko lizės sindromo laipsniai buvo nustatomi remiantis Kairo-Bišopo kriterijais

^lŠirdies aritmijos apima bradikardiją, sinusinę bradikardiją, sinusinę tachikardiją, supraventrikulinę tachikardiją ir tachikardiją

^mPilvo skausmas apima diskomfortą pilve, pilvo skausmą, apatinės pilvo dalies skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą ir pilvo skausmingumą

ⁿIšbėrimas apima išbėrimą, eriteminį bėrimą, makulopapulinį bėrimą ir pustulinį bėrimą

^oRaumenų ir kaulų skausmas apima nugaros skausmą, kaulų skausmą, šono skausmą, krūtinės raumenų ir kaulų skausmą, mialgiją, kaklo skausmą, su širdimi nesusijusį krūtinės skausmą, skausmą, galūnių skausmą ir stuburo skausmą

^pNuovargis apima asteniją, nuovargį ir letargiją

^qReakcijos injekcijos vietoje apima kraujosruvą injekcijos vietoje, eritemą injekcijos vietoje, hipertrofiją injekcijos vietoje, uždegimą injekcijos vietoje, gumbą injekcijos vietoje, skausmą injekcijos vietoje, niežėjimą injekcijos vietoje, bėrimą injekcijos vietoje, reakciją injekcijos vietoje, patinimą injekcijos vietoje ir dilgėlinę injekcijos vietoje

^rKarščiavimas apima kūno temperatūros padidėjimą ir karščiavimą

^sEdema apima veido edemą, generalizuotą edemą, edemą, periferinę edemą ir periferinį patinimą

^tNatrio koncentracijos kraujyje sumažėjimas apima natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimą ir hiponatremiją

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Citokinių išsiskyrimo sindromas

Bet kurio laipsnio CIS pasireiškė 51 % (85 iš 167) eporitamabu gydytų pacientų. 1 laipsnio pasireiškimo dažnis buvo 31 %, 2 laipsnio – 17 %, o 3 laipsnio – 3,0 % pacientų. Pasikartojantis CIS pasireiškė 17 % pacientų. Bet kurio laipsnio CIS 6,6 % pacientų pasireiškė po pradinės dozės (1 ciklo 1 dieną); 13 % – po tarpinės dozės (1 ciklo 8 dieną); 44 % – po pirmosios pilnos dozės (1 ciklo 15 dieną), 4,6 % po antrosios pilnos dozės (1 ciklo 22 dieną) ir 2,8 % po trečiosios pilnos dozės (2 ciklo 1 dieną) ar vėliau. Laiko mediana iki CIS pasireiškimo pradžios nuo paskutinės suleistos eporitamabo dozės buvo 2 dienos (intervalas: 1–11 d.). Laiko mediana iki pasireiškimo pradžios nuo pirmosios pilnos dozės buvo 20,2 val. (intervalas: 0,2–7 d.). CIS išnyko 100 % pacientų, o CIS reiškinų trukmės mediana buvo 2 dienos (intervalas: 0,1–27 d.).

Tarp 85 pacientų, kuriems pasireiškė CIS, dažniausi CIS požymiai ir simptomai buvo karščiavimas (99 %), hipotenzija (31 %) ir hipoksija (19 %). Kiti daugiau nei dviem pacientams pasireiškė CIS požymiai ir simptomai buvo šaltkrėtis (11 %), tachikardija (įskaitant sinusinę tachikardiją [9 %]), dusulys (3,5 %) ir galvos skausmas (3,5 %). 2,4 % pacientų, kuriems pasireiškė CIS, kartu buvo nustatytas ir praeinantis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (ALT arba AST > 3 x VNR). Stebėjimo ir gydymo gairės pateikiamos 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas

IELSNS pasireiškė 6,0 % eporitamabu gydytų pacientų: 4,2 % 1 laipsnio ir 1,2 % 2 laipsnio. Vienam pacientui (0,6 %) pasireiškė 5 laipsnio (mirtinas) IELSNS. Laiko mediana iki pirmojo IELSNS pasireiškimo nuo gydymo eporitamabu pradžios (1 ciklo 1 dienos) buvo 16,5 d. (intervalas: 8 - 141 d.). Skiriant palaikomąjį gydymą, 90 % pacientų (9 iš 10) IELSNS išnyko. Laiko

iki IELSNS išnykimo mediana buvo 5 dienos (intervalas: 1 – 9 d.). Iš 10 pacientų, kuriems pasireiškė IELSNS, 20 % pacientų IELSNS prasidėjo anksčiau nei CIS, 40 % pacientų – kartu su CIS, 10 % pacientų – po CIS pradžios, o 30 % pacientų – nesant CIS.

Sunkios infekcijos

Bet kurio laipsnio sunkios infekcijos pasireiškė 25 % epkoritamabu gydytų pacientų. Dažniausios sunkios infekcijos buvo COVID-19 (6,6 %), COVID-19 pneumonija (4,2 %), pneumonija (3,6 %), sepsis (2,4 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (1,8 %), bakteremija (1,2 %) ir septinis šokas (1,2 %). Laiko iki pirmosios sunkios infekcijos pradžios nuo gydymo epkoritamabu pradžios (1 ciklo 1 dienos) mediana buvo 56 dienos (intervalas: 4 – 631 d.), o trukmės mediana buvo 15 dienų (intervalas: 4 – 125 d.). 5 laipsnio infekcijos pasireiškė 7 (4,2 %) pacientams.

Neutropenija

Bet kurio laipsnio neutropenija pasireiškė 31 % pacientų, įskaitant 23 % pacientų, kuriems pasireiškė 3 – 4 laipsnio reiškiniai. Laiko iki pirmojo neutropenijos / sumažėjusio neutrofilų skaičiaus epizodo pradžios mediana buvo 65 dienos (intervalas: 1 – 750 d.), o trukmės mediana buvo 15 dienų (intervalas: 2 – 155 d.). Tarp 51 paciento, kuriems pasireiškė neutropenijos / sumažėjusio neutrofilų skaičiaus reiškiniai, 51 % pacientų šiems reiškiniams gydyti buvo skirti G-KSF.

Naviko lizės sindromas

NLS nustatytas 1,8 % pacientų. Vienam pacientui jis prasidėjo 14 dieną ir praėjo 17 dieną. Dar dviem pacientams NLS prasidėjo 8 dieną ir 33 dieną, abu reiškiniai išliko iki mirties; mirtį sukėlė ligos progresavimas.

Naviko simptomų paūmėjimas

Naviko simptomų paūmėjimas pasireiškė 3,0 % pacientų, visi atvejai buvo 2-ojo laipsnio. Pasireiškimo laiko mediana buvo 17 dienų (intervalas 9 – 34 dienos), trukmės mediana 15,5 dienos (intervalas 1 – 50 dienų).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju reikia stebėti, ar pacientui neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir nedelsiant taikyti tinkamą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistai, kiti priešnavikiniai vaistai, ATC kodas – **dar nepriskirtas**.

Veikimo mechanizmas

Epkoritamabas yra humanizuotas IgG1 - bispecifinis antikūnas, kuris jungiasi prie specifinio ekstraląstelinio CD20 epitopo ant B ląstelių ir CD3 ant T ląstelių. Epkoritamabo veikimas priklauso nuo vienu metu vykstančio epkoritamabo susijungimo su CD20 ekspresuojančiomis vėžio ląstelėmis ir

CD3 ekspresuojančiomis endogeninėmis T ląstelėmis. Tai skatina specifinį T ląstelių aktyvinimą ir T ląstelių lemiamą CD20 ekspresuojančių ląstelių žūtį.

Epkoritamabo Fc regionas yra nuslopintas, kad būtų išvengta nuo taikinio nepriklausomų imuninių efektorių mechanizmų, tokių kaip nuo antikūnų priklausomas ląstelių citotoksiškumas (angl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), nuo komplemento priklausomas ląstelių citotoksiškumas (angl. *complement-dependent cellular cytotoxicity*, CDC) ir nuo antikūnų priklausoma ląstelių fagocitozė (angl. *antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP).

Farmakodinaminis poveikis

Epkoritamabas sukėlė greitą ir ilgalaikį cirkuliuojančių B ląstelių nykimą (apibrėžiamą kaip CD19 B ląstelių skaičius < 10 ląstelių/ μ l tiriamiesiems, kuriems gydymo pradžioje buvo aptinkama B ląstelių). Gydymo pradžioje cirkuliuojančių B ląstelių buvo aptinkama 21 % tiriamųjų (n = 33). Nustatytas laikinas cirkuliuojančių T ląstelių kiekio sumažėjimas iš karto po kiekvienos 1 ciklo dozės, o vėliau – T ląstelių kiekio padidėjimas tolesnių ciklų metu.

Epkoritamabo suleidus po oda, praeinantis ir nedidelis atrinktų cirkuliuojančių citokinų (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 ir IL-10) padidėjimas dažniausiai pasireiškė po pirmosios pilnos dozės (48 mg), o didžiausias kiekis susidarė nuo dozės suleidimo praėjus nuo 1 iki 4 dienų. Prieš leidžiant tolesnę pilną dozę citokinų kiekis sumažėjo iki gydymo pradžioje buvusio kiekio, tačiau po 1-ojo ciklo taip pat gali būti stebimas citokinų kiekio padidėjimas.

Imunogeniškumas

Dažnai buvo aptinkama antikūnų prieš vaistą (APV). Gydymo metu susidariusių APV dažnis, skiriant patvirtintą 48 mg dozavimo planą tyrimų GCT3013-01 ir GCT3013-04 tikslinėje DDBLL populiacijoje atitinkamai buvo 2,9 % (2,9 % teigiamų, 2,9 % neaiškių ir 94,3 % neigiamų tyrimų, N=140 vertintinų pacientų) ir 2,6 % (2,6 % teigiamų, 2,6 % neaiškių ir 94,9 % neigiamų tyrimų, N=39 vertintinų pacientų). APV įtakos farmakokinetikai, veiksmingumui ar saugumui stebėta nebuvo, tačiau duomenų vis dar yra nedaug. Neutralizuojantys antikūnai vertinti nebuvo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tyrimas GCT3013-01 buvo atvirasis kelių kohortų daugiacentris vienos grupės tyrimas, kurio metu buvo vertinamas epkoritamabo monoterapijos veiksmingumas ir saugumas, skiriant jį recidyvuojančia arba refrakteria didelių B ląstelių limfoma (DBLL), įskaitant difuzinę didelių B ląstelių limfomą (DDBLL), sergantiesiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytos dvi ar daugiau sisteminio gydymo eilės. Tyrimą sudarė dozės didinimo ir išplėtimo dalys. Tyrimo išplėtimo dalis apėmė agresyvios ne Hodžkino limfomos (aNHL) kohortą, indolentinės NHL (iNHL) kohortą ir mantijos ląstelių limfomos (MLL) kohortą. Pagrindinę aNHL kohortą sudarė DBLL sergantys pacientai (N = 157), įskaitant DDBLL sergančius pacientus (N = 139, iš jų 12 pacientų turėjo MYC, BCL2 ir [arba] BCL6 persitvarkymus, t. y. DH/TH), didelio laipsnio B ląstelių limfoma (DLBLL) (N = 9) sergančius pacientus, 3B laipsnio folikuline limfoma (FL) sergančius pacientus (N = 5) ir pacientus, sergančius pirmine tarpuplaučio B ląstelių limfoma (PTBLL) (N = 4). DDBLL kohortoje 29 % (40/139) pacientų buvo DDBLL, transformuota iš indolentinės limfomos. Į tyrimą įtraukti pacientai turėjo atitikti šiuos kriterijus: dokumentais patvirtinta CD20+ brandžių B ląstelių neoplazma pagal PSO 2016 m. arba 2008 m. klasifikaciją, remiantis reprezentatyvia patologijos ataskaita, ankstesnė autologinė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (KKLT) buvo nesėkminga arba KKLT nebuvo galima atlikti, limfocitų skaičius buvo < 5 \times 10⁹/l, ir anksčiau buvo taikytas bent vienas monokloninių antikūnų prieš CD20 turintis gydymo būdas.

Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių limfoma buvo išplitusi į centrinę nervų sistemą (CNS), kurie anksčiau buvo gydyti taikant alogeninę KKLT arba solidinio organo transplantaciją, kurie sirgo lėtinėmis besitęsiančiomis infekcinėmis ligomis, kuriems nustatytas susilpnėjęs T ląstelių imunitetas, kurių kreatinino klirensas buvo mažesnis nei 45 ml/min., alaninaminotransferazės aktyvumas > 3 kartus viršijo viršutinę normos ribą, širdies išstūmimo frakcija buvo mažesnė nei 45 % ir kurie sirgo kliniškai reikšminga širdies ir kraujagyslių liga. Veiksmingumas buvo įvertintas 139 DDBLL

sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi bent viena po oda leidžiama eporitamabo doze 4 savaitių (t. y. 28 dienų) ciklais. Eporitamabo monoterapija buvo skiriama taip:

- 1 ciklas: 0,16 mg eporitamabo 1 dieną, 0,8 mg 8 dieną, 48 mg 15 ir 22 dienomis;
- 2–3 ciklai: 48 mg eporitamabo 1, 8, 15 ir 22 dienomis;
- 4–9 ciklai: 48 mg eporitamabo 1 ir 15 dienomis;
- 10 ir tolesni ciklai: 48 mg eporitamabo 1 dieną.

Pacientai eporitamabu buvo toliau gydomi, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis.

Demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos pateikti (-os) 7 lentelėje.

7 lentelė. DDBLL sergančių pacientų demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos GCT3013-01 tyrime

Charakteristikos	(N = 139)
Amžius	
Mediana, metais (min., maks.)	66 (22, 83)
< 65 m., n (%)	66 (47)
Nuo 65 iki < 75 m., n (%)	44 (32)
≥ 75 m., n (%)	29 (21)
Vyrai, n (%)	85 (61)
Rasė, n (%)	
Baltaodžiai	84 (60)
Azijiečiai	27 (19)
Kiti	5 (4)
Nenurodyta	23 (17)
Fizinė būklė pagal ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Ligos stadija^c pirminės diagnozės metu, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Anksčiau skirtų gydymo nuo limfomos eilių skaičius	
Mediana (min., maks.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
DDBLL ligos istorija; n (%)	
Nauja DDBLL	97 (70)
DDBLL transformuota iš indolentinės limfomos	40 (29)
Centrinės laboratorijos atlikta FISH analizė^d, N = 88	
Limfoma su dviem / trimis genetiniais persitvarkymais, n (%)	12 (14)
Ankstesnė autologinė KKL	26 (19)

Charakteristikos	(N = 139)
Ankstesnė terapija; n (%)	
Ankstesnis gydymas CAR-T	53 (38)
Pirminė refrakteri liga ^a	82 (59)
Refrakteri ≥ 2 anksčiau vienai po kitos skirtoms gydymo nuo limfomos eilėms ^b	104 (75)
Refrakteri paskutinei sisteminei priešnavikinei terapijai ^b	114 (82)
Refrakteri ankstesnei terapijai prieš CD20	117 (84)
Refrakteri CAR-T	39 (28)
^a Laikoma, kad pacientui yra pirminis refrakterumas, jei pacientas atsparus pirmosios eilės gydymui nuo limfomos. ^b Laikoma, kad pacientui yra refrakteri liga, jei liga progresuoja gydymo metu arba per < 6 mėnesius po gydymo užbaigimo. Laikoma, kad pacientui yra recidyvuojanti liga, jei liga pasikartojo praėjus ≥ 6 mėnesiams po gydymo užbaigimo. ^c Stadija pagal <i>Ann Arbor</i> . ^d <i>Post hoc</i> FISH analizė centrinėje laboratorijoje buvo atlikta naudojant prieinamus diagnostinius pradinius naviko audinio pjūvius, gautus iš 88 DDBLL sergančių pacientų.	

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendras atsako dažnis (BAD), kurį pagal Lugano kriterijus (2014 m.) nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK). Tolesnio stebėjimo laiko mediana buvo 10,7 mėnesio (intervalas: 0,3–17,9 mėn.). Ekspozicijos trukmės mediana buvo 4,1 mėnesio (intervalas: 0–18 mėn.).

8 lentelė. Veiksmingumo DDBLL sergantiems pacientams rezultatai GCT3013-01 tyrime^a

Vertinamoji baigtis NPK vertinimas	Epkoritamabas (N = 139)
BAD ^b , n (%)	86 (62)
(95 % PI)	(53,3; 70)
VA ^b , n (%)	54 (39)
(95 % PI)	(30,7; 47,5)
DA, n (%)	32 (23)
(95 % PI)	(16,3; 30,9)
AT ^b	
Mediana (95 % PI), mėnesiais	15,5 (9,7; NP)
VAT ^b	
Mediana (95 % PI), mėnesiais	NP (12,0; NP)
LIA mediana (intervalas), mėnesiais	1,4 (1; 8,4)
PI = pasikliautinis intervalas; VA = visiškas atsakas; AT = atsako trukmė; VAT = visiško atsako trukmė; NPK = nepriklausomas peržiūros komitetas; BAD = bendras atsako dažnis; DA = dalinis atsakas; LIA = laikas iki atsako ^a Pagal Lugano kriterijus (2014 m.) nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK) ^b Įtraukti pacientai, kuriems pagal Lugano kriterijus nustatyta pradinė progresuojanti liga (PL) arba pagal LYRIC kriterijus nustatytas neapibrėžtas atsakas (angl. <i>Indeterminate response</i> , IR), kurie vėliau pasiekė DA arba VA.	

Laiko iki VA mediana buvo 2,6 mėnesio (intervalas: 1,2–10,2 mėn.).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti epkoritamabo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant brandžių B ląstelių piktybines ligas, pediatriinių tyrimų plano (PTP) nustatytomis sąlygomis patvirtintai indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią preparato charakteristikų santrauką (PCS).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po oda suleisto epkoritamabo populiacijos farmakokinetinės savybės buvo aprašytos taikant dviejų skyrių modelį su pirmosios eilės poodine absorbcija ir nuo taikinio priklausoma vaistinio preparato eliminacija. Nustatytas vidutinis ar didelis epkoritamabo farmakokinetikos kintamumas, kuris apibūdinamas kintamumu tarp skirtingų pacientų (angl. *inter-individual variability*, IIV), kai epkoritamabo FK parametrų variacijos koeficientas (VK) svyravo nuo 25,7 % iki 137,5 %.

Remiantis pagal populiacijos farmakokinetinį modeliavimą individualiai apskaičiuota ekspozicija, po oda suleidus rekomenduojamą 48 mg epkoritamabo dozę, epkoritamabo geometrinis vidurkis (VK %) C_{max} yra 10,8 µg/ml (41,7 %), o AUC_{0-7d} – 68,9 dienos*µg/ml (45,1 %) vienos dozės per savaitę dozavimo grafiko pabaigoje. 12 savaitę C_{trough} yra 8,4 (53,3 %) µg/ml.

Epkoritamabo geometrinis vidurkis (VK %) C_{max} yra 7,52 µg/ml (41,1 %), o AUC_{0-14d} yra 82,6 dienos*µg/ml (49,3 %) vienos dozės kas dvi savaites dozavimo grafiko pabaigoje. Vartojant kas dvi savaites, C_{trough} yra 4,1 (73,9 %) µg/ml.

Epkoritamabo geometrinis vidurkis (VK %) C_{max} yra 4,76 µg/ml (51,6 %), o AUC_{0-28d} yra 74,3 dienos*µg/ml (69,5 %), esant nusistovėjusiai koncentracijai, vartojant kas keturias savaites. Vartojant kas keturias savaites, C_{trough} yra 1,2 (130 %) µg/ml.

Absorbcija

Pacientams, sergantiems DBLL ir gydomiems pilna 48 mg doze, didžiausia koncentracija susidarė maždaug po 3–4 dienų (T_{max}).

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos FK modeliu, geometrinio vidurkio (VK %) centrinis pasiskirstymo tūris yra 8,27 l (27,5 %), o tariamas pasiskirstymo tūris nusistovėjusioje būsenoje yra 25,6 l (81,8 %).

Biotransformacija

Epkoritamabo metabolitinės apykaitos kelias tiesiogiai netirtas. Tikėtina, kad epkoritamabas (kaip ir kiti terapinio poveikio baltymai), vykstant katabolizmui, yra skaidomas į mažus peptidus ir aminorūgštis.

Eliminacija

Tikėtina, kad epkoritamabo įsotinamasis klirensas priklauso nuo taikinių. Klirenso (l/d.) geometrinis vidurkis (VK %) yra 0,441 (27,8 %). Epkoritamabo pusinės eliminacijos periodas priklauso nuo koncentracijos. Naudojant populiacijos FK modelį apskaičiuotas geometrinis pilnos epkoritamabo dozės (48 mg) pusinės eliminacijos periodo vidurkis svyravo nuo 22 iki 25 dienų, priklausomai nuo vartojimo dažnumo.

Ypatingos populiacijos

Įvertinus kūno masės skirtumus, atsižvelgiant į pacientų amžių (20–89 m.), lytį arba rasę / etninę grupę (baltaodžiai, azijiečiai ir kt.), lengvą ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (kreatinino klirensas nuo ≥ 30 ml/min. iki < 90 ml/min.) ir nesunkų kepenų funkcijos sutrikimą (bendrojo bilirubino kiekis \leq VNR ir AST aktyvumas $>$ VNR arba bendrojo bilirubino kiekis 1–1,5 karto viršija VNR, esant bet kokiam AST aktyvumui), kliniškai reikšmingo poveikio epkoritamabo farmakokinetikai nenustatyta (AUC 1 ciklo metu yra maždaug 36 %). Pacientai, sergantys sunkia ar galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (bendrojo bilirubino kiekis > 3 kartus viršija VNR, esant bet kokiam AST aktyvumui), netirti. Duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis $> 1,5$ –3 kartus viršija VNR, esant bet kokiam AST aktyvumui, N = 1), yra labai maži. Todėl epkoritamabo farmakokinetika šioms populiacijoms nežinoma.

Kaip ir visų kitų terapinio poveikio baltymų, epkoritamabo farmakokinetikai statistiškai reikšmingą poveikį turi kūno masė (39–144 kg). Remiantis ekspozicijos ir atsako analize ir klinikiniais duomenimis bei atsižvelgiant į ekspoziciją pacientams, kurių kūno masė yra maža (pvz., 46 kg) arba didelė (pvz., 105 kg), ir ekspoziciją skirtingų kūno masės kategorijų (< 65 kg, nuo 65 iki < 85 , ≥ 85) pacientams, poveikis ekspozicijai nėra kliniškai reikšmingas.

Vaikų populiacija

Epkoritamabo farmakokinetika pacientams vaikams neištirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Gyvūnų farmakologija ir (arba) toksikologija

Epkoritamabo toksinio poveikio gyvūnų reprodukcijai ar vystymuisi tyrimų neatlikta. Poveikis, kuris buvo pastebėtas krabaėdėms makakoms, iš esmės atitinka farmakologinį epkoritamabo veikimo mechanizmą. Šie gauti duomenys apėmė su doze susijusius nepageidaujamus klinikinius požymius (įskaitant vėmimą, sumažėjusį aktyvumą ir mirtingumą skiriant dideles dozes) ir citokinų išsiskyrimą, grįžtamuosius hematologinius pokyčius, grįžtamąjį B ląstelių skaičiaus sumažėjimą periferiniame kraujyje ir grįžtamąjį limfoidinių ląstelių skaičiaus sumažėjimą antriniuose limfoidiniuose audiniuose.

Mutageniškumas

Mutageniškumo tyrimų su epkoritamabu neatlikta.

Kancerogeniškumas

Kancerogeniškumo tyrimų su epkoritamabu neatlikta.

Vaisingumo sutrikdymas

Nors epkoritamabo poveikio gyvūnų vaisingumui tyrimų neatlikta, tačiau 5 savaičių trukmės bendrojo toksiškumo tyrimo metu krabaėdėms makakoms skiriant iki 1 mg/kg per savaitę epkoritamabo dozę į veną, jis patinų ar patelių reprodukinių organų toksikologinių pokyčių nesukėlė. Krabaėdėms makakoms skiriant didelę dozę, AUC ekspozicija (laiko vidurkis per 7 dienas) buvo panaši į tą, kuri buvo nustatyta rekomenduojama doze gydomiems pacientams (AUC_{0-7d}).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio acetatas trihidratas

Acto rūgštis
Sorbitolis (E420)
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ir (arba) tirpikliais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai.

Praskiestas epkoritamabas

Buvo įrodyta, kad paruošto vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje išlieka stabilios 24 valandas, įskaitant iki 12 valandų laikant kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C).

Dėl mikrobiologinio užterštumo pavojaus vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu paruoštas vaistinis preparatas nedelsiant nevartojamas, už jo laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas, ir šis laikas paprastai neturi viršyti 24 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent vaistinis preparatas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Stenkitės, kad vaistinis preparatas būtų kuo mažiau veikiamas dienos šviesos. Prieš leisdami epkoritamabo tirpalą palaukite, kol jis sušils iki kambario temperatūros. Nepanaudotą epkoritamabo tirpalą, kuris buvo laikomas ilgiau nei leistina laikymo trukmė, išmeskite.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklinis flakonas su bromobutilo gumos kamščiu, kurio sąlyčio dalis padengta fluoropolimeru, ir aliuminio plomba su šviesiai mėlynu plastikiniu nuplėšiamu dangteliu, kuriame yra 4 mg/0,8 ml koncentrato injekciniam tirpalui.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Epkoritamabą turi paruošti ir suleisti po oda sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas. Kiekvienas epkoritamabo flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Kiekviename flakone yra vaistinio preparato perteklius, kuris leidžia įtraukti paskirtą kiekį.

Epkoritamabas leidžiamas 28 dienų ciklais, laikantis 4.2 skyriuje nurodyto dozavimo grafiko.

Prieš vartojant epkoritamabą reikia apžiūrėti, ar jame nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Koncentratas turi būti bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas. Jeigu pakito tirpalo spalva, jis yra drumstas arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Epkoritamabo ruošimas

Epkoritamabą reikia ruošti naudojant aseptinį metodą. Praskiesto tirpalo filtruoti nereikia.

0,16 mg ir 0,8 mg epkoritamabo dozių paruošimo instrukcijos

Pradinės 0,16 mg dozės paruošimo instrukcijos – reikia atlikti 2 praskiedimus

Kiekvienam perkėlimo veiksmui naudokite tinkamo dydžio švirkštą, flakoną ir adatą.

1) Paruoškite epkoritamabo flakoną a) Iš šaldytuvo išimkite vieną 4 mg/0,8 ml epkoritamabo flakoną su šviesiai mėlynu dangteliu. b) Palaukite ne ilgiau kaip 1 valandą, kol flakonas sušils iki kambario temperatūros. c) Epkoritamabo flakoną atsargiai pasukiokite. Flakono NEGALIMA stipriai sukioti ar stipriai kratyti.
2) Atlikite pirmąjį praskiedimą a) Tinkamo dydžio tuščią flakoną pažymėkite užrašu „ A praskiedimas “. b) Perkelkite 0,8 ml epkoritamabo į flakoną A praskiedimas . c) Perkelkite 4,2 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) sterilaus tirpalo į flakoną A praskiedimas . Pradiniame praskiestame tirpale yra 0,8 mg/ml epkoritamabo. d) Flakoną A praskiedimas atsargiai pasukiokite 30–45 sek.
3) Atlikite antrąjį praskiedimą a) Tinkamo dydžio tuščią flakoną pažymėkite užrašu „ B praskiedimas “. b) Perkelkite 2,0 ml tirpalo iš flakono A praskiedimas į flakoną B praskiedimas . Flakono A praskiedimas daugiau nebereikia, jį reikia išmesti. c) Perkelkite 8,0 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) sterilaus tirpalo į flakoną B praskiedimas , kad gautumėte galutinę 0,16 mg/ml koncentraciją. d) Flakoną B praskiedimas atsargiai pasukiokite 30–45 sek.
4) Pritraukite dozę Pritraukite 1,0 ml praskiesto epkoritamabo iš flakono B praskiedimas į švirkštą. Flakono B praskiedimas daugiau nebereikia, jį reikia išmesti.
5) Pažymėkite švirkštą Ant švirkšto užrašykite vaistinio preparato pavadinimą, dozės stiprumą (0,16 mg), datą ir paros laiką. Praskiesto epkoritamabo laikymo sąlygos pateikiamos skyriuje 6.3.
6) Flakoną ir visą nepanaudotą epkoritamabo dalį išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų.

Tarpinės 0,8 mg dozės paruošimo instrukcijos – reikia atlikti 1 praskiedimą

Kiekvienam perkėlimo veiksmui naudokite tinkamo dydžio švirkštą, flakoną ir adatą.

1) Paruoškite epkoritamabo flakoną a) Iš šaldytuvo išimkite vieną 4 mg/0,8 ml epkoritamabo flakoną su šviesiai mėlynu dangteliu. b) Palaukite ne ilgiau kaip 1 valandą, kol flakonas sušils iki kambario temperatūros. c) Epkoritamabo flakoną atsargiai pasukiokite. Flakono NEGALIMA stipriai sukioti ar stipriai kratyti.
2) Praskieskite a) Tinkamo dydžio tuščią flakoną pažymėkite užrašu „ A praskiedimas “. b) Perkelkite 0,8 ml epkoritamabo į flakoną A praskiedimas . c) Perkelkite 4,2 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) sterilaus tirpalo į flakoną A praskiedimas , kad gautumėte galutinę 0,8 mg/ml koncentraciją.

d)	Flakoną A praskiedimas atsargiai pasukiokite 30–45 sek.
3)	Pritraukite dozę Pritraukite 1,0 ml praskiesto eporitamabo iš flakono A praskiedimas į švirkštą. Flakono A praskiedimas daugiau nebereikia, jį reikia išmesti.
4)	Pažymėkite švirkštą Ant švirkšto užrašykite vaistinio preparato pavadinimą, dozės stiprumą (0,8 mg), datą ir paros laiką. Praskiesto eporitamabo laikymo sąlygos pateikiamos skyriuje 6.3.
5)	Flakoną ir visą nepanaudotą eporitamabo dalį išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1759/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2023 m. rugsėjo 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tepkinly 48 mg injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 0,8 ml flakone yra 48 mg epcoritamabo (*epcoritamabum*), kurio koncentracija yra 60 mg/ml.

Kiekviename flakone yra vaistinio preparato perteklius, kuris leidžia pritraukti paskirtą kiekį.

Epcoritamabas yra humanizuotas imunoglobulinas G1 (IgG1)- bispecifinis antikūnas prieš CD3 ir CD20 antigenus, pagamintas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename Tepkinly flakone yra 21,9 mg sorbitolio. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas, kurio pH yra 5,5 ir osmolališkumas – maždaug 211 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Tepkinly monoterapija skirta recidyvuojančia ar refrakteria difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL) sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytos dvi ar daugiau sisteminio gydymo eilės, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Tepkinly turi būti skiriamas tik prižiūrint kvalifikuotam sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam gydymo antinavikiniais preparatais patirties. Prieš skiriant 1-ąjį epcoritamabo gydymo ciklą reikia turėti mažiausiai 1 dozę tocilizumabo tam atvejui, jei pasireikštų CIS. Per 8 valandas po ankstesnės tocilizumabo dozės skyrimo turi būti sudaryta galimybė gauti papildomą tocilizumabo dozę.

Dozavimas

Rekomenduojama premedikacija ir dozavimo grafikas

Tepkinly reikia leisti 28 dienų ciklais pagal toliau pateikiamą dozavimo grafiką, aprašytą 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozavimo grafikas

Dozavimo grafikas	Gydymo ciklas	Diena	Epkoritamabo dozė (mg) ^a
Kartą per savaitę	1 ciklas	1	0,16 mg (1-oji dozė)
		8	0,8 mg (2-oji dozė)
		15	48 mg (pirmoji pilna dozė)
		22	48 mg
Kartą per savaitę	2–3 ciklai	1, 8, 15, 22	48 mg
Kas dvi savaites	4–9 ciklai	1, 15	48 mg
Kas keturias savaites	10 ir tolesni ciklai	1	48 mg

^a0,16 mg yra pradinė dozė, 0,8 mg yra tarpinė dozė, o 48 mg yra pilna dozė.

Gydymas Tepkinly turi būti skiriamas tol, kol liga pradeda progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Išsami informacija apie rekomenduojamą premedikaciją citokinų išsiskyrimo sindromui (CIS) išvengti pateikta 2 lentelėje.

2 lentelė. Premedikacija prieš skiriant epkoritamabą

Ciklas	Pacientai, kuriems reikalinga premedikacija	Premedikacija	Skyrimas
1 ciklas	Visi pacientai	Prednizolonas (100 mg per burną ar į veną) arba deksametazonas (15 mg per burną ar į veną) arba atitikmuo	<ul style="list-style-type: none"> 30–120 min. prieš kiekvieną epkoritamabo leidimą kartą per savaitę Ir tris dienas iš eilės po kiekvieno epkoritamabo leidimo kartą per savaitę 1 ciklo metu
		<ul style="list-style-type: none"> Difenhidraminas (50 mg per burną ar į veną) arba atitikmuo Paracetamolis (650 – 1 000 mg per burną) 	<ul style="list-style-type: none"> 30–120 min. prieš kiekvieną epkoritamabo leidimą kartą per savaitę
2 ir tolesni ciklai	Pacientai, kuriems vartojant ankstesnę dozę pasireiškė 2 arba 3 laipsnio ^a CIS	Prednizolonas (100 mg per burną ar į veną) arba deksametazonas (15 mg per burną ar į veną) arba atitikmuo	<ul style="list-style-type: none"> 30–120 min. prieš sekantį epkoritamabo leidimą po to, kai pasireiškė 2 arba 3 laipsnio^a CIS Ir tris dienas iš eilės po kito epkoritamabo leidimo, kol epkoritamabas leidžiamas toliau, nebesireiškiant 2 ar didesnio laipsnio CIS

^aPacientams, kuriems pasireiškia 4 laipsnio CIS, gydymas epkoritamabu visam laikui nutraukiamas.

Labai rekomenduojama skirti profilaktinį gydymą nuo *Pneumocystis jirovecii* sukeltos pneumonijos (PCP) ir pūslelinės (*Herpes*) virusų sukeltųjų infekcijų, ypač kai pacientas kartu vartoja steroidus.

Tepkinly turi būti skiriamas pakankamai hidratuotiems pacientams. Pacientams, kuriems yra padidėjusi klinikinio navikų lizės sindromo (KNLS) rizika, rekomenduojama skirti skysčių ir profilaktinį gydymą šlapimo rūgšties kiekį mažinančiais vaistais.

Suleidus epkoritamabo, turi būti stebima, ar pacientams neatsiranda CIS ir (arba) su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo (IELSNS) požymių ir simptomų. Po 1-ojo ciklo 15-osios dienos 48 mg dozės skyrimo pacientus 24 valandoms reikia hospitalizuoti ir stebėti, ar nepasireiškia CIS ir (arba) IELSNS požymiai ir simptomai. Pacientams turi būti paaiškinta, kokie yra su CIS ir IELSNS susiję požymiai ir simptomai, ir nurodyta, kad jie nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu kuriuo nors metu pasireiškštų tokių požymių ar simptomų (žr. 4.4 skyrių).

Dozės keitimas ir nepageidaujamų reakcijų gydymas

Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS)

Epkoritamabu gydomiems pacientams gali išsivystyti CIS.

Įvertinkite ir gydykite kitas karščiavimo, hipoksijos ir hipotenzijos priežastis. Jei įtariamas CIS, jį reikia gydyti pagal 3 lentelėje pateiktas rekomendacijas. Pacientus, kuriems pasireiškia CIS, reikia dažniau stebėti per kitą suplanuotą epkoritamabo skyrimą.

3 lentelė. CIS laipsniai ir gydymo gairės

Laipsnis^a	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
1 laipsnis <ul style="list-style-type: none"> • Karščiavimas (temperatūra ≥ 38 °C) 	Skirti palaikomąjį gydymą, pvz., antipiretikų ir intraveninių skysčių Galima pradėti skirti deksametazoną ^b Tais atvejais, kai pacientas yra vyresnio amžiaus, navikas yra labai išplitęs, yra cirkuliuojančių naviko ląstelių, karščiavimo nepavyksta numalšinti antipiretikais <ul style="list-style-type: none"> • Reikia apsvarstyti galimybę taikyti anticitokininį gydymą tocilizumabu^d Jei CIS pasireiškia kartu su IELSNS, žr. 4 lentelę	Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol CIS reiškinys išnyks
2 laipsnis <ul style="list-style-type: none"> • karščiavimas (temperatūra ≥ 38 °C) ir <ul style="list-style-type: none"> • hipotenzija, kai vazopresorių nereikia ir (arba)	Skirti palaikomąjį gydymą, pvz., antipiretikų ir intraveninių skysčių Reikia apsvarstyti galimybę skirti deksametazoną ^b Rekomenduojama taikyti anticitokininį gydymą tocilizumabu ^d	Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol CIS reiškinys išnyks

Laipsnis ^a	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
<ul style="list-style-type: none"> hipoksija, kai reikia mažos tėkmės deguonies terapijos^e pro nosies kaniulę arba pučiant deguonį šalia paciento 	<p>Jei CIS numalšinti skiriant deksametazono ir tocilizumabo nepavyksta:</p> <ul style="list-style-type: none"> reikia skirti alternatyvų gydymą imunosupresantais^g ir metilprednizolonu 1 000 mg per parą į veną, kol pagerės klinikinė būklė <p>Jei CIS pasireiškia kartu su IELSNS, žr. 4 lentelę</p>	
<p>3 laipsnis</p> <ul style="list-style-type: none"> karščiavimas (temperatūra ≥ 38 °C) <p>ir</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipotenzija, kai reikia vazopresorių su vazopresinu arba be jo <p>ir (arba)</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipoksija, kai reikia didelės tėkmės deguonies terapijos^f pro nosies kaniulę, veido kaukę, nesandarią deguonies kaukę arba „Venturi“ kaukę 	<p>Skirti palaikomąjį gydymą, pvz., antipiretikų ir intraveninių skysčių</p> <p>Reikia skirti deksametazoną^c</p> <p>Rekomenduojama taikyti anticitokininį gydymą tocilizumabu^d</p> <p>Jei CIS numalšinti skiriant deksametazono ir tocilizumabo nepavyksta:</p> <ul style="list-style-type: none"> reikia skirti alternatyvų gydymą imunosupresantais^g ir metilprednizolonu 1 000 mg per parą į veną, kol pagerės klinikinė būklė <p>Jei CIS pasireiškia kartu su IELSNS, žr. 4 lentelę</p>	<p>Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol CIS reiškinys išnyks</p> <p>Pasireiškus 3-iojo laipsnio CIS, kuris trunka ilgiau kaip 72 valandas, gydymą epkoritamabu reikia nutraukti</p> <p>Jeigu pasireiškia daugiau nei 2 atskiri 3-iojo laipsnio CIS reiškiniai ir net jeigu per 72 valandas kiekvienas iš jų pagerėja iki 2-ojo laipsnio, gydymą epkoritamabu reikia nutraukti</p>
<p>4 laipsnis</p> <ul style="list-style-type: none"> karščiavimas (temperatūra ≥ 38 °C) <p>ir</p> <p>Hipotenzija, kai reikia ≥ 2 vazopresorių (išskyrus vazopresiną)</p> <p>ir (arba)</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipoksija, kai reikia teigiamo slėgio ventiliacijos (pvz., CPAP, BiPAP, intubacijos ir dirbtinės plaučių ventiliacijos) 	<p>Skirti palaikomąjį gydymą, pvz., antipiretikų ir intraveninių skysčių</p> <p>Reikia skirti deksametazoną^c</p> <p>Rekomenduojama taikyti anticitokininį gydymą tocilizumabu^d</p> <p>Jei CIS numalšinti skiriant deksametazono ir tocilizumabo nepavyksta:</p> <ul style="list-style-type: none"> reikia skirti alternatyvų gydymą imunosupresantais^g ir metilprednizolonu 1 000 mg per parą į veną, 	<p>Gydymą epkoritamabu nutraukti visam laikui</p>

Laipsnis ^a	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
	kol pagerės klinikinė būklė Jei CIS pasireiškia kartu su IELSNS, žr. 4 lentelę	
^a CIS laipsniai nustatomi pagal ASTCT sutartinius kriterijus ^b Deksametazono reikia skirti 10–20 mg per parą (arba lygiavertę dozę) ^c Deksametazono reikia skirti 10–20 mg į veną kas 6 val. ^d Skirti 8 mg/kg tocilizumabo į veną per 1 valandą (viena dozė neturi viršyti 800 mg). Prireikus tocilizumabo dozę pakartoti ne anksčiau kaip po 8 val. Per 24 val. galima skirti ne daugiau kaip 2 dozes ^e Mažos tėkmės deguonies terapija apibrėžiama kaip deguonies tiekimas < 6 l per minutę greičiu ^f Didelės tėkmės deguonies terapija apibrėžiama kaip deguonies tiekimas ≥ 6 l per minutę greičiu. ^g Riegler L et al. (2019)		

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (IELSNS)

Turi būti stebima, ar pacientams nepasireiškia IELSNS požymių ir simptomų. Turi būti atmetos kitos neurologinių simptomų priežastys. Jei įtariamas IELSNS, jį reikia gydyti pagal 4 lentelėje pateiktas rekomendacijas.

4 lentelė. IELSNS laipsniai ir gydymo gairės

Laipsnis ^a	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
1 laipsnis^b ICE balas ^c 7–9 ^b arba sumažėjęs sąmoningumo lygis ^b : pabunda savaime	Gydymas deksametazonu ^d Apsvarstyti galimybę skirti vaistinių preparatų nuo traukulių, nepasižyminčių raminamuoju poveikiu (pvz., levetiracetamo), kol IELSNS išnyks CIS kartu nepasireiškia: <ul style="list-style-type: none"> • anticitokininis gydymas nerekomenduojamas Jei kartu su IELSNS pasireiškia CIS: <ul style="list-style-type: none"> • gydymas deksametazonu^d; • jei įmanoma, vietoj tocilizumabo rinktis alternatyvų gydymą imunosupresantais^e 	Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol reiškinys išnyks

Laipsnis ^a	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
<p>2 laipsnis^b ICE balas^c 3–6 arba sumažėjęs sąmoningumo lygis^b: pabunda kalbinamas</p>	<p>Gydymas deksametazonu^f</p> <p>Apsvarstyti galimybę skirti vaistinių preparatų nuo traukulių, nepasižyminčių raminamuoju poveikiu (pvz., levetiracetamo), kol IELSNS išnyks</p> <p>CIS kartu nepasireiškia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anticitokininis gydymas nerekomenduojamas <p>Jei kartu su IELSNS pasireiškia CIS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gydymas deksametazonu^d; • jei įmanoma, vietoj tocilizumabo rinktis alternatyvų gydymą imunosupresantais^e 	<p>Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol reiškinys išnyks</p>
<p>3 laipsnis^b ICE balas^c 0–2 arba sumažėjęs sąmoningumo lygis^b: pabunda tik prisilietus, arba</p> <p>pasireiškia traukulių^b, kurie gali būti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bet kokie kliniškai pasireiškiantys, židininiai arba generalizuoti ir greitai praeinantys, traukuliai, <p>arba</p> <ul style="list-style-type: none"> • nekonvulsiniai traukuliai, matomi elektroencefalogramoje (EEG), kurie praeina po intervencijos, arba padidėjęs intrakranijinis spaudimas: židininė / lokali edema^b, nustatoma atlikus neurovaizdavimo tyrimus^c 	<p>Gydymas deksametazonu^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • jei atsako nėra, pradėti gydyti metilprednizolonu 1 000 mg per parą <p>Apsvarstyti galimybę skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo), kol IELSNS išnyks</p> <p>CIS kartu nepasireiškia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anticitokininis gydymas nerekomenduojamas <p>Kartu su IELSNS pasireiškus CIS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gydymas deksametazonu <ul style="list-style-type: none"> ○ jei atsako nėra, pradėti gydyti metilprednizolonu, 1 000 mg per parą • jei įmanoma, vietoj tocilizumabo rinktis alternatyvų gydymą imunosupresantais^e 	<p>Gydymą epkoritamabu nutraukti visam laikui</p>

<p>4 laipsnis^b ICE balas^{c, b} 0</p> <p>arba sumažėjęs sąmoningumo lygis^b, kai yra kuri nors iš šių būsenų:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paciento nepavyksta pažadinti arba reikalingi intensyvūs ar kartotiniai taktiliniai dirgikliai, kurie jį pažadintų, arba • stuporas ar koma arba <p>traukuliai^b, kurie gali būti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gyvybei pavojingi ilgai (> 5 min.) trunkantys traukuliai, arba • pasikartojantys ir kliniškai ar elektriškai pasireiškiantys traukuliai, tarp kurių pacientas negrįžta į pradinę būseną, arba <p>motoriniai sutrikimai^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gilus židininis motorinis silpnumas, toks kaip hemiparezė arba paraparezė, arba <p>padidėjęs intrakranijinis spaudimas / smegenų edema^b, kai atsiranda tokių požymių / simptomų kaip:</p> <ul style="list-style-type: none"> • difuzinė smegenų edema, nustatoma atlikus neurovaizdavimo tyrimus, arba • decerebrinė ar dekortikacinė kūno padėtis, <p>arba</p>	<p>Gydymas deksametazonu^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • jei atsako nėra, pradėti gydyti metilprednizolonu, 1 000 mg per parą; <p>Apsvarstyti galimybę skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo), kol IELSNS išnyks</p> <p>CIS kartu nepasireiškia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anticitokininis gydymas nerekomenduojamas <p>Kartu su IELSNS pasireiškus CIS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gydymas deksametazonu; <ul style="list-style-type: none"> ○ jei atsako nėra, pradėti gydyti metilprednizolonu, 1 000 mg per parą; • jei įmanoma, vietoj tocilizumabo rinktis alternatyvų gydymą imunosupresantais^e 	<p>Gydymą epkoritamabu nutraukti visam laikui</p>
--	--	---

Laipsnis ^a	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
<ul style="list-style-type: none"> • šeštojo galvinio nervo paralyžius arba • regos nervo disko edema arba • Kušingo triada 		
<p>^aIELSNS laipsniai nustatomi pagal ASTCT IELSNS sutartinius laipsnių nustatymo kriterijus</p> <p>^bIELSNS laipsnis nustatomas pagal sunkiausią reiškinį (ICE balą, sąmoningumo lygį, traukulius, motorinius sutrikimus, padidėjusį IKS / smegenų edemą), kurio negalima priskirti jokiai kitai priežasčiai.</p> <p>^cJei pacientą pavyksta pažadinti ir jam galima atlikti su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusios encefalopatijos (angl. <i>Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy</i>, ICE) įvertinimą, įvertinkite: orientavimąsi (kurie yra metai, kuris yra mėnuo, kokiam yra mieste ir kokioje ligoninėje = 4 balai); įvardijimą (įvardyti 3 daiktus, pvz., parodyti į laikrodį, rašiklį, sagą = 3 balai); nurodymų vykdymą (pvz., „parodykite man 2 pirštus“ arba „užsimerkite ir iškiškite liežuvį“ = 1 balas); rašymą (gebėjimas parašyti standartinį sakinį = 1 balas) bei dėmesį (suskaiciuoti atgaline tvarka nuo 100 dešimtimis = 1 balas). Jei paciento pažadinti ir ICE įvertinimo atlikti nepavyksta (4 laipsnio IELSNS) = 0 balų.</p> <p>^dDeksametazono reikia skirti 10 mg į veną kas 12 val.</p> <p>^eRiegler L et al. (2019)</p> <p>^f10–20 mg deksametazono į veną kas 12 val.</p> <p>^g10–20 mg deksametazono į veną kas 6 val.</p>		

5 lentelė. Rekomenduojami dozės pakeitimai dėl kitų nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujama reakcija ¹	Sunkumas ¹	Ką daryti
Infekcijos (žr. 4.4 skyrių)	1 – 4-ojo laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientams, kuriems yra aktyvi infekcija, gydymą epkoritamabu sustabdyti, kol infekcija nepraeis • Esant 4-ojo laipsnio reakcijai, apsvarstyti Tepkinly vartojimo nutraukimą visam laikui
Neutropenija ar febrilinė neutropenija (žr. 4.8 skyrių)	Absolūtus neutrofilų skaičius mažesnis kaip $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Gydymą epkoritamabu sustabdyti, kol absoliutus neutrofilų skaičius bus $0,5 \times 10^9/l$ ar didesnis
Trombocitopenija (žr. 4.8 skyrių)	Trombocitų skaičius mažesnis kaip $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Gydymą epkoritamabu sustabdyti, kol trombocitų skaičius bus $50 \times 10^9/l$ ar didesnis
Kitos nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių)	3-iojo ar aukštesnio laipsnio	<ul style="list-style-type: none"> • Gydymą epkoritamabu sustabdyti, kol toksinis poveikis sumažės iki 1-ojo laipsnio arba pradinės reikšmės
<p>¹Pagal Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinų bendros terminologijos (angl. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE</i>) kriterijų 5.0 versiją.</p>		

Praleista arba atidėta dozė

Būtina skirti pakartotinį pradinį ciklą (identišką 1 ciklui su standartine CIS profilaktika):

- jei nuo pradinės dozės (0,16 mg) iki tarpinės dozės (0,8 mg) praėjo daugiau nei 8 dienos, arba
- jei nuo tarpinės dozės (0,8 mg) iki pirmosios pilnos dozės (48 mg) praėjo daugiau nei 14 dienų, arba

- jei tarp pilnų dozių (48 mg) praėjo daugiau nei 6 savaitės

Po pakartotinio pradinio ciklo paciento gydymą reikia tęsti nuo kito suplanuoto gydymo ciklo (po ciklo, kurio metu dozė buvo atidėta) 1 dienos.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Manoma, kad pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Epkoritamabas nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Manoma, kad pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Epkoritamabas nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (apibrėžiamas kaip bendrojo bilirubino kiekis daugiau nei 3 kartus didesnis už VNR ir bet koks AST aktyvumas), o duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (apibrėžiamas kaip bendrojo bilirubino kiekis, daugiau nei 1,5–3 kartus didesnis už VNR, ir bet koks AST aktyvumas), yra nedaug. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Pacientams, kurių amžius \geq 65 metai, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Tepkinly saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Tepkinly skirtas leisti po oda. Jį reikia leisti tik poodine injekcija, geriausia į apatinę pilvo dalį arba šlaunį. Injekcijos vietą rekomenduojama keisti iš kairės į dešinę arba atvirkščiai, ypač kai leidžiama kartą per savaitę (t. y. 1–3 ciklų metu).

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Citokinių išsiskyrimo sindromas (CIS)

Epkoritamabą vartojantiems pacientams pasireiškė CIS, kuris gali būti pavojingas gyvybei ar mirtinas. Dažniausi CIS požymiai ir simptomai yra karščiavimas, hipotenzija ir hipoksija. Kiti CIS požymiai ir simptomai, kurie pasireiškė daugiau nei dviem pacientams, yra šaltkrėtis, tachikardija, galvos skausmas ir dusulys.

Dauguma CIS reiškinių pasireiškė 1 ciklo metu ir buvo susiję su pirmąja pilna eporitamabo doze. Profilaktiškai skirkite kortikosteroidų, kad sumažintumėte CIS riziką (žr. 4.2 skyrių).

Suleidus eporitamabo, turi būti stebima, ar pacientams neatsiranda CIS požymių ir simptomų. Po 1-ojo ciklo 15-osios dienos 48 mg dozės skyrimo pacientus 24 valandoms reikia hospitalizuoti ir stebėti, ar nepasireiškia CIS požymiai ir simptomai. Atsiradus pirmiesiems CIS požymiams ar simptomams, turi būti pradėtas tinkamas palaikomasis gydymas tocilizumabu ir (arba) kortikosteroidais (žr. 4.2 skyrių, 3 lentelę). Pacientams turi būti paaiškinta, kokie yra su CIS susiję požymiai ir simptomai, ir turi būti nurodyta, kad susisiektų su sveikatos priežiūros specialistu ir nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu kuriuo nors metu tokių požymių ar simptomų pasireikštų. Siekiant suvaldyti CIS, gali tekti laikinai atidėti arba visam laikui nutraukti gydymą eporitamabu. Tai priklauso nuo CIS sunkumo (žr. 4.2 skyrių).

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (IELSNS)

Eporitamabą vartojantiems pacientams pasireiškė IELSNS, įskaitant mirtiną atvejį. IELSNS gali pasireikšti kaip afazija, pakitęs sąmoningumo lygis, susilpnėję kognityviniai gebėjimai, motorinis silpnumas, traukuliai ir smegenų edema.

Dauguma IELSNS atvejų pasireiškė 1 gydymo eporitamabu ciklo metu, tačiau kai kurie iš jų prasidėjo vėliau.

Suleidus eporitamabo, turi būti stebima, ar pacientams neatsiranda IELSNS požymių ir simptomų. Po 1-ojo ciklo 15-osios dienos 48 mg dozės skyrimo pacientus 24 valandoms reikia hospitalizuoti ir stebėti, ar nepasireiškia IELSNS požymiai ir simptomai. Pasireiškus pirmiesiems IELSNS požymiams ar simptomams, turi būti pradėtas tinkamas gydymas kortikosteroidais ir raminamuoju poveikiu nepasižyminčiais vaistiniais preparatais nuo traukulių (žr. 4.2 skyrių). Pacientams turi būti paaiškinta, kokie yra su IELSNS susiję požymiai ir simptomai, ir kad šie reiškiniai gali pasireikšti vėliau. Pacientams turi būti nurodyta, kad susisiektų su sveikatos priežiūros specialistu ir nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu kuriuo nors metu tokių požymių ar simptomų pasireikštų. Gydymas eporitamabu turi būti atidėtas arba visam laikui nutrauktas vadovaujantis rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Sunkios infekcijos

Gydant eporitamabu gali padidėti infekcijų rizika. Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems eporitamabu, pasireiškė sunkių arba mirtinų infekcijų (žr. 4.8 skyrių).

Eporitamabo neturi būti skiriama pacientams, sergantiems kliniškai reikšminga aktyvia sistemeine infekcija.

Prieš gydymą eporitamabu ir jo metu prirėkus profilaktiškai turi būti skiriama antimikrobinų vaistinių preparatų (žr. 4.2 skyrių). Prieš leidžiant eporitamabo ir jo suleidus reikia stebėti, ar pacientams neatsirado infekcijos požymių ir simptomų, ir tinkamai gydyti. Pasireiškus febrilinei neutropenijai, pacientus reikia ištirti dėl galimos infekcijos bei gydyti antibiotikais, skysčiais ir skirti kitą palaikomąjį gydymą pagal vietines gaires.

Naviko lizės sindromas (NLS)

Eporitamabu gydomiems pacientams nustatyta NLS atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems yra padidėjusi NLS rizika, rekomenduojama skirti skysčių ir profilaktinį gydymą šlapimo rūgšties kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais. Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda NLS požymių arba simptomų, ypač pacientams, kuriems navikas yra labai išplitęs arba greitai proliferuojantis ir pacientams, kurių inkstų funkcija yra susilpnėjusi. Pacientams reikia atlikti biocheminius kraujo tyrimus ir nedelsiant skirti gydymą, esant pakitimams.

Naviko simptomų paūmėjimas

Buvo gauta pranešimų apie epkoritamabu gydytiems pacientams pasireiškusį naviko simptomų paūmėjimą (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškimas gali apimti lokalizuotą skausmą ir tinimą. Remiantis epkoritamabo veikimo mechanizmu, tikėtina, kad naviko simptomų paūmėjimas pasireiškia greičiausiai dėl T ląstelių susikaupimo naviko audiniuose po epkoritamabo skyrimo.

Specifinių naviko simptomų paūmėjimo rizikos veiksnių nenustatyta, tačiau, komplikacijų ir sergamumo rizika dėl masės efekto, antrinio naviko simptomų paūmėjimui, yra didesnė pacientams, kurių navikinio audinio masė yra didelė ir lokalizuojasi (yra) arti kvėpavimo takų ir (arba) gyvybiškai svarbaus organo. Pacientai, gydomi epkoritamabu, turi būti stebimi ir vertinami dėl naviko išplitimo kritinėse anatomicinėse vietose.

CD20-neigiama liga

Duomenų apie CD20-neigiama DDBLL sergančių pacientų gydymą Tepkinly yra nedaug, ir galimai CD20-neigiama DDBLL sergantiems pacientams gydymas gali būti mažiau naudingas nei CD20-teigiama DDBLL sergantiems pacientams. Reikia įvertinti galimą CD20-neigiama DDBLL sergančių pacientų gydymo Tepkinly riziką ir naudą.

Paciento kortelė

Gydytojas privalo informuoti pacientą apie CIS ir IELSNS riziką bei bet kokius CIS ir IELSNS požymius ir simptomus. Pacientams turi būti nurodyta nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei jiems pasireiškia CIS ir (arba) IELSNS požymių ir simptomų. Pacientams turi būti suteikta paciento kortelė ir nurodyta, kad kortelę reikia nešioti visą laiką. Šioje kortelėje aprašomi CIS ir IELSNS simptomai, kurių pasireiškimas turėtų paskatinti pacientą nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos.

Imunizacija

Gydant epkoritamabu negalima skirti gyvųjų ir (arba) gyvųjų susilpnintų vakcinų. Tyrimų su pacientais, kurie buvo paskiepyti gyvosiomis vakcinomis, neatlikta.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 21,9 mg sorbitolio, tai atitinka 27,33 mg/ml.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Dėl epkoritamabo gali laikinai padidėti tam tikrų uždegimą skatinančių citokinų kiekis, dėl to gali būti slopinamas CYP450 fermentų aktyvumas. Pradėjus epkoritamabu gydyti pacientus, gydomus CYP450 substratais su siauru terapinio poveikio indeksu, reikia apsvarstyti terapinio poveikio stebėjimo tikslumą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia nurodyti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo epkoritamabu metu ir paskui bent 4 mėnesius po paskutinės dozės suleidimo. Prieš pradėdami gydyti epkoritamabu vaisingo amžiaus moteris, išstirkite, ar jos nėra nėščios.

Nėštumas

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, epkoritamabą skiriant nėščioms moterims jis gali pakenkti vaisiui, įskaitant sukelti B ląstelių limfocitopeniją, normalaus imuninio atsako pakitimus. Duomenų apie epkoritamabo vartojimą nėštumo metu nėra. Epkoritamabo poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta. IgG1 antikūnai, tokie kaip epkoritamabas, gali prasiskverbti pro placentą ir sukelti poveikį vaisiui. Įspėkite nėščias moteris apie galimą pavojų vaisiui.

Epkoritamabo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevarato kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar epkoritamabas išsiskiria į motinos pieną ir koks yra jo poveikis pieno gamybai. Kadangi žinoma, kad IgG antikūnų patenka į motinos pieną, epkoritamabo poveikį naujagimiams gali lemti jo buvimas žindančių motinų piene. Gydomo epkoritamabu metu ir paskui bent 4 mėnesius po paskutinės dozės žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Epkoritamabo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių). Epkoritamabo poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Epkoritamabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Dėl galimo IELSNS pacientams reikia patarti būti atsargiems vairuojant, važiuojant dviračiu arba valdant sunkiuosius ar potencialiai pavojingus mechanizmus (arba tokios veiklos vengti, jei pasireiškia simptomai).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Epkoritamabo saugumas buvo įvertintas neatsitiktinių imčių vienos grupės tyrime, kuriame dalyvavo 167 recidyvuojančia arba refrakteria DBLL sergantys pacientai, kuriems anksčiau buvo taikytos bent dvi sisteminio gydymo eilės, įskaitant visus pacientus, kurie buvo įtraukti į 48 mg doze gydomą grupę ir gavo bent vieną epkoritamabo dozę.

Epkoritamabo ekspozicijos trukmės mediana buvo 3,7 mėn. (intervalas: 0–25 mėn.).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 20\%$) buvo CIS, nuovargis, neutropenija, reakcijos injekcijos vietoje, raumenų ir kaulų skausmas, pilvo skausmas, karščiavimas, pykinimas ir viduriavimas.

Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 52 % pacientų. Dažniausia sunki nepageidaujama reakcija ($\geq 10\%$) buvo citokinų išsiskyrimo sindromas (31 %). Septyniems pacientams (4,2 %) pasireiškė mirtina nepageidaujama reakcija (3 [1,8 %] pacientams pasireiškė pneumonija, 3 [1,8 %] – virusinė infekcija ir 1 [0,6 %] pacientui – IELSNS).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, pasireiškė 6,6 % pacientų. Gydymą epkoritamabu dėl pneumonijos reikėjo nutraukti 6 (3,6 %) pacientams, dėl virusinės infekcijos 3 (1,8 %) pacientams, dėl CIS, IELSNS ar nuovargio – po 1 (0,6 %) pacientą dėl kiekvieno reiškinio.

Dozę dėl nepageidaujamų reakcijų reikėjo atidėti 32 % pacientų. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių dozę reikėjo atidėti ($\geq 3\%$), buvo virusinės infekcijos (9,6 %), CIS (7,2 %), neutropenija (4,8 %), karščiavimas (3,0 %) ir trombocitopenija (3,0 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų metu epkoritamabo sukeltos nepageidaujamos reakcijos (6 lentelė) yra išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir jų dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios recidyvuojančia arba refrakteria DBLL sergantiems ir epkoritamabu gydytiems pacientams tyrimo GCT3013-01 metu

Organų sistemų klasė / pasirinktinai terminas arba nepageidaujama reakcija	Visų laipsnių	3–4 laipsnio
Infekcijos ir infestacijos		
Virusinė infekcija ^a	Labai dažnas	Dažnas
Pneumonija ^b	Labai dažnas	Dažnas
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija ^c	Dažnas	Dažnas
Grybelinės infekcijos ^d	Dažnas	
Sepsis ^e	Dažnas	Dažnas
Celiulitas	Dažnas	Dažnas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		
Naviko simptomų paūmėjimas	Dažnas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Neutropenija ^f	Labai dažnas	Labai dažnas
Anemija ^g	Labai dažnas	Labai dažnas
Trombocitopenija ^h	Labai dažnas	Dažnas
Limfopenija ⁱ	Dažnas	Dažnas
Febrilinė neutropenija	Dažnas	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai		
Citokinių išsiskyrimo sindromas ^j	Labai dažnas	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Apetito sumažėjimas	Labai dažnas	Nedažnas
Hipofosfatemija	Dažnas	Dažnas
Hipokalemija	Dažnas	Nedažnas
Hipomagnezemija	Dažnas	
Naviko lizės sindromas ^k	Dažnas	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai		
Galvos skausmas	Labai dažnas	Nedažnas
Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas ^j	Dažnas	
Širdies sutrikimai		
Širdies aritmijos ^l	Labai dažnas	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Pleuros efuzija	Dažnas	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Pilvo skausmas ^m	Labai dažnas	Dažnas
Pykinimas	Labai dažnas	Dažnas
Viduriavimas	Labai dažnas	
Vėmimas	Labai dažnas	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Išbėrimas ⁿ	Dažnas	
Niežėjimas	Dažnas	

Organų sistemų klasė / pasirinktinai terminas arba nepageidaujama reakcija	Visų laipsnių	3–4 laipsnio
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Raumenų ir kaulų skausmas ^o	Labai dažnas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Nuovargis ^p	Labai dažnas	Dažnas
Reakcijos injekcijos vietoje ^q	Labai dažnas	
Karščiavimas ^f	Labai dažnas	Nedažnas
Edema ^s	Labai dažnas	Dažnas
Tyrimai		
Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	Nedažnas
Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	Dažnas
Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	Dažnas	
Natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimas ^l	Dažnas	Nedažnas
Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	

Nepageidaujamų reakcijų laipsniai buvo nustatyti pagal 5.0 versijos NCI CTCAE

^aVirusinė infekcija apima besimptomę COVID-19 ligą, COVID-19, citomegalo viruso infekciją, citomegalo viruso pakartotinį suaktyvėjimą, virusinį gastroenteritą, paprastąją pūslelinę, juostinę pūslelinę ir burnos *herpes* infekciją

^bPneumonija apima COVID-19 pneumoniją ir pneumoniją

^cViršutinių kvėpavimo takų infekcija apima laringitą, faringitą, respiracinio sincitinio viruso sukeltą infekciją, rinitą, rinovirusinę infekciją ir viršutinių kvėpavimo takų infekciją

^dGrybelinės infekcijos apima kandidozę, stemplės kandidozę ir burnos kandidozę

^eSepsis apima bakteremiją, sepsį ir septinį šoką

^fNeutropenija apima neutropeniją ir sumažėjusį neutrofilų skaičių

^gAnemija apima anemiją ir sumažėjusią feritino koncentraciją serume

^hTrombocitopenija apima sumažėjusį trombocitų skaičių ir trombocitopeniją

ⁱLimfopenija apima limfocitų skaičiaus sumažėjimą ir limfopeniją

^jCIS ir IELSNS nepageidaujamų reakcijų laipsniai buvo nustatomi pagal Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos (angl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) kriterijus

^kNaviko lizės sindromo laipsniai buvo nustatomi remiantis Kairo-Bišopo kriterijais

^lŠirdies aritmijos apima bradikardiją, sinusinę bradikardiją, sinusinę tachikardiją, supraventrikulinę tachikardiją ir tachikardiją

^mPilvo skausmas apima diskomfortą pilve, pilvo skausmą, apatinės pilvo dalies skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą ir pilvo skausmingumą

ⁿIšbėrimas apima išbėrimą, eriteminį bėrimą, makulopapulinį bėrimą ir pustulinį bėrimą

^oRaumenų ir kaulų skausmas apima nugaros skausmą, kaulų skausmą, šono skausmą, krūtinės raumenų ir kaulų skausmą, mialgiją, kaklo skausmą, su širdimi nesusijusį krūtinės skausmą, skausmą, galūnių skausmą ir stuburo skausmą

^pNuovargis apima asteniją, nuovargį ir letargiją

^qReakcijos injekcijos vietoje apima kraujosruvą injekcijos vietoje, eritemą injekcijos vietoje, hipertrofiją injekcijos vietoje, uždegimą injekcijos vietoje, gumbą injekcijos vietoje, skausmą

injekcijos vietoje, niežėjimą injekcijos vietoje, bėrimą injekcijos vietoje, reakciją injekcijos vietoje, patinimą injekcijos vietoje ir dilgėlinę injekcijos vietoje

*Karščiavimas apima kūno temperatūros padidėjimą ir karščiavimą

*Edema apima veido edemą, generalizuotą edemą, edemą, periferinę edemą ir periferinį patinimą

*Natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimas apima natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimą ir hiponatremiją

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Citokinių išsiskyrimo sindromas

Bet kurio laipsnio CIS pasireiškė 51 % (85 iš 167) eporitamabu gydytų pacientų. 1 laipsnio pasireiškimo dažnis buvo 31 %, 2 laipsnio – 17 %, o 3 laipsnio – 3,0 % pacientų. Pasikartojantis CIS pasireiškė 17 % pacientų. Bet kurio laipsnio CIS 6,6 % pacientų pasireiškė po pradinės dozės (1 ciklo 1 dieną); 13 % – po tarpinės dozės (1 ciklo 8 dieną); 44 % – po pirmosios pilnos dozės (1 ciklo 15 dieną), 4,6 % po antrosios pilnos dozės (1 ciklo 22 dieną) ir 2,8 % po trečiosios pilnos dozės (2 ciklo 1 dieną) ar vėliau. Laiko mediana iki CIS pasireiškimo pradžios nuo paskutinės suleistos eporitamabo dozės buvo 2 dienos (intervalas: 1–11 d.). Laiko mediana iki pasireiškimo pradžios nuo pirmosios pilnos dozės buvo 20,2 val. (intervalas: 0,2–7 d.). CIS išnyko 100 % pacientų, o CIS reiškinų trukmės mediana buvo 2 dienos (intervalas: 0,1–27 d.).

Tarp 85 pacientų, kuriems pasireiškė CIS, dažniausi CIS požymiai ir simptomai buvo karščiavimas (99 %), hipotenzija (31 %) ir hipoksija (19 %). Kiti daugiau nei dviem pacientams pasireiškė CIS požymiai ir simptomai buvo šaltkrėtis (11 %), tachikardija (įskaitant sinusinę tachikardiją [9 %]), dusulys (3,5 %) ir galvos skausmas (3,5 %). 2,4 % pacientų, kuriems pasireiškė CIS, kartu buvo nustatytas ir praeinantis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (ALT arba AST > 3 x VNR). Stebėjimo ir gydymo gairės pateikiamos 4.2 ir 4.4 skyriuose.

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas

IELSNS pasireiškė 6,0 % eporitamabu gydytų pacientų: 4,2 % 1 laipsnio ir 1,2 % 2 laipsnio. Vienam pacientui (0,6 %) pasireiškė 5 laipsnio (mirtinas) IELSNS. Laiko mediana iki pirmojo IELSNS pasireiškimo nuo gydymo eporitamabu pradžios (1 ciklo 1 dienos) buvo 16,5 d. (intervalas: 8-141 d.). Skiriant palaikomąjį gydymą, 90 % pacientų (9 iš 10) IELSNS išnyko. Laiko iki IELSNS išnykimo mediana buvo 5 dienos (intervalas: 1–9 d.). Iš 10 pacientų, kuriems pasireiškė IELSNS, 20 % pacientų IELSNS prasidėjo anksčiau nei CIS, 40 % pacientų – kartu su CIS, 10 % pacientų – po CIS pradžios, o 30 % pacientų – nesant CIS.

Sunkios infekcijos

Bet kurio laipsnio sunkios infekcijos pasireiškė 25 % eporitamabu gydytų pacientų. Dažniausios sunkios infekcijos buvo COVID-19 (6,6 %), COVID-19 pneumonija (4,2 %), pneumonija (3,6 %), sepsis (2,4 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (1,8 %), bakteremija (1,2 %) ir septinis šokas (1,2 %). Laiko iki pirmosios sunkios infekcijos pradžios nuo gydymo eporitamabu pradžios (1 ciklo 1 dienos) mediana buvo 56 dienos (intervalas: 4–631 d.), o trukmės mediana buvo 15 dienų (intervalas: 4–125 d.). 5 laipsnio infekcijos pasireiškė 7 (4,2 %) pacientams.

Neutropenija

Bet kurio laipsnio neutropenija pasireiškė 31 % pacientų, įskaitant 23 % pacientų, kuriems pasireiškė 3–4 laipsnio reiškiniai. Laiko iki pirmojo neutropenijos / sumažėjusio neutrofilų skaičiaus epizodo pradžios mediana buvo 65 dienos (intervalas: 1–750 d.), o trukmės mediana buvo 15 dienų (intervalas: 2–155 d.). Tarp 51 paciento, kuriems pasireiškė neutropenijos / sumažėjusio neutrofilų skaičiaus reiškiniai, 51 % pacientų šiems reiškiniams gydyti buvo skirti G-CSF.

Naviko lizės sindromas

NLS nustatytas 1,8 % pacientų. Vienam pacientui jis prasidėjo 14 dieną ir praėjo 17 dieną. Dar dviem pacientams NLS prasidėjo 8 dieną ir 33 dieną, abu reiškiniai išliko iki mirties; mirtį sukėlė ligos progresavimas.

Naviko simptomų paūmėjimas

Naviko simptomų paūmėjimas pasireiškė 3,0 % pacientų, visi atvejai buvo 2-ojo laipsnio. Pasireiškimo laiko mediana buvo 17 dienų (intervalas 9–34 dienos), trukmės mediana 15,5 dienos (intervalas 1–50 dienų).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju reikia stebėti, ar pacientui neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir nedelsiant taikyti tinkamą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistai, kiti priešnavikiniai vaistai, ATC kodas – **dar nepriskirtas**.

Veikimo mechanizmas

Epkoritamabas yra humanizuotas IgG1 bispecifinis antikūnas, kuris jungiasi prie specifinio ekstraląstelinio CD20 epitopo ant B ląstelių ir CD3 ant T ląstelių. Epkoritamabo veikimas priklauso nuo vienu metu vykstančio epkoritamabo susijungimo su CD20 ekspresuojančiomis vėžio ląstelėmis ir CD3 ekspresuojančiomis endogeninėmis T ląstelėmis. Tai skatina specifinį T ląstelių aktyvinimą ir T ląstelių lemiamą CD20 ekspresuojančių ląstelių žūtį.

Epkoritamabo Fc regionas yra nuslopintas, kad būtų išvengta nuo taikinio nepriklausomų imuninių efektorių mechanizmų, tokių kaip nuo antikūnų priklausomas ląstelių citotoksiškumas (angl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), nuo komplemento priklausomas ląstelių citotoksiškumas (angl. *complement-dependent cellular cytotoxicity*, CDC) ir nuo antikūnų priklausoma ląstelių fagocitozė (angl. *antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP).

Farmakodinaminis poveikis

Epkoritamabas sukėlė greitą ir ilgalaikį cirkuliuojančių B ląstelių nykimą (apibrėžiamą kaip CD19 B ląstelių skaičius < 10 ląstelių/ μ l tiriamiesiems, kuriems gydymo pradžioje buvo aptinkama B ląstelių). Gydymo pradžioje cirkuliuojančių B ląstelių buvo aptinkama 21 % tiriamųjų (n = 33). Nustatytas laikinas cirkuliuojančių T ląstelių kiekio sumažėjimas iš karto po kiekvienos 1 ciklo dozės, o vėliau – T ląstelių kiekio padidėjimas tolesnių ciklų metu.

Epkoritamabo suleidus po oda, praeinantis ir nedidelis atrinktų cirkuliuojančių citokinų (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 ir IL-10) padidėjimas dažniausiai pasireiškė po pirmosios pilnos dozės (48 mg), o didžiausias kiekis susidarė nuo dozės suleidimo praėjus nuo 1 iki 4 dienų. Prieš leidžiant tolesnę pilną dozę citokinų kiekis sumažėjo iki gydymo pradžioje buvusio kiekio, tačiau po 1-ojo ciklo taip pat gali būti stebimas citokinų kiekio padidėjimas.

Imunogeniškas

Dažnai buvo aptinkama antikūnų prieš vaistą (APV). Gydomo metu susidariusių APV dažnis skiriant patvirtintą 48 mg dozavimo režimą tyrimų GCT3013-01 ir GCT3013-04 tikslinėje DDBLL populiacijoje atitinkamai buvo 2,9 % (2,9 % teigiamų, 2,9 % neaiškių ir 94,3 % neigiamų tyrimų, N=140 vertintinų pacientų) ir 2,6 % (2,6 % teigiamų, 2,6 % neaiškių ir 94,9 % neigiamų tyrimų, N=39 vertintinų pacientų). APV įtakos farmakokinetikai, veiksmingumui ar saugumui stebėta nebuvo, tačiau duomenų vis dar yra nedaug. Neutralizuojantys antikūnai vertinti nebuvo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tyrimas GCT3013-01 (EPCORE NHL-1) buvo atvirasis kelių kohortų daugiacentris vienos grupės tyrimas, kurio metu buvo vertinamas epkoritamabo monoterapijos skyrimas recidyvuojančia arba refrakteria didelių B ląstelių limfoma (DBLL), įskaitant difuzinę didelių B ląstelių limfomą (DDBLL), sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytos bent dvi sisteminio gydymo eilės. Tyrimą sudarė dozės didinimo ir išplėtimo dalys. Tyrimo išplėtimo dalis apėmė agresyvios ne Hodžkino limfomos (aNHL) kohortą, indolentinės NHL (iNHL) kohortą ir mantijos ląstelių limfomos (MLL) kohortą. Pagrindinę aNHL kohortą sudarė DBLL sergantys pacientai (N = 157), įskaitant DDBLL sergančius pacientus (N = 139, iš jų 12 pacientų turėjo MYC, BCL2 ir (arba) BCL6 persitvarkymus, t. y. DH/TH), didelio laipsnio B ląstelių limfoma (DLBLL) (N = 9) sergančius pacientus, 3B laipsnio folikuline limfoma (FL) sergančius pacientus (N = 5) ir pacientus, sergančius pirmine tarpuplaučio B ląstelių limfoma (PTBLL) (N = 4). DLBLL kohortoje 29 % (40/139) pacientų buvo DLBLL, transformuota iš indolentinės limfomos. Į tyrimą įtraukti pacientai turėjo atitikti šiuos kriterijus: dokumentais patvirtinta CD20+ brandžių B ląstelių neoplazma pagal PSO 2016 m. arba 2008 m. klasifikaciją, remiantis reprezentatyvia patologijos ataskaita, ankstesnė autologinė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (KKLT) buvo nesėkminga arba KKLT nebuvo galima atlikti, limfocitų skaičius buvo $< 5 \times 10^9/l$, ir anksčiau buvo taikytas bent vienas gydymo būdas, apimantis monokloninius antikūnus prieš CD20.

Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių limfoma buvo išplitusi į centrinę nervų sistemą (CNS), kurie anksčiau buvo gydyti taikant alogeninę KKLT arba solidinio organo transplantaciją, kurie sirgo lėtinėmis besitęsiančiomis infekcinėmis ligomis, bet kurie pacientai, kuriems nustatytas susilpnėjęs T ląstelių imunitetas, kurių kreatinino klirensas buvo mažesnis nei 45 ml/min., alaninaminotransferazės aktyvumas > 3 kartus viršijo viršutinę normos ribą, širdies išstūmimo frakcija buvo mažesnė nei 45 % ir kurie sirgo kliniškai reikšminga širdies ir kraujagyslių liga. Veiksmingumas buvo įvertintas 139 DDBLL sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi bent viena po oda leidžiama epkoritamabo doze 4 savaičių (t. y. 28 dienų) ciklais. Epkoritamabo monoterapija buvo skiriama taip:

- 1 ciklas: 0,16 mg epkoritamabo 1 dieną, 0,8 mg 8 dieną, 48 mg 15 ir 22 dienomis;
- 2–3 ciklai: 48 mg epkoritamabo 1, 8, 15 ir 22 dienomis;
- 4–9 ciklai: 48 mg epkoritamabo 1 ir 15 dienomis;
- 10 ir tolesni ciklai: 48 mg epkoritamabo 1 dieną.

Pacientai epkoritamabu buvo toliau gydomi, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis.

Demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos pateikti (-os) 7 lentelėje.

7 lentelė. DDBLL sergančių pacientų demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos tyrimo GCT3013-01 metu

Charakteristikos	(N = 139)
Amžius	
Mediana, metais (min., maks.)	66 (22, 83)
< 65 m., n (%)	66 (47)
Nuo 65 iki < 75 m., n (%)	44 (32)
≥ 75 m., n (%)	29 (21)
Vyrai, n (%)	85 (61)

Charakteristikos	(N = 139)
Rasė, n (%)	
Baltaodžiai	84 (60)
Azijiečiai	27 (19)
Kiti	5 (4)
Nenurodyta	23 (17)
Fizinė būklė pagal ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Ligos stadija^c pirminės diagnozės metu, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Anksčiau skirtų gydymo nuo limfomos eilių skaičius	
Mediana (min., maks.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
DDBLL ligos istorija; n (%)	
Nauja DDBLL	97 (70)
DDBLL transformuota iš indolentinės limfomos	40 (29)
Centrinės laboratorijos atlikta FISH analizė^d, N = 88	
Limfoma su dviem / trimis genetiniais persitvarkymais, n (%)	12 (14)
Ankstesnė autologinė KKLТ	26 (19)
Ankstesnė terapija; n (%)	
Ankstesnis gydymas CAR-T	53 (38)
Pirminė refrakteri liga ^a	82 (59)
Refrakteri ≥ 2 anksčiau vienai po kitos skirtoms gydymo nuo limfomos eilėms ^b	104 (75)
Refrakteri paskutinei sisteminės priešnavikinės terapijos linijai ^b	114 (82)
Refrakteri ankstesnei terapijai prieš CD20	117 (84)
Refrakteri CAR-T	39 (28)
^a Laikoma, kad pacientui yra pirminis refrakterumas, jei pacientas atsparus pirmosios eilės gydymui nuo limfomos.	
^b Laikoma, kad pacientui yra refrakteri liga, jei liga progresuoja gydymo metu arba per < 6 mėnesius po gydymo užbaigimo. Laikoma, kad pacientui yra recidyvuojanti liga, jei liga pasikartojo praėjus ≥ 6 mėnesiams po gydymo užbaigimo.	
^c Stadija pagal Ann Arbor.	
^d Post hoc FISH analizė centrinėje laboratorijoje buvo atlikta naudojant prieinamus diagnostinius pradinius naviko audinio pjūvius, gautus iš 88 DDBLL sergančių pacientų.	

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo nustatyta remiantis bendru atsako dažniu (BAD), kurį pagal Lugano kriterijus (2014 m.) nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK). Tolesnio stebėjimo laiko mediana buvo 10,7 mėnesio (intervalas: 0,3–17,9 mėn.). Ekspozicijos trukmės mediana buvo 4,1 mėnesio (intervalas: 0–18 mėn.).

8 lentelė. Veiksmingumo DDBLL sergantiems pacientams rezultatai tyrimo GCT3013-01 metu^a

Vertinamoji baigtis NPK vertinimas	Epkoritamabas (N = 139)
BAD ^b , n (%)	86 (62)
(95 % PI)	(53,3; 70)

Vertinamoji baigtis NPK vertinimas	Epkoritamabas (N = 139)
VA ^b , n (%)	54 (39)
(95 % PI)	(30,7; 47,5)
DA, n (%)	32 (23)
(95 % PI)	(16,3; 30,9)
AT ^b	
Mediana (95 % PI), mėnesiai	15,5 (9,7; NP)
VAT ^b	
Mediana (95 % PI), mėnesiai	NP (12,0; NP)
LIA mediana (intervalas), mėnesiai	1,4 (1; 8,4)
PI = pasikliautinis intervalas; VA = visiškas atsakas; AT = atsako trukmė; VAT = visiško atsako trukmė; NPK = nepriklausomas peržiūros komitetas; BAD = bendras atsako dažnis; DA = dalinis atsakas; LIA = laikas iki atsako ^a Pagal Lugano kriterijus (2014 m.) nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK) ^b Įtraukti pacientai, kuriems pagal Lugano kriterijus nustatyta pradinė PL arba pagal LYRIC kriterijus nustatyta IR, kurie vėliau pasiekė DA arba VA.	

Laiko iki VA mediana buvo 2,6 mėnesio (intervalas: 1,2 – 10,2 mėn.).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti epkoritamabo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant brandžių B ląstelių piktybines ligas, pediatriinių tyrimų plano (PTP) nustatytomis sąlygomis patvirtintai indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po oda suleisto epkoritamabo populiacijos farmakokinetinės savybės buvo aprašytos taikant dviejų skyrių modelį su pirmosios eilės poodine absorbcija ir nuo taikinio priklausoma vaistinio preparato eliminacija. Nustatytas vidutinis ar didelis epkoritamabo farmakokinetikos kintamumas, kuris apibūdinamas kintamumu tarp skirtingų pacientų (angl. *inter-individual variability*, IIV), kai epkoritamabo FK parametrų variacijos koeficientas (VK) svyravo nuo 25,7 % iki 137,5 %.

Remiantis pagal populiacijos farmakokinetinį modeliavimą individualiai apskaičiuota ekspozicija po oda suleidus rekomenduojamą 48 mg epkoritamabo dozę, epkoritamabo geometrinis vidurkis (VK %) C_{max} yra 10,8 µg/ml (41,7 %), o AUC_{0-7d} – 68,9 dienos*µg/ml (45,1 %) vienos dozės per savaitę dozavimo grafiko pabaigoje. 12 savaitę C_{trough} yra 8,4 (53,3 %) µg/ml.

Epkoritamabo geometrinis vidurkis (VK %) C_{max} yra 7,52 µg/ml (41,1 %), o AUC_{0-14d} yra 82,6 dienos*µg/ml (49,3 %) vienos dozės kas dvi savaites dozavimo grafiko pabaigoje. Vartojant kas dvi savaites, C_{trough} yra 4,1 (73,9 %) µg/ml.

Epkoritamabo geometrinis vidurkis (VK %) C_{max} yra 4,76 µg/ml (51,6 %), o AUC_{0-28d} yra 74,3 dienos*µg/ml (69,5 %), esant nusistovėjusiai koncentracijai, vartojant kas keturias savaites. Vartojant kas keturias savaites, C_{trough} yra 1,2 (130 %) µg/ml.

Absorbcija

Pacientams, sergantiems DBLL ir gydomiems pilna 48 mg doze, didžiausia koncentracija susidarė maždaug po 3–4 dienų (T_{max}).

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos FK modeliu geometrinio vidurkio (VK %) centrinis pasiskirstymo tūris yra 8,27 l (27,5 %), o tariamas pasiskirstymo tūris nusistovėjusioje būsenoje yra 25,6 l (81,8 %).

Biotransformacija

Epkoritamabo metabolinės apykaitos kelias tiesiogiai netirtas. Tikėtina, kad epkoritamabas (kaip ir kiti terapinio poveikio baltymai) vykstant katabolizmui yra skaidomas į mažus peptidus ir aminorūgštis.

Eliminacija

Tikėtina, kad epkoritamabo įsotinamasis klirensas priklauso nuo taikinių. Klirensas (l/d.) geometrinis vidurkis (VK %) yra 0,441 (27,8 %). Epkoritamabo pusinės eliminacijos periodas priklauso nuo koncentracijos. Naudojant populiacijos FK modelį apskaičiuotas geometrinis pilnos epkoritamabo dozės (48 mg) pusinės eliminacijos periodo vidurkis svyravo nuo 22 iki 25 dienų, atsižvelgiant į vartojimo dažnumą.

Ypatingos populiacijos

Įvertinus kūno masės skirtumus, atsižvelgiant į pacientų amžių (20–89 m.), lytį arba rasę / etninę priklausomybę (baltaodžiai, azijiečiai ir kt.), lengvą ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (kreatinino klirensas nuo ≥ 30 ml/min. iki < 90 ml/min.) ir nesunkų kepenų funkcijos sutrikimą (bendrojo bilirubino kiekis \leq VNR ir AST aktyvumas $>$ VNR arba bendrojo bilirubino kiekis 1-1,5 karto viršija VNR esant bet kokiam AST aktyvumui) kliniškai reikšmingo poveikio epkoritamabo farmakokinetikai nenustatyta (AUC 1 ciklo metu yra maždaug 36 %). Pacientai, sergantys sunkia ar galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (bendrojo bilirubino kiekis > 3 kartus viršija VNR esant bet kokiam AST aktyvumui), netirti. Duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis $> 1,5$ –3 kartus viršija VNR esant bet kokiam AST aktyvumui, $N = 1$), yra labai mažai. Todėl epkoritamabo farmakokinetika šioms populiacijoms nežinoma.

Kaip ir visų kitų terapinio poveikio baltymų, epkoritamabo farmakokinetikai statistiškai reikšmingą poveikį turi kūno masė (39–144 kg). Remiantis ekspozicijos ir atsako analize ir klinikiniais duomenimis bei atsižvelgiant į ekspoziciją pacientams, kurių kūno masė yra maža (pvz., 46 kg) arba didelė (pvz., 105 kg), ir ekspoziciją skirtingų kūno masės kategorijų (< 65 kg, nuo 65 iki < 85 , ≥ 85) pacientams, poveikis ekspozicijai nėra kliniškai reikšmingas.

Vaikų populiacija

Epkoritamabo farmakokinetika pacientams vaikams neištirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Gyvūnų farmakologija ir (arba) toksikologija

Epkoritamabo toksinio poveikio gyvūnų reprodukcijai ar vystymuisi tyrimų neatlikta. Poveikis, kuris buvo pastebėtas krabaėdėms makakoms, iš esmės atitinka farmakologinį epkoritamabo veikimo mechanizmą. Šie gauti duomenys apėmė su doze susijusius nepageidaujamus klinikinius požymius (įskaitant vėmimą, sumažėjusį aktyvumą ir mirtingumą skiriant dideles dozes) ir citokinų išsiskyrimą, grįžtamuosius hematologinius pokyčius, grįžtamąjį B ląstelių skaičiaus sumažėjimą

periferiniame kraujyje ir grįžtamąjį limfoidinių ląstelių skaičiaus sumažėjimą antriniuose limfoidiniuose audiniuose.

Mutageniškumas

Mutageniškumo tyrimų su eporitamabu neatlikta.

Kancerogeniškumas

Kancerogeniškumo tyrimų su eporitamabu neatlikta.

Vaisingumo sutrikdymas

Nors eporitamabo poveikio gyvūnų vaisingumui tyrimų neatlikta, tačiau 5 savaičių trukmės bendrojo toksiškumo tyrimo metu krabaėdėms makakoms skiriant iki 1 mg/kg per savaitę eporitamabo dozę į veną, jis patinų ar patelių reprodukcinę organų toksikologinių pokyčių nesukėlė. Krabaėdėms makakoms skiriant didelę dozę, AUC ekspozicija (laiko vidurkis per 7 dienas) buvo panaši į tą, kuri buvo nustatyta rekomenduojama doze gydomiems pacientams (AUC_{0-7d}).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio acetatas trihidratas
Acto rūgštis
Sorbitolis (E420)
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ir (arba) tirpikliais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai.

Paruoštas eporitamabas

Buvo įrodyta, kad paruošto vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje išlieka stabilios 24 valandas, įskaitant iki 12 valandų laikant kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C).

Dėl mikrobiologinio užterštumo pavojaus vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu paruoštas vaistinis preparatas nedelsiant nevertojamas, už jo laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas, ir šis laikas paprastai neturi viršyti 24 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent vaistinis preparatas buvo paruoštas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Stenkitės, kad vaistinis preparatas būtų kuo mažiau veikiamas dienos šviesos. Prieš leisdami eporitamabo tirpalą palaukite, kol jis sušils iki kambario temperatūros. Nepanaudotą eporitamabo tirpalą, kuris buvo laikomas ilgiau nei leistina laikymo trukmė, išmeskite.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto / pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklinis flakonas su bromobutilo gumos kamščiu, kurio sąlyčio dalis padengta fluoropolimeru, ir aliuminio plomba su oranžiniu plastikiniu nuplėšiamu dangteliu, kuriame yra 48 mg/0,8 ml injekcinio tirpalo.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Epkoritamabą turi paruošti ir suleisti po oda sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas.

Kiekvienas epkoritamabo flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Kiekviename flakone yra vaistinio preparato perteklius, kuris leidžia pritraukti paskirtą kiekį.

Epkoritamabas leidžiamas 28 dienų ciklais, laikantis 4.2 skyriuje nurodyto dozavimo grafiko.

Prieš vartojant epkoritamabą reikia apžiūrėti, ar jame nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva.

Injekcinis tirpalas turi būti bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas. Jeigu pakito tirpalo spalva, jis yra drumstas arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

48 mg pilnos dozės ruošimo instrukcijos – **skiesti nereikia**

Tepkinly 48 mg flakonas tiekiamas kaip paruoštas naudoti tirpalas, kurio prieš vartojant nereikia praskiesti.

Epkoritamabą reikia ruošti naudojant aseptinį metodą. Tirpalo filtruoti nereikia.

1) Paruoškite epkoritamabo flakoną
a) Iš šaldytuvo išimkite vieną 48 mg epkoritamabo flakoną su oranžiniu dangteliu.
b) Palaukite ne ilgiau kaip 1 valandą, kol flakonas sušils iki kambario temperatūros.
c) Epkoritamabo flakoną atsargiai pasukiokite.
Flakono NEGALIMA stipriai sukiooti ar stipriai kratyti.
2) Pritraukite dozę
Pritraukite 0,8 ml epkoritamabo į švirkštą.
3) Švirkštą pažymėkite
Ant švirkšto užrašykite vaistinio preparato pavadinimą, dozės stiprumą (48 mg), datą ir paros laiką.
Paruošto epkoritamabo laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.
4) Flakoną ir visą nepanaudotą epkoritamabo dalį išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1759/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2023 m. rugsėjo 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Papildomos rizikos mažinimo priemonės svarbiai nustatytai CIS ir IELSNS rizikai sumažinti yra epkoritamabu gydomiems pacientams skirta paciento kortelė.

Prieš pateikdamas epkoritamabą į rinką kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi suderinti paciento kortelės turinį ir formatą, įskaitant visuomenės informavimo, platinimo metodus ir visus kitus programos aspektus, su kompetentinga nacionaline institucija.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, į kurios rinką epkoritamabas išleidžiamas, epkoritamabą skiriantiems sveikatos priežiūros specialistams ir epkoritamabu gydomiems pacientams būtų prieinama ar jiems būtų pateikta paciento kortelė, kurioje pacientams bus pateikiama informacija ir paaiškinimai apie CIS ir IELSNS riziką.

Paciento kortelėje bus toliau nurodyta svarbiausia informacija:

- informacija apie CIS ir IELSNS požymius / simptomus;
 - įspėjimas pacientams, kad pastebėję bet kuriuos CIS ir IELSNS požymius ar simptomus jie nedelsdami kreiptųsi į savo sveikatos priežiūros specialistus / skubiosios pagalbos skyrių;
 - įspėjamasis pranešimas bet kuriuo metu (įskaitant neatidėliotinos medicinos pagalbos atvejus) pacientą gydantiems sveikatos priežiūros specialistams, kad pacientas vartoja epkoritamabą;
 - epkoritamabą paskyrusio gydytojo kontaktinė informacija.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): Registruotojas turi pateikti atnaujintą klinikinio tyrimo ataskaitą GCT3013-01 tyrimo dozės didinimo daliai.	2023 m. gruodžio 22 d.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekdamas patvirtinti epkoritamabo saugumą ir veiksmingumą gydant recidyvuojančią arba refrakterią DDBLL po dviejų ar daugiau sisteminio gydymo eilių, turi būti pateikta pirminė (įskaitant galutinę BI analizę) ir galutinė klinikinio tyrimo GCT3013-05 ataskaita. - Pirminės analizės klinikinio tyrimo ataskaita (įskaitant galutinę BI analizę) – pateikti: 2024 m. 4 ketvirtį - Galutinė klinikinio tyrimo ataskaita – pateikti: 2029 m. 1 ketvirtį.	2024 m. 4 ketvirtis 2029 m. 1 ketvirtis
Siekiant patvirtinti epkoritamabo saugumą ir veiksmingumą gydant recidyvuojančią ar refrakterią DDBLL po dviejų ar daugiau sisteminio gydymo eilių, registruotojas turi pateikti tyrimo GCT3013-01 pagrindinės aNHL kohortos galutinę CSR.	2026 m. 3 ketvirtis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tepkinly 4 mg/0,8 ml koncentratas injekciniam tirpalui
epcoritamabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone 0,8 ml yra 4 mg epcoritamabo, kurio koncentracija 5 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas trihidratas, acto rūgštis, sorbitolis (E420), polisorbato 80, injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas injekciniam tirpalui

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda

Tik vienkartiniam naudojimui.

Prieš vartojimą praskieskite.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Atidaryti čia

Daugiau informacijos ir pagalbos dėl Tepkinly ieškokite www.tepkinly.eu arba skenuokite šį kodą. QR kodas bus pridėtas.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaltai.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1759/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYSPC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Tepkinly 4 mg/0,8 ml sterilus koncentratas
epcoritamabum
s.c. praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

AbbVie (logotipas)

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tepkinly 48 mg injekcinis tirpalas
epcoritamabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone 0,8 ml yra 48 mg epcoritamabo, kurio koncentracija 60 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas trihidratas, acto rūgštis, sorbitolis (E420), polisorbato 80, injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda

Tik vienkartiniam naudojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Atidaryti čia

Daugiau informacijos ir pagalbos dėl Tepkinly ieškokite www.tepkinly.eu arba skenuokite šį kodą. QR kodas bus pridėtas.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaltai.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1759/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Tepkinly 48 mg injekcija
epcoritamabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,8 ml

6. KITA

AbbVie (logotipas)

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tepkinly 4 mg/0,8 ml koncentratas injekciniam tirpalui epkoritamabas (*epcoritamabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
 - Gydytojas Jums įteiks Paciento kortelę. Atidžiai perskaitykite ir vadovaukitės joje pateiktomis instrukcijomis. Turėkite šią Paciento kortelę su savimi visą laiką.
 - Visada parodykite Paciento kortelę gydytojui ar slaugytojui, kai lankotės pas juos arba vykstate į ligoninę.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tepkinly ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tepkinly
3. Kaip Tepkinly bus suleistas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tepkinly
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tepkinly ir kam jis vartojamas

Kas yra Tepkinly

Tepkinly yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos epcoritamabo. Tepkinly skiriamas vienas (kaip monoterapija) kraujo vėžiui, vadinamam difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL), gydyti suaugusiems pacientams, kuriems liga atsinaujino arba nereagavo į ankstesnį gydymą bent dviem gydymo būdais.

Kaip Tepkinly veikia

Epcoritamabas specialiai sukurtas tam, kad padėtų Jūsų imuninei sistemai naikinti vėžines (limfomos) ląsteles. Epcoritamabas veikia prisijungdamas prie Jūsų imuninės sistemos ląstelių ir prie vėžinių ląstelių, sujungdamas jas kartu taip, kad Jūsų imuninė sistema galėtų sunaikinti vėžines ląsteles.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tepkinly

Tepkinly vartoti draudžiama

Jeigu yra alergija epcoritamabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš Jums suleidžiant Tepkinly.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Tepkinly, jeigu:

- šiuo metu yra ar anksčiau Jums yra buvę nervų sistemos sutrikimų, pvz., traukulių;
- sergate infekcine liga;
- ketinate netrukus skiepytis arba žinote, kad reikės skiepytis artimiausiu metu.

Jeigu Jums yra kuri nors iš pirmiau nurodytų būklių (arba dėl to abejojate), pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš Jums suleidžiant Tepkinly.

Jeigu gydymo Tepkinly metu arba po jo pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų šalutinio poveikio simptomų, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui. Jums gali prirreikti papildomo gydymo.

- **Citokinių išsiskyrimo sindromas** – tai gyvybei pavojinga būklė, sukianti karščiavimą, vėmimą, pasunkėjusį kvėpavimą / dusulį, šaltkrėtį, greitą širdies plakimą, galvos skausmą ir svaigulį arba galvos svaigimą, galinčius pasireikšti vartojant T ląsteles stimuliuojančių vaistų.
– Prieš kiekvieną injekciją po oda, Jums gali būti skiriama vaistų, kurie padeda sumažinti galimą citokinių išsiskyrimo sindromo sukiamą šalutinį poveikį.
- **IELSNS (su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas)** – gali pasireikšti tokie simptomai, kaip sutrikęs gebėjimas vartoti kalbą (įskaitant kalbėti, suprasti, rašyti ir skaityti), mieguistumas, sumišimas / dezorientacija, raumenų silpnumas, traukuliai, smegenų dalies patinimas ir atminties praradimas.
- **Naviko lizės sindromas** – kai kurių asmenų kraujyje gali susidaryti neįprastas kai kurių druskų kiekis. Tai sukelia greitas vėžinių ląstelių irimas gydymo metu ir yra vadinama naviko lizės sindromu (NLS).
 - Gydytojas arba slaugytojas atliks kraujo tyrimus šiai būklei patikrinti. Prieš kiekvieną injekciją po oda Jums turi būti skirta pakankamai skysčių ir galbūt kitų vaistų, kurie gali padėti mažinti didelį šlapimo rūgšties kiekį ir padėti mažinti galimą naviko lizės sindromo šalutinį poveikį.
- **Naviko simptomų paūmėjimas** – kai vėžys nyksta, jis gali reaguoti ir atrodyti, kad liga sunkėja – tai vadinama naviko simptomų paūmėjimu.
- **Infekcijos** – Jums gali pasireikšti infekcijos požymių, pvz., karščiavimas su 38 °C arba aukštesne temperatūra, šaltkrėtis, kosulys arba skausmas šlapinantis, kurie gali skirtis, priklausomai nuo to, kurioje organizmo srityje infekcija pasireiškė.

Vaikams ir paaugliams

Tepkinly nerekomenduojama vartoti vaikams ar jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes nėra informacijos apie vartojimą šios amžiaus grupės pacientams.

Kiti vaistai ir Tepkinly

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai taikoma ir nereceptiniams bei augaliniams vaistams.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Tepkinly nevartokite nėštumo metu, nes jis gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Prieš pradėdant gydymą, gydytojas gali paprašyti atlikti nėštumo testą.

Kontracepcija

Jei esate moteris, kuri gali pastoti, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą nėštumui išvengti gydymo Tepkinly metu ir paskui bent 4 mėnesius po paskutinės Tepkinly dozės. Jeigu per tą laiką pastotumėte, nedelsdama pasakykite gydytojui.

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, kokie kontracepcijos metodai tinka.

Žindymo laikotarpis

Negalima žindyti gydymo Tepkinly metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės dozės. Nėra žinoma, ar Tepkinly patenka į motinos pieną, ir ar tai gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

Vaisingumas

Tepkinly poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nežinomas.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dėl galimų IELSNS simptomų turite būti atsargūs vairuodami, važiuodami dviračiu arba valdydami sunkiuosius ar potencialiai pavojingus mechanizmus. Jei šiuo metu turite tokių simptomų, tokios veiklos venkite ir kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką. Daugiau informacijos apie šalutinį poveikį rasite 4 skyriuje.

Tepkinly sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Tepkinly sudėtyje yra sorbitolio

Kiekviename šio vaisto flakone yra 21,9 mg sorbitolio, tai atitinka 27,33 mg/kg.

3. Kaip Tepkinly bus suleistas

Jūsų gydymu rūpinsis gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties. Visada laikykitės gydytojo nurodyto gydymo grafiko.

Tepkinly Jums suleis gydytojas arba slaugytojas injekcijos po oda būdu.

Tepkinly bus leidžiamas 28 dienų ciklais, pagal gydytojo nurodytą dozavimo grafiką.

Tepkinly Jums bus leidžiamas pagal toliau nurodytą grafiką

Ciklas	Dozavimo grafikas
1–3 ciklai	Kartą per savaitę
4–9 ciklai	Kas dvi savaites
10 ir tolesni ciklai	Kas keturias savaites

Prieš leidžiant Tepkinly, Jums gali būti skiriama kitų vaistų. Šie vaistai padeda išvengti reakcijų, pvz., citokinų išsiskyrimo sindromo ir karščiavimo 1 ciklo (ir galbūt būsimų ciklų) metu.

Šie kiti vaistai gali būti tokie:

- kortikosteroidai – pavyzdžiui, prednizolonas ar jo atitikmuo;
- antihistamininis vaistas, pavyzdžiui, difenhidraminas;
- paracetamolis.

Pirmoji pilna Tepkinly dozė (48 mg) Jums bus suleista 1 ciklo 15 dieną. Kai Jums bus suleista pirmoji pilna dozė (48 mg), gydytojas stebės, kaip Jus veikia gydymas ir paprašys Jūsų pasilikti ligoninėje 24 valandas, nes šiuo laikotarpiu labiausiai tikėtinas reakcijų, pvz., CIS, IELSNS ir karščiavimo, pasireiškimas.

Tepkinly bus skiriamas tol, kol gydytojas manys, kad gydymas Jums yra naudingas.

Jei pasireišk tam tikras šalutinis poveikis, gydytojas gydymą Tepkinly gali atidėti arba visiškai nutraukti.

Pamiršus pavartoti Tepkinly

Jeigu pamiršumėte ar praleistumėte vaisto suleidimo vizitą, nedelsdami susitarkite dėl kito vizito. Kad gydymas būtų pilnai veiksmingas, labai svarbu nepraleisti dozės.

Nustojus vartoti Tepkinly

Nenutraukite gydymo Tepkinly, nebent esate tai aptarę su gydytoju. Taip yra dėl to, kad nutraukus gydymą Jūsų būklė gali pablogėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėsite bet kurį iš toliau nurodytų sunkaus šalutinio poveikio simptomų. Jums gali pasireikšti tik vienas ar keletas iš toliau nurodytų simptomų.

Citokinių išsiskyrimo sindromas (CIS) (labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Jo simptomai gali būti tokie:

- karščiavimas;
- vėmimas;
- svaigulys arba galvos svaigimas;
- šaltkrėtis;
- greitas širdies plakimas;
- kvėpavimo pasunkėjimas ir (arba) dusulys;
- galvos skausmas.

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (IELSNS) (dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- poveikis Jūsų nervų sistemai, kurio simptomai gali pasireikšti praėjus dienoms ar savaitėms po injekcijos ir pradžioje gali būti nežymūs. Kai kurie iš šių simptomų gali būti sunkios imuninės reakcijos, vadinamos su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusiu neurotoksiškumo sindromu (IELSNS), požymiai. Simptomai gali būti tokie:
 - sunkumas kalbėti ar rašyti;
 - mieguistumas;
 - sumišimas / dezorientacija;
 - raumenų silpnumas;
 - traukuliai;
 - atminties praradimas.

Naviko lizės sindromas (NLS) (dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Galimi simptomai:

- karščiavimas;
- šaltkrėtis;
- vėmimas;
- sumišimas;
- dusulys;
- traukuliai;
- nereguliarus širdies plakimas;
- tamsus arba drumstas šlapimas;
- nejprastas nuovargis;
- raumenų arba sąnarių skausmas.

Kitas šalutinis poveikis

Nedelsdami praneškite gydytojui ar slaugytojui, jeigu pastebite toliau išvardytus šalutinio poveikio reiškinius arba jeigu jie ima blogėti:

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- virusinė infekcija;
- pneumonija (plaučių infekcija);
- sumažėjęs alkis;
- nereguliarus širdies plakimas;
- kaulų, sąnarių, raiščių ir raumenų skausmas;
- pilvo srities skausmas;
- galvos skausmas;
- pykinimas;
- viduriavimas;
- vėmimas;
- nuovargis;
- reakcijos injekcijos vietoje;
- karščiavimas;
- patinimas.

Kraujo tyrimų rodmenų pokyčiai

- mažas tam tikro tipo baltųjų kraujo kūnelių, kovojančių su infekcija, skaičius (neutropenija);
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, kuris gali sukelti nuovargį, odos išblyškimą ir dusulį (anemija);
- mažas trombocitų skaičius kraujyje, kuris gali sukelti kraujavimą ir mėlynės (trombocitopenija).

Dažnas: (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- karščiavimas dėl infekcijos, kai yra mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius (febrilinė neutropenija);
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija (kvėpavimo takų infekcija);
- skausmingi, patinę limfmazgiai, krūtinės skausmas, kosulys arba kvėpavimo pasunkėjimas, skausmas naviko vietoje (naviko simptomų paūmėjimas);
- grybelinė infekcija (sukelta mikrobu, vadinamų grybeliais);
- odos infekcijos;
- gyvybei pavojinga organizmo reakcija į infekciją (sepsis);
- baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų limfocitais, skaičiaus sumažėjimas, kuris gali paveikti organizmo gebėjimą kovoti su infekcija (limfopenija);
- greitas naviko ląstelių irimas, dėl kurio pakinta kraujo cheminė sudėtis ir yra pažeidžiami organai, įskaitant inkstus, širdį ir kepenis (naviko lizės [irimo] sindromas);
- papildomas skystis aplink plaučius, dėl ko gali būti sunku kvėpuoti (pleuros efuzija);
- išbėrimas;
- niežulys (niežėjimas).

Kraujo tyrimų rodmenų pokyčiai

- mažas fosfatų, kalio, magnio ar natrio kiekis kraujyje;
- kreatininino, raumeninio audinio skilimo produkto, koncentracijos kraujyje padidėjimas;
- kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas, galintis rodyti kepenų sutrikimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi

[V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tepkinly

Gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas Tepkinly laikys ligoninėje arba klinikoje. Kaip tinkamai laikyti Tepkinly:

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje
- Ant flakono etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).
- Negalima užšaldyti.
- Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Tepkinly 4 mg/0,8 ml yra koncentruotas tirpalas, kurį prieš naudojimą būtina praskiesti.
- Jei paruoštas tirpalas iš karto nenaudojamas, jį galima ne ilgiau kaip 24 valandas nuo paruošimo laiko laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje.
- Per šias 24 valandas paruoštą tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) iki 12 valandų nuo dozės paruošimo pradžios iki suleidimo.
- Prieš leisdami praskiestą tirpalą palaukite, kol jis sušils iki kambario temperatūros.

Gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas išmes visus nesuvartotus vaistus pagal vietinius reikalavimus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tepkinly sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra eporitamabas. Kiekviename 0,8 ml flakone yra 4 mg eporitamabo, kurio koncentracija yra 5 mg/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio acetatas trihidratas, acto rūgštis, sorbitolis (E420), polisorbatas 80, injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Tepkinly sudėtyje yra natrio“ ir „Tepkinly sudėtyje yra sorbitolio“).

Tepkinly išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tepkinly yra koncentratas injekciniam tirpalui. Tai yra bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, tiekiamas stikliniame flakone.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas.

Registruotojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Išsamią ir atnaujintą šio produkto informaciją galima taip pat rasti išmaniuoju telefonu nuskenavus toliau esantį QR kodą arba QR kodą, esantį ant išorinės dėžutės. Ta pati informacija pateikiama paspaudus toliau pateiktą nuorodą: www.tepkinly.eu

QR kodas bus pridėtas.

Norėdami išklausti arba paprašyti šio pakuotės lapelio kopijos <Brailio raštu>, <stambiu šriftu> arba <įgarsintos versijos>, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES / EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Epkoritamabas paruošiamas ir suleidžiamas injekcijos po oda būdu.
Kiekvienas epkoritamabo flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Kiekviename flakone yra vaistinio preparato perteklius, kuris leidžia priraukti pažymėtą kiekį.

Epkoritamabą turi praskiesti ir suleisti sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas aseptinį metodą. Praskiesto tirpalo filtruoti nereikia.

Prieš vartojant epkoritamabą reikia apžiūrėti, ar jame nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Koncentratas turi būti bespalvis arba gelsvas tirpalas. Jeigu pakito tirpalo spalva, jis yra drumstas arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Pradinės 0,16 mg dozės paruošimo instrukcijos – reikia atlikti 2 praskiedimus

Kiekvienam perkėlimo veiksmui naudokite tinkamo dydžio švirškštą, flakoną ir adatą.

- 1) Paruoškite Tepkinly flakoną
 - a) Iš šaldytuvo išimkite vieną 4 mg/0,8 ml Tepkinly flakoną su **šviesiai mėlynu** dangteliu.
 - b) Palaukite ne ilgiau kaip 1 valandą, kol flakonas sušils iki kambario temperatūros
 - c) Tepkinly flakoną atsargiai pasukiokite.

Flakono **NEGALIMA** stipriai sukioti ar stipriai kratyti.

- 2) Atlikite pirmąjį praskiedimą

- a) Tinkamo dydžio tuščią flakoną pažymėkite užrašu „**A praskiedimas**“.
 - b) Perkelkite **0,8 ml Tepkinly** į flakoną **A praskiedimas**.
 - c) Perkelkite **4,2 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) sterilaus tirpalo** į flakoną **A praskiedimas**. Pradiniame praskiestame tirpale yra 0,8 mg/ml epkoritamabo.
 - d) Flakoną **A praskiedimas** atsargiai pasukiokite 30–45 sek.
- 3) Atlikite antrąjį praskiedimą
- a) Tinkamo dydžio tuščią flakoną pažymėkite užrašu „**B praskiedimas**“.
 - b) Perkelkite **2,0 ml tirpalo** iš flakono **A praskiedimas** į flakoną **B praskiedimas**. Flakono **A praskiedimas** daugiau nebereikia, jį reikia išmesti.
 - c) Perkelkite **8,0 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) sterilaus tirpalo** į flakoną **B praskiedimas**, kad gautumėte galutinę 0,16 mg/ml koncentraciją.
 - d) Flakoną **B praskiedimas** atsargiai pasukiokite 30–45 sek.
- 4) Pritraukite dozę
Pritraukite **1,0 ml praskiesto epkoritamabo** iš flakono **B praskiedimas** į švirkštą. Flakono **B praskiedimas** daugiau nebereikia, jį reikia išmesti.
- 5) Pažymėkite švirkštą
Ant švirkšto užrašykite vaistinio preparato pavadinimą, dozės stiprumą (0,16 mg), datą ir paros laiką.
- 6) Flakoną ir visą nepanaudotą Tepkinly dalį išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų.

Tarpinės 0,8 mg dozės paruošimo instrukcijos - reikia atlikti 1 praskiedimą

Kiekvienam perkėlimo veiksmui naudokite tinkamo dydžio švirkštą, flakoną ir adatą.

- 1) Paruoškite Tepkinly flakoną
 - a) Iš šaldytuvo išimkite vieną 4 mg/0,8 ml Tepkinly flakoną su **šviesiai mėlynu** dangteliu.
 - b) Palaukite ne ilgiau kaip 1 valandą, kol flakonas sušils iki kambario temperatūros.
 - c) Tepkinly flakoną atsargiai pasukiokite.

Flakono **NEGALIMA** stipriai sukioti ar stipriai kratyti.
- 2) Praskieskite
 - a) Tinkamo dydžio tuščią flakoną pažymėkite užrašu „**A praskiedimas**“.
 - b) Perkelkite **0,8 ml Tepkinly** į flakoną **A praskiedimas**.
 - c) Perkelkite **4,2 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) sterilaus tirpalo** į flakoną **A praskiedimas**, kad gautumėte galutinę 0,8 mg/ml koncentraciją.
 - d) Flakoną **A praskiedimas** atsargiai pasukiokite 30–45 sek.
- 3) Pritraukite dozę
Pritraukite **1,0 ml praskiesto epkoritamabo** iš flakono **A praskiedimas** į švirkštą. Flakono **A praskiedimas** daugiau nebereikia, jį reikia išmesti.
- 4) Pažymėkite švirkštą
Ant švirkšto užrašykite vaistinio preparato pavadinimą, dozės stiprumą (0,8 mg), datą ir paros laiką.
- 5) Flakoną ir visą nepanaudotą Tepkinly dalį išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tepkinly 48 mg injekcinis tirpalas epkoritamabas (*epcoritamabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
 - Gydytojas Jums įteiks Paciento kortelę. Atidžiai perskaitykite ir vadovaukitės joje pateiktomis instrukcijomis. Turėkite šią Paciento kortelę su savimi visą laiką.
 - Visada parodykite Paciento kortelę gydytojui ar slaugytojui, kai lankotės pas juos arba vykstate į ligoninę.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tepkinly ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tepkinly
3. Kaip Tepkinly bus suleistas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tepkinly
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tepkinly ir kam jis vartojamas

Kas yra Tepkinly

Tepkinly yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos epcoritamabo. Tepkinly skiriamas vienas (kaip monoterapija) kraujo vėžiui, vadinamam difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL), gydyti suaugusiems pacientams, kuriems liga atsinaujino arba nereagavo į ankstesnį gydymą bent dviem gydymo būdais.

Kaip Tepkinly veikia

Epcoritamabas specialiai sukurtas tam, kad padėtų Jūsų imuninei sistemai naikinti vėžines (limfomos) ląsteles. Epcoritamabas veikia prisijungdamas prie Jūsų imuninės sistemos ląstelių ir prie vėžinių ląstelių, sujungdamas jas kartu taip, kad Jūsų imuninė sistema galėtų sunaikinti vėžines ląsteles.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tepkinly

Tepkinly vartoti draudžiama

Jeigu yra alergija epcoritamabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš Jums suleidžiant Tepkinly.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Tepkinly, jeigu:

- šiuo metu yra ar anksčiau Jums yra buvę nervų sistemos sutrikimų, pvz., traukulių;

- sergate infekcine liga;
- ketinate netrukus skiepytis arba žinote, kad reikės skiepytis artimiausiu metu.

Jeigu Jums yra kuri nors iš pirmiau nurodytų būklių (arba dėl to abejojate), pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš Jums suleidžiant Tepkinly.

Jeigu gydymo Tepkinly metu arba po jo pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų šalutinio poveikio simptomų, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui. Jums gali prireikti papildomo gydymo.

- **Citokinių išsiskyrimo sindromas** – tai gyvybei pavojinga būklė, sukianti karščiavimą, vėmimą, pasunkėjusį kvėpavimą / dusulį, šaltkrėtį, greitą širdies plakimą, galvos skausmą ir svaigulį arba galvos svaigimą, galinčius pasireikšti vartojant T ląsteles stimuliuojančių vaistų.
– Prieš kiekvieną injekciją po oda, Jums gali būti skiriama vaistų, kurie padeda sumažinti galimą citokinių išsiskyrimo sindromo sukiamą šalutinį poveikį.
- **IELSNS (su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas)** – gali pasireikšti tokie simptomai, kaip sutrikęs gebėjimas vartoti kalbą (įskaitant kalbėti, suprasti, rašyti ir skaityti), mieguistumas, sumišimas / dezorientacija, raumenų silpnumas, traukuliai, smegenų dalies patinimas ir atminties praradimas.
- **Naviko lizės sindromas** – kai kurių asmenų kraujyje gali susidaryti neįprastas kai kurių druskų kiekis. Tai sukelia greitas vėžinių ląstelių irimas gydymo metu ir yra vadinama naviko lizės sindromu (NLS).
- Gydytojas arba slaugytojas atliks kraujo tyrimus šiai būklei patikrinti. Prieš kiekvieną injekciją po oda Jums turi būti skirta pakankamai skysčių ir galbūt kitų vaistų, kurie gali padėti mažinti didelį šlapimo rūgšties kiekį ir padėti mažinti galimą naviko lizės sindromo šalutinį poveikį.
- **Naviko simptomų paūmėjimas** – kai vėžys nyksta, jis gali reaguoti ir atrodyti, kad liga sunkėja – tai vadinama naviko simptomų paūmėjimu.
- **Infekcijos** – Jums gali pasireikšti infekcijos požymių, pvz., karščiavimas su 38 °C arba aukštesne temperatūra, šaltkrėtis, kosulys arba skausmas šlapinantis, kurie gali skirtis, priklausomai nuo to, kurioje organizmo srityje infekcija pasireiškė.

Vaikams ir paaugliams

Tepkinly nerekomenduojama vartoti vaikams ar jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes nėra informacijos apie vartojimą šios amžiaus grupės pacientams.

Kiti vaistai ir Tepkinly

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai taikoma ir nereceptiniams bei augaliniams vaistams.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Tepkinly nevirtokite nėštumo metu, nes jis gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Prieš pradėdant gydymą, gydytojas gali paprašyti atlikti nėštumo testą.

Kontracepcija

Jei esate moteris, kuri gali pastoti, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą nėštumui išvengti gydymo Tepkinly metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės Tepkinly dozės. Jeigu per tą laiką pastotumėte, nedelsdama pasakykite gydytojui.

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, kokie kontracepcijos metodai tinka.

Žindymo laikotarpis

Negalima žindyti gydymo Tepkinly metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės dozės. Nėra žinoma, ar Tepkinly patenka į motinos pieną, ir ar tai gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

Vaisingumas

Tepkinly poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nežinomas.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dėl galimų IELSNS simptomų turite būti atsargūs vairuodami, važiuodami dviračiu arba valdydami sunkiuosius ar potencialiai pavojingus mechanizmus. Jei šiuo metu turite tokių simptomų, tokios veiklos venkite ir kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką. Daugiau informacijos apie šalutinį poveikį rasite 4 skyriuje.

Tepkinly sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Tepkinly sudėtyje yra sorbitolio

Kiekviename šio vaisto flakone yra 21,9 mg sorbitolio, tai atitinka 27,33 mg/kg.

3. Kaip Tepkinly bus suleistas

Jūsų gydymu rūpinsis gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties. Visada laikykitės gydytojo nurodyto gydymo grafiko.

Tepkinly Jums suleis gydytojas arba slaugytojas injekcijos po oda būdu.

Tepkinly bus leidžiamas 28 dienų ciklais, pagal gydytojo nurodytą dozavimo grafiką.

Tepkinly Jums bus leidžiamas pagal toliau nurodytą grafiką

Ciklas	Dozavimo grafikas
1–3 ciklai	Kartą per savaitę
4–9 ciklai	Kas dvi savaites
10 ir tolesni ciklai	Kas keturias savaites

Prieš leidžiant Tepkinly, Jums gali būti skiriama kitų vaistų. Šie vaistai padeda išvengti reakcijų, pvz., citokinų išsiskyrimo sindromo ir karščiavimo 1 ciklo (ir galbūt būsimų ciklų) metu.

Šie kiti vaistai gali būti tokie:

- kortikosteroidai – pavyzdžiui, prednizolonas ar jo atitikmuo;
- antihistamininis vaistas, pavyzdžiui, difenhidraminas;
- paracetamolis.

Pirmoji pilna Tepkinly dozė (48 mg) Jums bus suleista 1 ciklo 15 dieną. Kai Jums bus suleista pirmoji pilna dozė (48 mg), gydytojas stebės, kaip Jus veikia gydymas ir paprašys Jūsų pasilikti ligoninėje 24 valandas, nes šiuo laikotarpiu labiausiai tikėtinas reakcijų, pvz., CIS, IELSNS ir karščiavimo, pasireiškimas.

Tepkinly bus skiriamas tol, kol gydytojas manys, kad gydymas Jums yra naudingas.

Jei pasireikš tam tikras šalutinis poveikis, gydytojas gydymą Tepkinly gali atidėti arba visiškai nutraukti.

Pamiršus pavartoti Tepkinly

Jeigu pamirštumėte ar praleistumėte vaisto suleidimo vizitą, nedelsdami susitarkite dėl kito vizito. Kad gydymas būtų pilnai veiksmingas, labai svarbu nepraleisti dozės.

Nustojus vartoti Tepkinly

Nenutraukite gydymo Tepkinly, nebent esate tai aptarę su gydytoju. Taip yra dėl to, kad nutraukus gydymą Jūsų būklė gali pablogėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėsite bet kurį iš toliau nurodytų sunkaus šalutinio poveikio simptomų. Jums gali pasireikšti tik vienas ar keletas iš toliau nurodytų simptomų.

Citokinių išsiskyrimo sindromas (CIS) (labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Jo simptomai gali būti tokie:

- karščiavimas;
- vėmimas;
- svaigulys arba galvos svaigimas;
- šaltkrėtis;
- greitas širdies plakimas;
- kvėpavimo pasunkėjimas ir (arba) dusulys;
- galvos skausmas.

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (IELSNS) (dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- poveikis Jūsų nervų sistemai, kurio simptomai gali pasireikšti praėjus dienoms ar savaitėms po injekcijos ir pradžioje gali būti nežymūs. Kai kurie iš šių simptomų gali būti sunkios imuninės reakcijos, vadinamos su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusiu neurotoksiškumo sindromu (IELSNS), požymiai. Simptomai gali būti tokie:
 - sunkumas kalbėti ar rašyti;
 - mieguistumas;
 - sumišimas / dezorientacija;
 - raumenų silpnumas;
 - traukuliai;
 - atminties praradimas.

Naviko lizės sindromas (NLS) (dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Galimi simptomai:

- karščiavimas;
- šaltkrėtis;
- vėmimas;
- sumišimas;
- dusulys;
- traukuliai;
- nereguliarus širdies plakimas;
- tamsus arba drumstas šlapimas;
- neįprastas nuovargis;
- raumenų arba sąnarių skausmas;

Kitas šalutinis poveikis

Nedelsdami praneškite gydytojui ar slaugytojui, jeigu pastebite toliau išvardytus šalutinio poveikio reiškinius arba jeigu jie ima blogėti:

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- virusinė infekcija;
- pneumonija (plaučių infekcija);
- sumažėjęs alkis;
- nereguliarus širdies plakimas;
- kaulų, sąnarių, raiščių ir raumenų skausmas;
- pilvo srities skausmas;
- galvos skausmas;
- pykinimas;
- viduriavimas;
- vėmimas;
- nuovargis;
- reakcijos injekcijos vietoje;
- karščiavimas;
- patinimas.

Kraujo tyrimų rodmenų pokyčiai

- mažas tam tikro tipo baltųjų kraujo kūnelių, kovojančių su infekcija, skaičius (neutropenija);
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, kuris gali sukelti nuovargį, odos išblyškimą ir dusulį (anemija);
- mažas trombocitų skaičius kraujyje, kuris gali sukelti kraujavimą ir mėlynės (trombocitopenija).

Dažnas: (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- karščiavimas dėl infekcijos, kai yra mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius (febrilinė neutropenija);
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija (kvėpavimo takų infekcija);
- skausmingi, patinę limfmazgiai, krūtinės skausmas, kosulys arba kvėpavimo pasunkėjimas, skausmas naviko vietoje (naviko simptomų paūmėjimas);
- grybelinė infekcija (sukelta mikrobu, vadinamų grybeliais);
- odos infekcijos;
- gyvybei pavojinga organizmo reakcija į infekciją (sepsis);
- baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų limfocitais, skaičiaus sumažėjimas, kuris gali paveikti organizmo gebėjimą kovoti su infekcija (limfopenija);
- greitas naviko ląstelių irimas, dėl kurio pakinta kraujo cheminė sudėtis ir yra pažeidžiami organai, įskaitant inkstus, širdį ir kepenis (naviko lizės [irimo] sindromas);
- papildomas skystis aplink plaučius, dėl ko gali būti sunku kvėpuoti (pleuros efuzija);
- išbėrimas;
- niežulys (niežėjimas).

Kraujo tyrimų rodmenų pokyčiai

- mažas fosfatų, kalio, magnio ar natrio kiekis kraujyje;
- kreatininino, raumeninio audinio skilimo produkto, koncentracijos kraujyje padidėjimas;
- kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas, galintis rodyti kepenų sutrikimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tepkinly

Gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas Tepkinly laikys ligoninėje arba klinikoje. Kaip tinkamai laikyti Tepkinly:

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje
- Ant flakono etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).
- Negalima užšaldyti.
- Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Jei paruoštas tirpalas iš karto nenaudojamas, jį galima ne ilgiau kaip 24 valandas nuo paruošimo laiko laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje.
- Per šias 24 valandas paruoštą tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) iki 12 valandų nuo dozės paruošimo pradžios iki suleidimo.
- Prieš leisdami tirpalą palaukite, kol jis sušils iki kambario temperatūros.

Gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas išmes visus nesuvalgtus vaistus pagal vietinius reikalavimus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tepkinly sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra epcoritamabas. Kiekviename 0,8 ml flakone yra 48 mg epcoritamabo, kurio koncentracija yra 60 mg/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio acetatas trihidratas, acto rūgštis, sorbitolis (E420), polisorbatas 80, injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Tepkinly sudėtyje yra natrio“ ir „Tepkinly sudėtyje yra sorbitolio“).

Tepkinly išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tepkinly yra injekcinis tirpalas. Tai yra bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, tiekiamas stikliniame flakone.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas.

Registruotojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Išsamią ir atnaujintą šio produkto informaciją galima taip pat rasti išmaniuoju telefonu nuskenavus toliau esantį QR kodą arba QR kodą, esantį ant išorinės dėžutės. Ta pati informacija pateikiama paspaudus toliau pateiktą nuorodą: www.tepkinly.eu

QR kodas bus pridėtas.

Norėdami išklaudyti arba paprašyti šio pakuotės lapelio kopijos <Brailio raštu>, <stambiu šriftu> arba <įgarsintos versijos>, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES / EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Epkoritamabas paruošiamas ir suleidžiamas injekcijos po oda būdu.
Kiekvienas epkoritamabo flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Kiekviename flakone yra vaistinio preparato perteklius, kuris leidžia pritraukti pažymėtą kiekį.

Epkoritamabą turi paruošti ir suleisti sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas aseptinį metodą - **skiesti nereikia**.

Tepkinly 48 mg flakonas tiekiamas kaip paruoštas naudoti tirpalas, kurio prieš vartojant nereikia praskiesti. Tirpalo filtruoti nereikia.

Prieš vartojant epkoritamabą reikia apžiūrėti, ar jame nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Injekcinis tirpalas turi būti bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas. Jeigu pakito tirpalo spalva, jis yra drumstas arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

- | |
|---|
| 1) Paruoškite Tepkinly flakoną |
| a) Iš šaldytuvo išimkite vieną 48 mg Tepkinly flakoną su oranžiniu dangteliu. |
| b) Palaukite ne ilgiau kaip 1 valandą, kol flakonas sušils iki kambario temperatūros. |
| c) Tepkinly flakoną atsargiai pasukiokite. |

Flakono **NEGALIMA** stipriai sukioti ar stipriai kratyti.

- | |
|---|
| 2) Pritraukite dozę |
| Pritraukite 0,8 ml Tepkinly į švirkštą. |

- | |
|--|
| 3) Pažymėkite švirkštą
Ant švirkšto užrašykite vaistinio preparato pavadinimą, dozės stiprumą (48 mg), datą ir paros laiką. |
| 4) Flakoną ir visą nepanaudotą Tepkinly dalį išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų. |

Paruošto Tepkinly laikymas

- Tepkinly tirpalą sunaudokite tuojau pat arba laikykite apsaugotą nuo šviesos šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje iki 24 valandų nuo paruošimo laiko.
- Per šias 24 valandas Tepkinly tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje iki 12 valandų nuo dozės paruošimo pradžios iki suleidimo.
- Stenkitės, kad vaistinis preparatas būtų kuo mažiau veikiamas dienos šviesos.
- Prieš leisdami Tepkinly tirpalą palaukite, kol jis sušils iki kambario temperatūros.
- Nepanaudotą Tepkinly tirpalą, kuris buvo laikomas ilgiau nei leistina laikymo trukmė, išmeskite.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.