

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tepkinly 4 mg/0.8 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' 0.8 mL fih 4 mg epcoritamab f'konċentrazzjoni ta' 5 mg/mL.

Kull kunjett fih ammont żejjed li jippermetti l-ġbid tal-ammont ittikkettat.

Epcoritamab huwa antikorp umanizzat bispeċifiku għall-immunoglobulina G1 (IgG1) kontra l-antiġeni CD3 u CD20, prodott f'ċelluli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż (CHO, Chinese hamster ovary) permezz tat-teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Eċċipjent b'effett maġħruf

Kull kunjett ta' Tepkinly fih 21.9 mg sorbitol. Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni (konċentrat sterili)

Soluzzjoni bla kulur għal kemxejn safra, pH 5.5 u osmolalità ta' madwar 211 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tepkinly bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċelluli B kbar diffużi (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) rikaduta jew refrattorja wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Tepkinly għandu jingħata biss taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalfikat fl-użu ta' terapija kontra l-kanċer. Mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab għall-użu fil-każ ta' CRS għandha tkun disponibbli qabel l-ġhoti ta' epcoritamab għal Ċiklu 1. Għandu jkun disponibbli aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat mill-użu tad-doża preċedenti ta' tocilizumab.

Pożoloġija

L-iskeda tal-premedikazzjoni u tad-doża rakkomandata

Tepkinly għandu jingħata skont l-iskeda tad-dożaġġ li ġejja f'ċikli ta' 28 jum li hija deskritta fit-Tabella 1.

Tabella 1 Skeda tad-dożagġ

Skeda tad-dożagġ	Ċiklu tat-trattament	Jiem	Doża ta' epcoritamab (mg) ^a
Kull ġimgħa	Ċiklu 1	1	0.16 mg (Żieda fid-doża 1)
		8	0.8 mg (Żieda fid-doża 2)
		15	48 mg (L-ewwel doża sħiħa)
		22	48 mg
Kull ġimgħa	Ċikli 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Kull ġimagħtejn	Ċikli 4 - 9	1, 15	48 mg
Kull erba' ġimgħat	Ċiklu 10 +	1	48 mg
0.16 mg hija doża tal-priming, 0.8 mg hija doża intermedja u 48 mg hija doża sħiħa.			

Tepkinly għandu jingħata sakemm isseħħ progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Dettalji dwar il-premedikazzjoni rakkomandata għas-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini (CRS, cytokine release syndrome) jidhru fit-Tabella 2.

Tabella 2 Premedikazzjoni ta' Epcoritamab

Ċiklu	Pazjent li jehtieg premedikazzjoni	Premedikazzjoni	Għoti
Ċiklu 1	Il-pazjenti kollha	Prednisolone (100 mg orali jew ġol-vini) jew dexamethasone (15 mg orali jew ġol-vini) jew ekwivalenti	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minuta qabel kull għoti ta' kull ġimgħa ta' epcoritamab U għal tlett ijiem konsekuttivi wara kull għoti ta' kull ġimgħa ta' epcoritamab f'Ċiklu 1
		<ul style="list-style-type: none"> Diphenhydramine (50 mg orali jew ġol-vini) jew ekwivalenti Paracetamol (650 sa 1 000 mg orali) 	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minuta qabel kull għoti ta' kull ġimgħa ta' epcoritamab
Ċiklu 2 u lil hinn	Pazjenti li esperjenzaw CRS ta' Grad 2 jew 3 ^a b' doża preċedenti	Prednisolone (100 mg orali jew ġol-vini) jew dexamethasone (15 mg orali jew ġol-vini) jew ekwivalenti	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minuta qabel l-għoti li jmiss ta' epcoritamab wara avveniment ta' CRS ta' grad 2 jew 3^a U għal tlett ijiem konsekuttivi wara l-għoti li jmiss ta' epcoritamab sakemm epcoritamab jingħata mingħajr CRS sussegwenti ta' Grad 2 jew oġhla
^a Il-pazjenti se jitwaqqfu b' mod permanenti minn epcoritamab wara avveniment ta' CRS ta' Grad 4.			

Il-profilassi kontra l-pneumonja kkawżata minn *Pneumocystis jirovecii* (PCP, Pneumocystis jirovecii pneumonia) u l-infezzjonijiet tal-virus tal-herpes hija rakkomandata bis-sħiħ b' mod speċjali meta fl-istess ħin ikunu qed jintużaw l-isterojdi.

Tepkinly għandu jingħata lil pazjenti idratati b' mod adegwat. Huma rakkomandat li pazjenti f' riskju akbar tas-sindrome kliniku ta' liżi tat-tumur (CTLS, clinical tumour lysis syndrome) għandhom jirċievu idratazzjoni u trattament profilattiku b' aġent li jbaxxi l-aċidu uriku.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sinjali u s-sintomi ta' CRS u/jew is-sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) wara l-għoti ta' epcoritamab. Il-pazjenti għandhom jibqgħu l-isptar għal 24 siegħa wara l-għoti tad-doża ta' 48 mg ta' Jum 15 ta' Ċiklu 1 għal monitoraġġ tas-sinjali u s-sintomi ta' CRS u/jew ICANS. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar is-sinjali u s-sintomi assoċjati ma' CRS u ICANS u dwar li għandhom ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk fi kwalunkwe ħin isehħu xi sinjali jew sintomi (ara sezzjoni 4.4).

Modifiki fid-doża u mmanigġjar ta' reazzjonijiet avversi

Sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini (CRS)

Il-pazjenti ttrattati b' epcoritamab jistgħu jiżviluppaw CRS.

Evalwa u ttratta kawżi oħra ta' deni, ipoksja, u pressjoni baxxa. Jekk ikun hemm suspett ta' CRS, immaniġġja skont ir-rakkomandazzjonijiet fit-Tabella 3. Pazjenti li jesperjenzaw CRS għandhom jiġu mmonitorjati aktar ta' spiss waqt l-għoti skedat li jmiss ta' epcoritamab.

Tabella 3 Gwida dwar il-klassifikazzjoni u l-immaniġġjar tas-CRS

Grad^a	Terapija rakkomandata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
Grad 1 <ul style="list-style-type: none"> Deni (temperatura ≥ 38 °C) 	Ipprovdi kura ta' appoġġ bħal antipiretiċi u idratazzjoni ġol-vini Dexamethasone ^b jista' jinbeda F'każijiet ta' età avvanzata, piż għoli tat-tumur, ċelluli tat-tumur li jiċċirkolaw, deni refrattorju għall-antipiretiċi <ul style="list-style-type: none"> Għandha tiġi kkunsidrata terapija kontra ċ-ċitokini b'tocilizumab^d Għal CRS b'ICANS fl-istess ħin irreferi għal Tabella 4	Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment tas-CRS jiġi solvut

Grad ^a	Terapija rakkomandata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
<p>Grad 2</p> <ul style="list-style-type: none"> Deni (temperatura ≥ 38 °C) <p>u</p> <ul style="list-style-type: none"> Pressjoni baxxa li ma tkunx teħtieġ vasopressors <p>u/jew</p> <ul style="list-style-type: none"> Ipoksja li tkun teħtieġ ossiġnu bi fluss baxx^e permezz ta' kannula nażali jew blow-by 	<p>Ipprovdi kura ta' appoġġ bħal antipiretiċi u idratazzjoni ġol-vini</p> <p>Dexamethasone^b għandu jiġi kkunsidrat</p> <p>Hija rakkomandata terapija kontra ċ-ċitokini b'tocilizumab^d</p> <p>Jekk is-CRS hija refrattorja għal dexamethasone u tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> Immunosuppressanti^g alternattivi u methylprednisolone 1 000 mg/jum minn ġol-vini għandhom jingħataw sa ma jkun hemm titjib kliniku <p>Għal CRS b'ICANS fl-istess hin irreferi għal Tabella 4</p>	<p>Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment tas-CRS jiġi solvut</p>
<p>Grad 3</p> <ul style="list-style-type: none"> Deni (temperatura ≥ 38 °C) <p>u</p> <ul style="list-style-type: none"> Pressjoni baxxa li tkun teħtieġ vasopressor b'vasopressin jew mingħajru <p>u/jew</p> <ul style="list-style-type: none"> Ipoksja li tkun teħtieġ ossiġnu ta' fluss għoli^f permezz ta' kannula nażali, maskra tal-wiċċ, maskra non-rebreather, jew maskra venturi 	<p>Ipprovdi kura ta' appoġġ bħal antipiretiċi u idratazzjoni ġol-vini</p> <p>Dexamethasone^c għandu jingħata</p> <p>Hija rakkomandata terapija kontra ċ-ċitokini b'tocilizumab^d</p> <p>Jekk is-CRS hija refrattorja għal dexamethasone u tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> Immunosuppressanti^g alternattivi u methylprednisolone 1 000 mg/jum minn ġol-vini għandhom jingħataw sa ma jkun hemm titjib kliniku <p>Għal CRS b'ICANS fl-istess hin irreferi għal Tabella 4</p>	<p>Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment tas-CRS jiġi solvut</p> <p>F'każ ta' CRS ta' Grad 3 li jidm aktar minn 72 siegħa, epcoritamab għandu jitwaqqaf</p> <p>Jekk isehħu 2 avvenimenti separati ta' CRS ta' Grad 3, anki jekk l-avveniment jgħaddi għall-Grad 2 fi żmien 72 siegħa, epcoritamab għandu jitwaqqaf</p>
<p>Grad 4</p> <ul style="list-style-type: none"> Deni (temperatura ≥ 38 °C) <p>u</p> <ul style="list-style-type: none"> Pressjoni baxxa li tkun teħtieġ ≥ 2 vasopressors (minbarra vasopressin) <p>u/jew</p>	<p>Ipprovdi kura ta' appoġġ bħal antipiretiċi u idratazzjoni ġol-vini</p> <p>Dexamethasone^c għandu jingħata</p> <p>Hija rakkomandata terapija kontra ċ-ċitokini b'tocilizumab^d</p> <p>Jekk is-CRS hija refrattorja għal dexamethasone u tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> Immunosuppressanti^g alternattivi u 	<p>Waqqaf epcoritamab b'mod permanenti</p>

Grad ^a	Terapija rakkomandata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
<ul style="list-style-type: none"> Ipoksja li tkun teħtieġ ventilazzjoni bi pressjoni pożittiva (eż., CPAP, BiPAP, intubazzjoni u ventilazzjoni mekkanika) 	<p>methylprednisolone 1 000 mg/jum minn ġol-vini għandhom jingħataw sa ma jkun hemm titjib kliniku</p> <p>Għal CRS b'ICANS fl-istess hin irreferi għal Tabella 4</p>	
<p>^aCRS ikklassifikat bi qbil mal-kriterji b'kunsens tal-ASTCT ^bDexamethasone għandu jingħata f'doża ta' 10-20 mg kuljum (jew ekwivalenti) ^cDexamethasone għandu jingħata f'doża ta' 10-20 mg ġol-vini kull 6 sigħat ^dTocilizumab 8 mg/kg ġol-vini fuq perjodu ta' siegħa (kull doża m'għandhiex taqbeż 800 mg). Irrepeti tocilizumab wara mill-inqas 8 sigħat kif meħtieġ. Massimu ta' 2 doži f'perjodu ta' 24 siegħa ^eOssigħnu bi fluss baxx huwa definit bħala ossigħnu mogħti b'rata ta' < 6 L/minuta ^fOssigħnu bi fluss għoli huwa definit bħala ossigħnu mogħti b'rata ta' ≥ 6 L/minuta ^gRiegler L et al. (2019)</p>		

Sindrome ta' newrotossicità assocjata maċ-ċelluli effetturi immuni (ICANS)

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sinjali u s-sintomi ta' ICANS. Kawzi oħra ta' sintomi newroloġiċi għandhom jiġu esklużi. Jekk ikun hemm suspett ta' ICANS, immaniġġja skont ir-rakkomandazzjonijiet fit-Tabella 4.

Tabella 4 Gwida dwar il-klassifikazzjoni u l-immaniġġjar ta' ICANS

Grad ^a	Terapijarrakkomandata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
<p>Grad 1^b Punteġġ ICE^c 7-9^b jew, livell imnaqqas ta' koxxjenza^b: wieħed iqud b'mod spontanju</p>	<p>Trattamento b'dexamethasone^d</p> <p>Ikkunsidra prodotti mediċinali mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) sakemm l-ICANS jiġi solvut</p> <p>L-ebda CRS fl-istess hin:</p> <ul style="list-style-type: none"> It-terapija kontra ċ-ċitokini mhix irrakkomandata <p>Għal ICANS b'CRS fl-istess hin:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trattamento b'dexamethasone^d Agħzel immunosuppressanti alternattivi^e flok tocilizumab, jekk possibbli 	<p>Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment jiġi solvut</p>
<p>Grad 2^b Punteġġ ICE^c 3-6 jew, livell imnaqqas ta' koxxjenza^b: wieħed iqud meta jiġi msejjaħ</p>	<p>Trattamento b'dexamethasone^f</p> <p>Ikkunsidra prodotti mediċinali mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) sakemm l-ICANS jiġi solvut</p> <p>L-ebda CRS fl-istess hin:</p> <ul style="list-style-type: none"> It-terapija kontra ċ-ċitokini mhix irrakkomandata 	<p>Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment jiġi solvut</p>

Grad ^a	Terapijarrakkomandata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
	Għal ICANS b'CRS fl-istess hin: <ul style="list-style-type: none"> • Trattament b' dexamethasone^d • Aghżel immunosuppressanti alternattivi^e flok tocilizumab, jekk possibbli 	
<p>Grad 3^b Puntegġ ICE^c 0-2 jew, livell imnaqqas ta' koxjenza^b: wieħed iqum biss għal stimolu tas-sens tal-mess, jew</p> <p>aċċessjonijiet^b, jew:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwalunkwe aċċessjoni klinika, fokali jew generalizzata li tissolva malajr, jew • aċċessjonijiet mhux konvulsivi fuq l-elettroenċefalogramma (EEG) li jiġu solvuti b' intervent, jew zieda fil-pressjoni intrakranjali: edema fokali/lokali^b fuq newroimmaġini^c 	<p>Trattament b' dexamethasone^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jekk ma jkun hemm l-ebda rispons, ibda methylprednisolone 1 000 mg/jum Ikkunsidra prodotti mediċinali mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) sakemm l-ICANS jiġi solvut <p>L-ebda CRS fl-istess hin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • It-terapija kontra ċ-ċitokini mhix irrakkomandata <p>Għal ICANS b'CRS fl-istess hin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trattament b' dexamethasone <ul style="list-style-type: none"> ○ Jekk ma jkun hemm l-ebda rispons, ibda methylprednisolone 1 000 mg/jum • Aghżel immunosuppressanti alternattivi^e flok tocilizumab, jekk possibbli 	Waqqaf epcoritamab b' mod permanenti
<p>Grad 4^b Puntegġ ICE^c:^b 0</p> <p>jew, livell imnaqqas ta' koxjenza^b jew:</p> <ul style="list-style-type: none"> • il-pazjent ma jistax jiġi f' sensih jew jeħtieġ stimuli vigorużi jew ripetittivi tas-sens tal-mess biex jiġi f' sensih, jew • sturdament jew koma, jew <p>aċċessjonijiet^b, jew:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aċċessjoni fit-tul ta' theddida għall-ħajja (> 5 minuti), jew • aċċessjonijiet kliniċi jew elettriċi ripetittivi mingħajr ritorn għal-linja bażi bejniethom, jew <p>sejbiet motorji^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dgħufija motorja fokali profonda bħal emipareżi jew parapareżi, jew zieda fil-pressjoni 	<p>Trattament b' dexamethasone^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jekk ma jkun hemm l-ebda rispons, ibda methylprednisolone 1 000 mg/jum <p>Ikkunsidra prodotti mediċinali mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) sakemm l-ICANS jiġi solvut</p> <p>L-ebda CRS fl-istess hin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • It-terapija kontra ċ-ċitokini mhix irrakkomandata <p>Għal ICANS b'CRS fl-istess hin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trattament b' dexamethasone <ul style="list-style-type: none"> ○ Jekk ma jkun hemm l-ebda rispons, ibda methylprednisolone 1 000 mg/jum <p>Aghżel immunosuppressanti alternattivi^e flok tocilizumab, jekk possibbli</p>	Waqqaf epcoritamab b' mod permanenti

Grad ^a	Terapijarrakkomandata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
intrakranjali/edema ċerebrali, ^b b'sinjali/sintomi bħal: <ul style="list-style-type: none"> • edema ċerebrali diffuża fuq in-newroimmagini, jew • qagħda deċerebrata jew dekokortikata, jew <ul style="list-style-type: none"> • paralizi tan-nerv kranjali VI, jew • papilloedema, jew • trijade ta' Cushing 		
<p>^aICANS ikklassifikat bi qbil mal-Klassifikazzjoni tal-ICANS b'Kunsens tal-ASTCT</p> <p>^bIl-grad tal-ICANS huwa determinat mill-aktar avveniment sever (puntegġ ICE, livell ta' koxjenza, aċċessjonijiet, sejbiet motorji, żieda fl-ICP/edema ċerebrali) mhux attribwibbli għal xi kawża oħra</p> <p>^cJekk il-pazjent jista' jiġi f'sensih u kapaċi jwettaq Valutazzjoni tal-Enċefalopatija Assoċjata maċ-Ċelluli Effetturi Immuni (ICE), ivvaluta: L-orjentazzjoni (orjentat lejn is-sena, ix-xahar, il-belt, l-isptar = 4 punti); L-ismijiet (semmi 3 oġġetti, eż., ipponta lejn arloġġ, pinna, buttuna = 3 punti); Isegwi l-Ordni (eż., "urini 2 swaba" jew "aġħlaq għajnejk u oħroġ il-sienek" = 1 punt); Kitba (kapaċità li jikteb sentenza standard = 1 punt); u Attenzjoni (jgħodd lura minn 100 skont l-għaxriet = 1 punt). Jekk il-pazjent ma jistax jiġi f'sensih u ma jistax iwettaq il-Valutazzjoni ICE (ICANS Grad 4) = 0 punti.</p> <p>^dDexamethasone għandu jingħata f'doża ta' 10 mg ġol-vini kull 12-il siegħa</p> <p>^eRiegler L et al. (2019)</p> <p>^fDexamethasone 10-20 mg ġol-vini kull 12-il siegħa</p> <p>^gDexamethasone 10-20 mg ġol-vini kull 6 sigħat</p>		

Tabella 5 Modifiki fid-doża rakkomandati għal reazzjonijiet avversi oħra

Reazzjoni Avversa ¹	Severità ¹	Azzjoni
Infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.4)	Gradi 1-4	<ul style="list-style-type: none"> • Żomm epcoritamab f'pazjenti b'infezzjoni attiva, sakemm l-infezzjoni tgħaddi • Għal Grad 4, ikkunsidra t-twaqqif ta' Tepkinly b'mod permanenti
Newtrogenija jew newtrogenija bid-deni (ara sezzjoni 4.8)	Għadd assolut ta' newtrofili ta' inqas minn $0.5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf epcoritamab sakemm l-għadd assolut ta' newtrofili jkun $0.5 \times 10^9/L$ jew oghla
Tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.8)	Għadd tal-plejtlits inqas minn $50 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf epcoritamab sakemm l-għadd tal-plejtlits ikun $50 \times 10^9/L$ jew oghla
Reazzjonijiet avversi oħra (ara sezzjoni 4.8)	Grad 3 jew oghla	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf epcoritamab sakemm it-tossicità tonqos għal Grad 1 jew għal-linja bażi
¹ Abbażi tal-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi (NCI CTCAE, <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) Verżjoni 5.0.		

Doża maqbuża jew imdewma

Huwa meħtieġ ċiklu ta' priming mill-ġdid (identiku għaċ-Ċiklu 1 bi profilassi standard għal CRS):

- Jekk ikun hemm aktar minn 8 ijiem bejn id-doża tal-priming (0.16 mg) u d-doża intermedja (0.8 mg), jew
- Jekk ikun hemm aktar minn 14-il jum bejn id-doża intermedja (0.8 mg) u l-ewwel doża sħiħa (48 mg), jew
- Jekk ikun hemm aktar minn 6 ġimgħat bejn id-doži sħaħ (48 mg)

Wara ċ-ċiklu tal-priming mill-ġdid, il-pazjent għandu jerga' jibda t-trattament b'Jum 1 taċ-ċiklu tat-trattament ippanat li jmiss (wara ċ-ċiklu fejn kien hemm dewmien fid-doża).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif għal moderat, l-aġġustamenti fid-doża mhumiex ikkunsidrati meħtieġa. Epcoritamab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever sal-mard tal-kliewi tal-aħħar stadju.

Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever sa mard tal-kliewi tal-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif, l-aġġustamenti fid-doża mhumiex ikkunsidrati meħtieġa. Epcoritamab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (definit bħala bilirubina totali > 3 darbiet mill-ULN u kwalunkwe AST) u d-data hija limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (definit bħala bilirubina totali > 1.5 sa 3 darbiet mill-ULN u kwalunkwe AST). Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat sa sever (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti fl-età ta' ≥ 65 sena (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Tepkinly fit-tfal ta' taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Tepkinly huwa għall-użu taħt il-ġilda. Huwa għandu jingħata b'injezzjoni taħt il-ġilda biss, preferibbilment fil-parti ta' isfel tal-addome jew il-koxxa. Huwa rakkomandat li s-sit tal-injezzjoni jinbidel min-naħa tax-xellug għan-naħa tal-lemin jew viceversa b'mod speċjali matul l-iskeda tal-ġhoti ta' kull ġimgħa (jiġifieri, Ċikli 1-3).

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini (CRS)

CRS, li jista' jkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali, seħħ f'pazjenti li kienu qed jirċievu epcoritamab. L-aktar sinjali u sintomi komuni tas-CRS jinkludu deni, pressjoni baxxa u ipoksja. Sinjali u sintomi oħra ta' CRS f'aktar minn żewġ pazjenti jinkludu tkexkix ta' bard, takikardija, uġiġħ ta' ras u qtugħ ta' nifs.

Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti tas-CRS seħħew fiċ-Ċiklu 1 u kienu assoċjati mal-ewwel doża shiħa ta' epcoritamab. Aġhti kortikosteroidi bħala profilassi biex jittaffa r-riskju ta' CRS (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sinjali u s-sintomi ta' CRS wara l-għoti ta' epcoritamab. Il-pazjenti għandhom jibqgħu l-isptar għal 24 siegħa wara l-għoti tad-doża ta' 48 mg ta' Jum 15 ta' Ċiklu 1 għal monitoraġġ tas-sinjali u s-sintomi ta' CRS. Mal-ewwel sinjali jew sintomi ta' CRS, għandu jinbeda trattament ta' appoġġ b'tocilizumab u/jew kortikosteroidi kif xieraq (ara sezzjoni 4.2, Tabella 3). Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar is-sinjali u s-sintomi assoċjati ma' CRS u l-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jikkuntattjaw lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tagħhom u jfittxu attenzjoni medika immedjata jekk fi kwalunkwe hin isehħu xi sinjali jew sintomi. L-immaniġġjar tas-CRS jista' jkun jehtieg jew dewmien temporanju jew it-twaqqif ta' epcoritamab abbażi tas-severità tas-CRS (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni (ICANS)

ICANS, inkluż avveniment fatali, seħħ f'pazjenti li kienu qed jirċievu epcoritamab. ICANS jista' jippreżenta bħala afasja, bidla fil-livell ta' koxjenza, indeboliment tal-ħiliet konjittivi, dgħufija motorja, aċċessjonijiet, u edema ċerebrali.

Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' ICANS seħħew f'Ċiklu 1 tat-trattament b'epcoritamab, madankollu xi wħud seħħew wara xi dewmien.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sinjali u s-sintomi ta' ICANS wara l-għoti ta' epcoritamab. Il-pazjenti għandhom jibqgħu l-isptar għal 24 siegħa wara l-għoti tad-doża ta' 48 mg ta' Jum 15 ta' Ċiklu 1 għal monitoraġġ tas-sinjali u s-sintomi ta' ICANS. Mal-ewwel sinjali jew sintomi ta' ICANS għandu jinbeda trattament b'kortikosteroidi u prodotti mediċinali ta' kontra l-aċċessjonijiet mhux sedattivi kif xieraq (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar is-sinjali u s-sintomi ta' ICANS u li l-bidu tal-avvenimenti jista' jseħħ wara xi dewmien. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jikkuntattjaw lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tagħhom u jfittxu attenzjoni medika immedjata jekk fi kwalunkwe hin isehħu xi sinjali jew sintomi. Epcoritamab għandu jiddewwem jew jitwaqqaf kif rakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

Infezzjonijiet serji

It-trattament b'epcoritamab jista' jwassal għal riskju akbar ta' infezzjonijiet. Fl-istudji kliniċi, ġew osservati infezzjonijiet serji jew fatali fil-pazjenti ttrattati b'epcoritamab (ara sezzjoni 4.8).

Għandu jiġi evitat l-għoti ta' epcoritamab f'pazjenti b'infezzjonijiet sistemiċi attivi b'sinifikat kliniku. Kif xieraq, għandhom jingħataw antimikrobiċi bħala profilassi qabel u waqt it-trattament b'epcoritamab (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sinjali u s-sintomi ta' infezzjoni, qabel u wara l-għoti ta' epcoritamab, u jiġu ttrattati b'mod xieraq. F'każ ta' newtopenija bid-deni, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal infezzjoni u mmaniġġjati bl-antibijotiċi, fluwidi u kura oħra ta' appoġġ, skont il-linji gwida lokali.

Sindrome ta' liži tat-tumur (TLS)

TLS ġie rrapportat f'pazjenti li kienu qed jirċievu epcoritamab (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti f'riskju akbar ta' TLS għandhom jirċievu idratazzjoni u trattament profilattiku b'aġent li jbaxxi l-aċidu uriku. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sinjali u s-sintomi ta' TLS, speċjalment pazjenti b'piż għoli tat-tumur jew tumuri li jipproliferaw b'mod rapidu, u pazjenti b'funzjoni tal-kliewi mnaqqsa. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal kimiċi tad-demem u l-anormalitajiet għandhom jiġu mmaniġġjati minnufih.

Aggravament tat-tumur

Aggravament tat-tumur ġie rrapportat f'pazjenti li kienu qed jiġu ttrattati b'epcoritamab (ara sezzjoni 4.8). Il-manifestazzjonijiet tiegħu jistgħu jinkludu wġiġh lokalizzat u nefha. Konsistenti mal-mekkanizmu ta' azzjoni ta' epcoritamab, aggravament tat-tumur x'aktarx li jsehh minhabba l-influss ta' ċelluli T fis-siti tat-tumur wara l-ġhoti ta' epcoritamab.

Ma hemm l-ebda fattur ta' riskju speċifiku għall-aggravament tat-tumur li ġie identifikat; madankollu, hemm riskju akbar ta' kompromess u morbidità minhabba effett tal-massa sekondarju għal aggravament tat-tumur f'pazjenti b'tumuri kbar li jinsabu viċin passaġġi tan-nifs u/jew organu vitali. Il-pazjenti ttrattati b'epcoritamab għandhom jiġu mmonitorjati u evalwati għal aggravament tat-tumur f'siti anatomiċi kritiċi.

Marda negattiva għas-CD20

Hemm *data* limitata disponibbli dwar pazjenti b'DLBCL negattiva għas-CD20 ittrattati b'Tepkinly, u huwa possibbli li pazjenti b'DLBCL negattiva għas-CD20 jistgħu jiksbu inqas benefiċċju meta mqabbla ma' pazjenti b'DLBCL pożittiva għas-CD20. Għandhom jiġu kkunsidrati r-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mat-trattament ta' pazjenti b'DLBCL negattiva għas-CD20 b'Tepkinly.

Kard tal-pazjent

It-tabib għandu jinforma lill-pazjent dwar ir-riskju ta' CRS u ICANS u dwar kwalunkwe sinjal u sintomu ta' CRS u ICANS. Il-pazjenti għandhom jingħataw iSTRUZZJONIJET biex ifittxu għajjnuna medika immedjata jekk jesperjenzaw sinjali u sintomi ta' CRS u/jew ICANS. Il-pazjenti għandhom jingħataw kard tal-pazjent u jingħataw iSTRUZZJONIJET biex iżommu l-kard fuqhom f'kull mument. Din il-kard tiddekrivi s-sintomi ta' CRS u ICANS li, jekk jiġu esperjenzati, għandhom iwasslu lill-pazjent biex ifittex għajjnuna medika immedjata.

Tilqim

Vaċċini ħajjin u/jew ħajjin u attenwati m'għandhomx jingħataw waqt terapija b'epcoritamab. Ma sarux studji f'pazjenti li rċeview vaċċini ħajjin.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

Dan il-prodott mediċinali fih 21.9 mg sorbitol f'kull kunjett, li hu ekwivalenti għal 27.33 mg/mL.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Elevazzjoni temporanja ta' ċerti ċitokini proinfjammatorji minn epcoritamab tista' trażżan l-attivitajiet tal-enzimi CYP450. Għandu jiġi kkunsidrat li jsir monitoraġġ terapewtiku malli t-terapija

b'epcoritamab tinbeda f'pazjenti li qed jiġu ttrattati b'sottostrati ta' CYP450 b'indici terapewtiku dejjaq.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċettivi fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'epcoritamab u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża. Fin-nisa bil-potenzjal li joħorġu tqal, ivverifika jekk humiex tqal qabel ma jinbeda t-trattament b'epcoritamab.

Tqala

Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, epcoritamab jista' jikkawża hsara lill-fetu, inkluż limfocitopenija taċ-ċelluli B u bidliet fir-risponsi immuni normali, meta jingħata lil nisa tqal. M'hemmx data jew hemm data limitata dwar l-użu ta' epcoritamab f'nisa tqal. Ma twettqux studji f'animali dwar l-effett fuq is-sistema riproduttiva b'epcoritamab. L-antikorpi IgG1, bħal epcoritamab, jistgħu jaqsmu l-plaċenta li jirrizulta fl-esponiment tal-fetu. Avża lin-nisa tqal dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

L-użu ta' epcoritamab mhux irrakkomandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk epcoritamab jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem jew l-effett tiegħu fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Peress li l-IgGs huma magħrufa li huma preżenti fil-ħalib, l-esponiment tat-trabi tat-twelid għal epcoritamab jista' jseħħ permezz tat-trasferiment fit-treddigh. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'epcoritamab u għal mill-anqas 4 xhur wara l-aħħar doża.

Fertilità

Ma twettaq l-ebda studju dwar l-effett ta' epcoritamab fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3). L-effett ta' epcoritamab fuq il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa mhux magħruf.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Epcoritamab għandu effett zgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Minħabba l-potenzjal għal ICANS, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti (jew jevitaw jekk ikollhom xi sintomi) waqt is-sewqan, iċ-ċiklizmu jew l-użu ta' magni tqal jew potenzjalment perikolużi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' epcoritamab giet evalwata fi studju ta' fergħa waħda fejn il-pazjenti ma ntgħazlux b'mod każwali, f'167 pazjent b'LBCL (large B-cell lymphoma) rikaduta jew refrattorja wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika u li inkluda l-pazjenti kollha li rreġistraw għad-doża ta' 48 mg u rċevew mill-inqas doża waħda ta' epcoritamab.

It-tul medjan tal-esponiment għal epcoritamab kien ta' 3.7 xhur (medda: 0 sa 25 xahar).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 20\%$) kienu CRS, gheja, newtopenija, reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, uġiġ muskolu-skelettriku, uġiġ addominali, deni, dardir u dijarea.

Reazzjonijiet avversi serji seħħew fi 52% tal-pazjenti. L-aktar reazzjoni avversa serja frekwenti ($\geq 10\%$) kienet is-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini (31%). Seba' pazjenti (4.2%) esperjenzaw reazzjoni

avversa fatali (3 pazjenti (1.8%) kellhom pnwmonja, 3 pazjenti (1.8%) kellhom infezzjoni virali, u pazjent wiehed (0.6%) kellu ICANS).

Reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif sehhew f'6.6% tal-pazjenti. It-twaqqif ta' epcoritamab minhabba pnwmonja sehh f'6 (3.6%) pazjenti, infezzjoni virali fi 3 (1.8%) pazjenti, fejn pazjent wiehed (0.6%) kellu CRS, ICANS, jew għeja.

Dewmien tad-doża minhabba reazzjonijiet avversi sehh fi 32% tal-pazjenti. Reazzjonijiet avversi li wasslu għal dewmien fid-doża ($\geq 3\%$) kienu infezzjonijiet virali (9.6%), CRS (7.2%), newtrogenija (4.8%), deni (3.0%), u tromboċitopenija (3.0%).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi għal epcoritamab minn studji kliniċi (Tabella 6) huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA u huma bbażati fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); u rari hafna ($< 1/10\ 000$).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f'ordni fejn daww l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 6 Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti b'LBCL rikaduta jew refrattorja ttrattati b'epcoritamab fl-istudju GCT3013-01

Sistema tal-klassifika tal-organi / terminu preferut jew reazzjoni avversa	Il-grad i kollha	Grad 3-4
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Infezzjoni virali ^a	Komuni hafna	Komuni
Pnwmonja ^b	Komuni hafna	Komuni
Infezzjoni tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju ^c	Komuni	Komuni
Infezzjonijiet ikkawżati minn fungus ^d	Komuni	
Sepsi ^e	Komuni	Komuni
Ċellulite	Komuni	Komuni
Neoplażmi beninni, malinni u daww mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		
Aggravament tat-tumur	Komuni	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
Newtrogenija ^f	Komuni hafna	Komuni hafna
Anemija ^g	Komuni hafna	Komuni hafna
Tromboċitopenija ^h	Komuni hafna	Komuni
Limfopenija ⁱ	Komuni	Komuni
Newtrogenija bid-deni	Komuni	Komuni
Disturbi fis-sistema immunitarja		
Sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini ^f	Komuni hafna	Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Tnaqqis fl-aptit	Komuni hafna	Mhux komuni
Ipfosfatimija	Komuni	Komuni
Ipokalemija	Komuni	Mhux komuni
Ipomanjeżemija	Komuni	
Sindrome tal-liżi tat-tumur ^k	Komuni	Komuni

Sistema tal-klassifika tal-organi / terminu preferut jew reazzjoni avversa	Il-grad i kollha	Grad 3-4
Disturbi fis-sistema nervuża		
Ugħigh ta' ras	Komuni hafna	Mhux komuni
Sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni ^f	Komuni	
Disturbi fil-qalb		
Arritmiji tal-qalb ^l	Komuni hafna	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		
Effużjoni plewrali	Komuni	Komuni
Disturbi gastro-intestinali		
Ugħigh addominali ^m	Komuni hafna	Komuni
Dardir	Komuni hafna	Komuni
Dijarea	Komuni hafna	
Rimettar	Komuni hafna	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
Raxx ⁿ	Komuni	
Ħakk	Komuni	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		
Ugħigh muskolu-skeletriku ^o	Komuni hafna	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		
Gheja ^p	Komuni hafna	Komuni
Reazzjonijiet fis-sit tal-infezzjoni ⁱ	Komuni hafna	
Deni ^j	Komuni hafna	Mhux komuni
Edema ^s	Komuni hafna	Komuni
Investigazzjonijiet		
Żieda fl-alanine aminotransferase	Komuni	Mhux komuni
Żieda fl-aspartate aminotransferase	Komuni	Komuni
Żieda fil-kreatinina fid-demmi	Komuni	
Tnaqqis fis-sodium fid-demmi ^t	Komuni	Mhux komuni
Żieda fl-alkaline phosphatase	Komuni	

Ir-reazzjonijiet avversi ġew ikklassifikati bl-użu tal-verżjoni 5.0 tal-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) tan-NCI (National Cancer Institute)

^aInfezzjoni virali tinkludi COVID-19 mingħajr sintomi, COVID-19, infezzjoni taċ-ċitomegalovirus, riattivazzjoni tal-infezzjoni taċ-ċitomegalovirus, gastroenterite virali, herpes simplex, herpes zoster, u herpes orali

^bPnewmonja tinkludi l-pnewmonja mill-COVID-19 u pnewmonja

^cInfezzjoni tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju tinkludi laringite, faringite, infezzjoni tal-virus respiratorju sincizjali, rinite, infezzjoni tar-rhinovirus, u infezzjoni tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju

^dInfezzjoni kkawżata minn fungus tinkludi infezzjoni kkawżata minn Candida, kandidjażi fl-esofagu, u kandidjażi orali

^eSepsis tinkludi batterimja, sepsis, u xokk settiku

^fNewtopenija tinkludi newtopenija u tnaqqis fl-ghadd tan-newtrofili

^gAnemija tinkludi anemija u tnaqqis tal-ferritin fis-serum

^hTromboċitopenija tinkludi tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits u tromboċitopenija

ⁱLimfopenija tinkludi għadd imnaqqas ta' limfoċiti u limfopenija

^jIr-reazzjonijiet avversi ta' CRS u ICANS ġew ikklassifikati abbażi tal-kriterji tas-Socjetà Amerikana għat-Trapjanti u t-Terapija Ċellulari (ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy)

^kIs-Sindrome tal-Liži tat-Tumur ġie kklassifikat abbaži ta' Cairo-Bishop

^lArritmiji tal-qalb jinkludu bradikardija, bradikardija tas-sinus, takikardija tas-sinus, takikardija supraventrikulari u takikardija

^mUgħigh addominali jinkludi skumdità addominali, ugħigh addominali, ugħigh fil-parti t'isfel tal-addome, ugħigh fil-parti ta' fuq tal-addome, u sensitività addominali

ⁿRaxx jinkludi raxx, raxx eritematuż, raxx makulo-papulari, u raxx pustulari

^oUgħigh muskolu-skeletriku jinkludi wġigh fid-dahar, ugħigh fl-għadam, ugħigh fil-ġenb, ugħigh muskolu-skeletriku fis-sider, ugħigh muskolu-skeletriku, mijalġija, ugħigh fl-għonq, ugħigh fis-sider mhux kardijaku, ugħigh, ugħigh fl-estremità, u ugħigh fis-sinla tad-dahar

^pGheja tinkludi astenja, gheja, u letarġija

^qReazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni jinkludu tbenġil fis-sit tal-injezzjoni, eritema fis-sit tal-injezzjoni, ipertrofija fis-sit tal-injezzjoni, infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, massa fis-sit tal-injezzjoni, ugħigh fis-sit tal-injezzjoni, ħakk fis-sit tal-injezzjoni, raxx fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, nefha fis-sit tal-injezzjoni, u urtikarja fis-sit tal-injezzjoni.

^rDeni jinkludi žieda fit-temperatura tal-ġisem u deni

^sEdema tinkludi edema fil-wiċċ, edema generalizzata, edema, edema periferali, u nefha periferali

^tTnaqqis fis-sodium fid-demem jinkludi tnaqqis fis-sodium fid-demem u iponatremija

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini

CRS ta' kwalunkwe grad seħħ f'51% (85/167) tal-pazjenti ttrattati b'epcoritamab. L-inċidenza ta' Grad 1 kienet 31%, ta' Grad 2 kienet 17%, u Grad 3 seħħ fi 3.0% tal-pazjenti. CRS rikorrenti seħħ fi 17% tal-pazjenti. CRS ta' kwalunkwe grad seħħ f'6.6% tal-pazjenti wara d-doża tal-priming (Ċiklu 1 Jum 1); 13% wara d-doża intermedja (Ċiklu 1, Jum 8); 44% wara l-ewwel doża shiħa (Ċiklu 1, Jum 15), 4.6% wara t-tieni doża shiħa (Ċiklu 1 Jum 22) u 2.8% wara t-tielet doża shiħa (Ċiklu 2 Jum 1) jew lil hinn. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' CRS mill-aktar doża reċenti ta' epcoritamab li nġhatat kien jumejn (medda: 1 sa 11-il jum). Il-hin medjan għall-bidu wara l-ewwel doża shiħa kien 20.2 siegħa (medda: 0.2 sa 7 ijiem). Is-CRS issolviet f'100% tal-pazjenti, u t-tul medjan tal-avvenimenti tas-CRS kien jumejn (medda 0.1 sa 27 jum).

Mill-85 pazjent li esperjenzaw CRS, l-aktar sinjali u sintomi komuni tas-CRS kienu jinkludu deni 99%, pressjoni baxxa 31% u ipoksja 19%. Sinjali u sintomi oħra ta' CRS f'aktar minn żewġ pazjenti kienu jinkludu tkexkix ta' bard (11%), takikardija (inkluża takikardija sinusali (9%)), dispnea (3.5%), u wġigh ta' ras (3.5%). Žieda temporanja fl-enzimi tal-fwied (ALT jew AST > 3xULN) seħħet flimkien ma' CRS f'2.4% tal-pazjenti b'CRS. Ara t-taqsima 4.2 u 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni

ICANS seħħ f'6.0% tal-pazjenti ttrattati b'epcoritamab; 4.2% esperjenzaw Grad 1 u 1.2% esperjenzaw Grad 2. Pazjent wiehed (0.6%) esperjenza avveniment ICANS ta' Grad 5 (fatali). Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel ICANS mill-bidu tat-ttrattament b'epcoritamab (Ċiklu 1 Jum 1) kien 16.5-il jum (medda: 8 sa 141 jum). ICANS issolva f'90% (9/10) tal-pazjenti b'kura ta' appoġġ. Iż-żmien medjan għar-riżoluzzjoni tal-ICANS kien 5 ijiem (medda: 1 sa 9 ijiem). Fl-10 pazjenti b'ICANS, il-bidu ta' ICANS kien qabel is-CRS f'20% tal-pazjenti, kien fl-istess hin tas-CRS f'40%, kien wara l-bidu tas-CRS f'10%, u kien fl-assenza ta' CRS f'30%.

Infezzjonijiet serji

Infezzjonijiet serji ta' kwalunkwe grad seħħew f'25% tal-pazjenti ttrattati b'epcoritamab. L-aktar infezzjonijiet serji frekwenti kienu jinkludu COVID-19 (6.6%), pnemonja mill-COVID-19 (4.2%), pnemonja (3.6%), sepsis (2.4%), infezzjoni tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (1.8%), batterimja (1.2%) u xokk settiku (1.2%). Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel infezzjoni serja mill-bidu tat-ttrattament epcoritamab (Ċiklu 1 Jum 1) kien 56 jum (medda: 4 sa 631 jum), b'tul medjan

ta' 15-il jum (medda: 4 sa 125 jum). Avvenimenti ta' infezzjonijiet ta' Grad 5 sehhew f'7 (4.2%) pazjenti.

Newtropenija

Newtropenija ta' kwalunkwe grad sehhet f'31% tal-pazjenti, inkluzi 23% ta' avvenimenti ta' Grad 3-4. Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel avveniment ta' newtropenija/tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili kien 65 jum (medda: 1 sa 750 jum), b'tul medjan ta' 15-il jum (medda: 2 sa 155 jum). Mill-51 pazjent li kellhom avvenimenti ta' newtropenija/tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili, 51% irċevew G-CSF biex jittrattaw l-avvenimenti.

Sindrome tal-liži tat-tumur

TLS sehht f'1.8% tal-pazjenti. Kien hemm pazjent li esperjenza bidu f'Jum 14 b'riżoluzzjoni f'Jum 17. Żewġ pazjenti addizzjonali esperjenzaw bidu f'Jum 8 u Jum 33 u ż-żewġ avvenimenti kienu għadhom attwali fil-hin tal-mewt; l-imwiet kienu minhabba l-progressjoni tal-marda.

Aggravament tat-tumur

Aggravament tat-tumur sehħ fi 3.0% tal-pazjenti, u f'kollha kien ta' grad 2. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 17-il jum (medda ta' 9 sa 34 jum), u t-tul medjan kien ta' 15.5-il jum (medda ta' 1 sa 50 jum).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, immonitorja lill-pazjent għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' reazzjonijiet avversi u aġti trattament xieraq ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, aġenti antineoplastiċi oħra, kodiċi ATC: **mhux assenjat**

Mekkanizmu ta' azzjoni

Epcoritamab huwa antikorp umanizzat bispeċifiku għal IgG1 li jingħaqad ma' epitope extraċellulari speċifiku ta' CD20 fuq iċ-ċelluli B u ma' CD3 fuq iċ-ċelluli T. L-attività ta' epcoritamab tiddependi fuq l-involvement simultanju ta' ċelluli tal-kanċer li jesprimu CD20 u ċelluli T endoġeni li jesprimu CD3 minn epcoritamab li jinduċi l-attivazzjoni speċifika taċ-ċelluli T u l-qtil medjat minn ċelluli T ta' ċelluli li jesprimu CD20.

Ir-regjun Fc ta' epcoritamab jiġi mitfi biex jiġu evitati mekkanizmi effetturi immuni indipendenti mill-mira, bħal ċitotossità ċellulari dipendenti fuq l-antikorpi (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity), ċitotossità ċellulari dipendenti fuq il-komplement (CDC, complement-dependent cellular cytotoxicity), u fagoċitosi ċellulari dipendenti fuq l-antikorpi (ADCP, antibody-dependent cellular phagocytosis).

Effetti farmakodinamiċi

Epcoritamab ikkawża tnaqqis rapidu u sostnut taċ-ċelluli B li jiċċirkolaw (definit bħala għadd ta' CD19 ta' ċelluli B < 10 ċelluli/ μ L fl-individwi li għandhom ċelluli B traċċabbli fil-bidu tat-

trattamento). Kien hemm 21% tal-individwi (n=33) li kellhom ċelluli B li jiċċirkolaw traċċabbli fil-bidu tat-trattamento. Tnaqqis temporanju fiċ-ċelluli T li jiċċirkolaw ġie osservat immedjatament wara kull doża f'Ċiklu 1 u segwita minn espansjoni taċ-ċelluli T f'ċikli sussegwenti.

Wara l-ghoti ta' epcoritamab taht il-ġilda, zidiet temporanji u modesti ta' livelli fiċ-ċirkolazzjoni ta' ċitokini magħżula (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2, u IL-10) sehħew l-aktar wara l-ewwel doża sħiħa (48 mg), bl-ogħla livelli bejn jum 1 sa 4 ijiem wara d-doża. Il-livelli taċ-ċitokini regħhu lura għal-linja bażi qabel id-doża sħiħa li kien imiss, madankollu elevazzjonijiet taċ-ċitokini setgħu jiġu osservati wkoll wara Ċiklu 1.

Immunogeniċità

L-antikorpi kontra l-mediċina (ADA, *anti-drug antibodies*) instabu b'mod komuni. L-inċidenza ta' ADAs li feġġew mit-trattamento fil-kors ta' dożaġġ approvat ta' 48 mg fil-popolazzjoni b'DLBCL fil-mira kienet 2.9% (2.9% pożittivi, 2.9% indeterminati u 94.3% negattivi, N=140 pazjent evalwabbli) u 2.6% (2.6% pożittivi, 2.6% indeterminati u 94.9% negattivi, N=39 pazjent evalwabbli), fl-istudji GCT3013-01 u GCT3013-04, rispettivament. Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ta' impatt tal-ADA fuq il-farmakokinetika, l-effikaċja jew is-sigurtà, madankollu, id-*data* għadha limitata. L-antikorpi newtralizzanti ma ġewx evalwati.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-istudju GCT3013-01 kien studju open-label, multi-koorti, multiċentriku, ta' fergħa waħda li evalwa epcoritamab bħala monoterapija f'pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli B kbar (LBCL) rikaduta jew refrattorja wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika, inkluża limfoma diffuza taċ-ċelluli B kbar (DLBCL). L-istudju jinkludi parti ta' eskalazzjoni tad-doża u parti ta' espansjoni. Il-parti ta' espansjoni tal-istudju inkludiet koorti ta' limfoma mhux Hodgkin aggressiva (aNHL, aggressive non-Hodgkin lymphoma), koorti ta' NHL indolenti (iNHL) u koorti ta' limfoma taċ-ċelluli mantle (MCL, mantle-cell lymphoma). Il-koorti pivotali tal-aNHL kien jikkonsisti minn pazjenti b'LBCL (N = 157), inklużi pazjenti b'DLBCL (N = 139, 12-il pazjent minnhom kellhom riarrangamenti ta' MYC, BCL2, u/jew BCL6 jiġifieri, DH/TH), b'limfoma taċ-ċelluli B ta' grad għoli (HGBCL, high-grade B-cell lymphoma) (N = 9), b'limfoma follikulari ta' grad 3B (FL, follicular lymphoma) (N = 5) u pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli B medjastinali primarja (PMBCL, primary mediastinal B-cell lymphoma) (N = 4). Fil-koort b'DLBCL, 29% (40/139) tal-pazjenti kellhom DLBCL trasformata minn limfoma indolenti. Il-pazjenti inklużi fl-istudju kien jehtieg li jkollhom neoplażma taċ-ċelluli B maturi CD20+ dokumentata skont il-klassifika tal-2016 tad-WHO jew il-klassifika tal-2008 tad-WHO abbażi ta' rapport ta' patoloġija rappreżentattiv, trapjant awtologu preċedenti ta' ċelluli staminali ematopojetiči (HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation) li ma rnexxiex jew li ma kinux eliġibbli għal HSCT awtologu, pazjenti li kellhom l-għadd tal-limfoċiti < 5×10⁹/L, u pazjenti b'mill-inqas terapija 1 preċedenti b'antikorpi monoklonali anti-CD20.

L-istudju eskluda pazjenti b'limfoma b'involverment tas-sistema nervuża ċentrali (CNS), bi trattamento preċedenti b'HSCT alloġeniku jew trapjant ta' organu solidu, b'mard infettiv kroniku kontinwu, kwalunkwe pazjent b'immunità indebolita magħrufa taċ-ċelluli T, pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina inqas minn 45 mL/min, b'alanine aminotransferase > 3 darbjet il-limitu ta' fuq tan-normal, bi frazzjoni ta' tfigħ 'il barra kardijaku inqas minn 45%, u b'mard kardjovaskulari b'sinifikat kliniku sinifikanti magħruf. L-effikaċja ġiet evalwata f'139 pazjent b'DLBCL li kienu rċevew mill-inqas doża waħda ta' epcoritamab SC f'ċikli ta' 4 ġimghat, jiġifieri, 28 jum. Il-monoterapija b'epcoritamab nġhatat kif ġej:

- Ċiklu 1: epcoritamab 0.16 mg f'Jum 1, 0.8 mg f'Jum 8, 48 mg f'Jum 15 u Jum 22
- Ċikli 2-3: epcoritamab 48 mg f'Jum 1, 8, 15, u 22
- Ċikli 4-9: epcoritamab 48 mg f'Jum 1 u 15
- Ċikli 10 u lil hinn: epcoritamab 48 mg f'Jum 1

Il-pazjenti komplew jirċievu epcoritamab sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi jidhru fit-Tabella 7.

Tabella 7 Demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi ta' pazjenti b'DLBCL fl-istudju GCT3013-01

Karatteristiċi	(N = 139)
Età	
Medjan, snin (minimu, massimu)	66 (22, 83)
< 65 sena, n (%)	66 (47)
65 sa < 75 sena, n (%)	44 (32)
≥ 75 sena, n (%)	29 (21)
Irgiel, n (%)	85 (61)
Razza, n (%)	
Bojod	84 (60)
Asjatiċi	27 (19)
Oħrajn	5 (4)
Mhux Irrappurtat	23 (17)
Status tal-prestazzjoni tal-ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stadju tal-marda^c fid-dijanjożi inizjali, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Numru ta' linji preċedenti ta' terapija kontra l-limfoma	
Medjan (minimu, massimu)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Storja medika tal-Marda DLBCL; n (%)	
DLBCL de novo	97 (70)
DLBCL trasformata minn limfoma indolenti	40 (29)
Analizi FISH Skont il-Laboratorju Ċentrali^d, N = 88	
Limfoma b'Żewġ Varjazzjonijiet Ġenetiċi/Tliet Varjazzjonijiet Ġenetiċi (Double-hit/Triple-hit), n (%)	12 (14)
HSCT awtologu preċedenti	26 (19)
Terapija preċedenti; n (%)	
CAR-T preċedenti	53 (38)
Marda primarja refrattorja ^a	82 (59)
Refrattorja għal ≥ 2 linji konsekuttivi ta' terapija preċedenti kontra l-limfoma ^b	104 (75)
Refrattorja għall-aħħar linja ta' terapija antineoplastika sistemika ^b	114 (82)
Refrattorja għal terapija preċedenti kontra CD20	117 (84)
Refrattorja għal CAR-T	39 (28)
^a Pazjent jitqies bħala refrattorju primarju jekk il-pazjent huwa refrattorju għat-terapija ta' kontra l-limfoma tal-ewwel linja. ^b Pazjent jitqies li huwa refrattorju jekk il-pazjent jew jesperjenza progressjoni tal-marda waqt it-terapija jew progressjoni tal-marda fi żmien < 6 xhur wara li tkun tlestiet it-terapija. Pazjent jitqies li rkada jekk il-pazjent kellu marda li reġgħet sehħet fi żmien ≥ 6 xhur wara li tkun tlestiet it-terapija. ^c Skont il-Klassifikazzjoni Ann Arbor tal-Istadji. ^d Analizi FISH post hoc tal-laboratorju ċentrali twettqet fuq sezzjonijiet dijanjostiċi disponibbli tat-tessut tat-tumur fil-linja bażi minn 88 pazjent b'DLBCL.	

Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kien ir-rata ta' rispons ġenerali (ORR, overall response rate) determinata mill-kriterji Lugano (2014) kif evalwata mill-Kumitat ta' Revizjoni Indipendenti (IRC, Independent Review Committee). Iż-żmien medjan ta' segwitu kien 10.7 xhur (medda: 0.3 sa 17.9-il xahar). It-tul medjan tal-esponiment kien 4.1 xhur (medda: 0 sa 18-il xahar).

Tabella 8 Riżultati tal-effikaċja fl-istudju GCT3013-01 f'pazjenti b'DLBCL^a

Punt ta' tmiem Valutazzjoni tal-IRC	Epcoritamab (N = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53.3, 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30.7, 47.5)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16.3, 30.9)
DOR ^b	
Medjan (95% CI), xhur	15.5 (9.7, NR)
DOCR ^b	
Medjan (95% CI), xhur	NR (12.0, NR)
TTR, medjan (medda), xhur	1.4 (1, 8.4)
CI = intervall ta' kunfidenza; CR = rispons komplut; DOR = tul tar-rispons; DOCR = it-tul tar-rispons komplut; IRC = kumitat ta' revizjoni indipendenti; ORR = rata ta' rispons globali; PR = rispons parzjali; TTR = hin għar-rispons	
^a Iddeterminat mill-kriterji Lugano (2014) kif evalwat minn kumitat ta' revizjoni indipendenti (IRC)	
^b Inkluzi pazjenti b'PD inizjali skont Lugano jew IR skont LYRIC li aktar tard kisbu PR/CR.	

Iż-żmien medjan għal CR kien 2.6 xhur (medda: 1.2 sa 10.2-il xahar).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'epcoritamab f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' tumuri malinni taċ-ċelluli B maturi, kif imniżżel fid-deċiżjoni tal-Pjan ta' Investigazzjoni Pedjatrika (PIP), fl-indikazzjoni mogħtija (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tinghata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika tal-popolazzjoni wara l-ġhota ta' epcoritamab taħt il-ġilda kienet deskritta minn mudell b'żewġ kompartimenti b'assorbiment wara ġhota taħt il-ġilda tal-ewwel ordni u eliminazzjoni tal-mediċina medjata mill-mira. Il-varjabbiltà farmakokinetika minn moderata għal għolja għal epcoritamab kienet osservata u kkaratterizzata minn varjabbiltà inter-individwali (IIV, inter-individual variability) li tvarja minn 25.7% sa 137.5% għall-koeffiċjent tal-varjazzjoni (CV, coefficient of variation) għall-parametri PK ta' epcoritamab.

Ibbażat fuq esponimenti stmati individwalment bl-użu ta' mudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni, wara d-doża SC rakkomandata ta' epcoritamab 48 mg, il-medja ġeometrika (% CV) C_{max} ta' epcoritamab hija 10.8 mcg/mL (41.7%) u l-AUC_{0-7d} hija 68.9 jum*mcg/mL (45.1%) fi tmiem l-iskeda tad-dożaġġ ta' kull ġimgħa. Is-C_{trough} f'Ġimgħa 12 hija 8.4 (53.3%) mcg/mL.

Il-medja ġeometrika (% CV) C_{max} ta' epcoritamab hija 7.52 mcg/mL (41.1%) u l-AUC_{0-14d} hija 82.6 jum*mcg/mL (49.3%) fi tmiem l-iskeda q2w (ta' kull ġimagħtejn). Is- C_{trough} għall-iskeda q2W hija 4.1 (73.9%) mcg/mL.

Il-medja ġeometrika (% CV) C_{max} ta' epcoritamab hija 4.76 mcg/mL (51.6%) u l-AUC_{0-28d} hija 74.3 jum*mcg/mL (69.5%) fi stat fiss matul l-iskeda q4w (ta' kull 4 ġimghat). Is- C_{trough} għall-iskeda q4W hija 1.2 (130%) mcg/mL.

Assorbiment

L-ogħla koncentrazzjonijiet seħhew madwar 3-4 ijiem (T_{max}) f'pazjenti b'LBCL li kienu qed jirċievu d-doża shiħa ta' 48 mg.

Distribuzzjoni

Il-medja ġeometrika (% CV) tal-volum ċentrali tad-distribuzzjoni hija 8.27 L (27.5%) u l-volum apparenti ta' distribuzzjoni fi stat fiss huwa 25.6 L (81.8%) abbażi ta' mmudellar tal-PK tal-popolazzjoni.

Bijotrasformazzjoni

Il-mogħdija metabolika ta' epcoritamab ma ġietx studjata b'mod dirett. Bħal prodotti terapewtiċi oħra tal-proteini, epcoritamab huwa mistenni li jiġi ddegradat f'peptidi żgħar u aċidi amminiċi permezz ta' mogħdijiet kataboliċi.

Eliminazzjoni

Epcoritamab huwa mistenni li jgħaddi minn tneħħija medjata minn mira saturabbli. It-tneħħija medja ġeometrika (% CV) (L/jum) hija 0.441 (27.8%). Il-half-life ta' epcoritamab hija dipendenti fuq il-koncentrazzjoni. Il-half-life medja ġeometrika derivata mill-mudell PK tal-popolazzjoni tad-doża shiħa ta' epcoritamab (48 mg) varjat minn 22 sa 25 jum skont il-frekwenza tad-dożaġġ.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma kien osservat l-ebda effett klinikament importanti fuq il-farmakokinetika ta' epcoritamab (l-AUC f'Ċiklu 1 kienet madwar is-36%) abbażi tal-età (20 sa 89 sena), is-sess, jew ir-razza/etniċità (Bojod, Asjatiċi, u oħrajn), indeboliment tal-kliewi ħafif għal moderat bi tneħħija tal-kreatinina (CLcr ≥ 30 mL/min sa CLcr < 90 mL/min), u indeboliment tal-fwied ħafif (bilirubina totali \leq ULN u AST $>$ ULN, jew bilirubina totali 1 sa 1.5 darbiet tal-ULN u kwalunkwe AST) wara li jitqiesu d-differenzi fil-piż tal-ġisem. Ma ġie studjat l-ebda pazjent b'mard tal-kliewi sever sa mard tal-kliewi tal-aħħar stadju (CLcr < 30 mL/min) jew b'indeboliment tal-fwied sever (bilirubina totali > 3 darbiet tal-ULN u kwalunkwe AST). Hemm data limitata ħafna dwar indeboliment tal-fwied moderat (bilirubina totali > 1.5 sa 3 darbiet l-ULN u kwalunkwe AST, N = 1). Għalhekk, il-farmakokinetika ta' epcoritamab f'dawn il-popolazzjonijiet mhix magħrufa.

Bħal proteini terapewtiċi oħra, il-piż tal-ġisem (39 sa 144 kg) għandu effett statistikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' epcoritamab. Abbażi ta' analiżi tal-esponiment-rispons u d-data klinika, meta jitqiesu l-esponimenti f'pazjenti jew b'piż tal-ġisem baxx (eż. 46 kg) jew piż tal-ġisem għoli (eż. 105 kg) u f'kategoriji differenti ta' piż tal-ġisem (< 65 kg, $65-< 85$, ≥ 85), l-effett fuq l-esponimenti mhuwiex klinikament rilevanti.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' epcoritamab f'pazjenti pedjatriċi ma ġietx stabbilita.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Farmakoloġija u/jew effetti tossiċi f'animali

Ma sarux studji b'epcoritamab dwar effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp f'animali. Effetti ġeneralment konsistenti mal-mekkaniżmu farmakoloġiku ta' kif jaħdem epcoritamab kienu osservati fix-xadini cynomolgus. Dawn is-sejbiet kienu jinkludu sinjali kliniċi avversi relatati mad-doża (inkluż rimettar, tnaqqis fl-attività, u mortalità f'doži għoljin) u rilaxx ta' ċitokini, bidliet ematoloġiċi riversibbli, tnaqqis riversibbli taċ-ċelluli B fid-demem periferali, u tnaqqis riversibbli fiċ-ċellularità tal-limfojdi fit-tessuti tal-limfojdi sekondarji.

Mutaġeniċità

Ma sarux studji dwar il-mutaġeniċità b'epcoritamab.

Karċinogeniċità

Ma sarux studji dwar il-karċinogeniċità b'epcoritamab.

Indeboliment tal-fertilità

Ma sarux studji b'epcoritamab dwar il-fertilità f'animali, madankollu, epcoritamab ma kkawżax bidliet tossikoloġiċi fl-organi riproduttivi ta' xadini cynomolgus maskili jew femminili f'doži sa 1 mg/kg/ġimgħa ġol-vini fi studju ta' tossiċità ġenerali li dam għaddej 5 ġimgħat. L-esponimenti tal-AUC (medja ta' żmien fuq 7 ijiem) fid-doża għolja f'xadini cynomolgus kienu simili għal dawk f'pazjenti (AUC0-7d) li rċevew id-doża rakkomandata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium acetate trihydrate
Acetic acid
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompattibiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali u/jew dilwenti oħrajn hliet dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

Sentejn.

Epcoritamab dilwit

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu giet murija għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C inkluż sa 12-il siegħa f'temperatura ambjentali (20-25 °C).

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinjiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C dment li d-dilwizzjoni tkun saret f'kondizzjonijiet asettivi kkontrollati u vvalidati.

Imminimizza l-esponiment għad-dawl ta' binhar. Ħalli s-soluzzjoni ta' epcoritamab tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel l-għoti. Armi kull fdal tas-soluzzjoni ta' epcoritamab li ma tkunx intużat matul il-ħin tal-ħżin permess.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2 °C sa 8 °C).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ tat-Tip I b'tapp tal-gomma tal-bromobutyl miksi b'fluworopolimeru fis-sit tal-kuntatt u sigill tal-aluminju b'tapp tal-plastik blu ċar li jinqala' b'saba' wieħed, li jkun fih 4 mg għal kull 0.8 mL koncentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Epcoritamab għandu jiġi ppreparat u jingħata minn fornitur tal-kura tas-saħħa bhala injezzjoni taħt il-ġilda.

Kull kunjett ta' epcoritamab huwa intenzjonat għall-użu ta' darba biss.

Kull kunjett fih ammont żejjed li jippermetti l-ġbid tal-ammont ittikkettat.

L-għoti ta' epcoritamab isehh fuq perjodu ta' ċikli ta' 28 jum, skont l-iskeda tad-dożaġġ f'seazzjoni 4.2.

Epcoritamab għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal frak u telf ta' kulur qabel ma jingħata. Is-soluzzjoni għall-injezzjoni għandha tkun soluzzjoni bla kulur għal kemxejn safra. Tużahx jekk is-soluzzjoni jkollha telf ta' kulur, jew tkun imċajpra, jew jekk ikun hemm partikoli barranin.

Preparazzjoni ta' epcoritamab

Epcoritamab għandu jiġi ppreparat bl-użu ta' teknika asettika. Il-filtrazzjoni tas-soluzzjoni mhijiex meħtieġa.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni ta' doži ta' 0.16 mg u 0.8 mg ta' epcoritamab

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni tad-doża għall-priming ta' 0.16 mg – 2 dilwizzjonijiet meħtieġa

Uża siringa, kunjett u labra ta' daqs xieraq għal kull pass tat-trasferiment.

- | |
|--|
| 1) Ipprepara kunjett ta' epcoritamab <ol style="list-style-type: none">Ohroġ kunjett wieħed ta' epcoritamab 4 mg/0.8 mL bit-tapp blu ċar minn ġol-frigġ.Ħalli l-kunjett jilhaq it-temperatura tal-kamra għal mhux aktar minn siegħa.Dawwar il-kunjett ta' epcoritamab bil-mod. M'GHANDEKX thallat permezz tal-vortex jew thawwad bil-qawwa l-kunjett. |
| 2) Wettaq l-ewwel dilwizzjoni <ol style="list-style-type: none">Aghmel tikketta fuq kunjett vojtt ta' daqs xieraq bil-kliem "dilwizzjoni A".Ittrasferixxi 0.8 mL ta' epcoritamab għal ġol-kunjett dilwizzjoni A.Ittrasferixxi 4.2 mL ta' sodium chloride u 9 mg/mL (0.9%) ta' soluzzjoni sterili għal ġol-kunjett dilwizzjoni A. Is-soluzzjoni dilwita inizjali fiha 0.8 mg/mL ta' epcoritamabDawwar bil-mod lill-kunjett dilwizzjoni A għal 30 – 45 sekonda. |
| 3) Wettaq it-tieni dilwizzjoni |

a)	Aghmel tikketta fuq kunjett vojta ta' daqs xieraq bil-kliem " dilwizzjoni B ".
b)	Ittrasferixxi 2.0 mL tas-soluzzjoni mill-kunjett dilwizzjoni A ghal gol-kunjett dilwizzjoni B . Il-kunjett dilwizzjoni A m'ghadux mehtieg u ghandu jintrema.
c)	Ittrasferixxi 8.0 mL ta' sodium chloride u 9 mg/mL (0.9%) ta' soluzzjoni sterili ghal gol-kunjett dilwizzjoni B biex taghmel koncentrazzjoni finali ta' 0.16 mg/mL.
d)	Dawwar bil-mod lill-kunjett dilwizzjoni B ghal 30 – 45 sekonda.
4)	Igbed id-doza a) Igbed 1.0 mL tal-epcoritamab dilwit mill-kunjett dilwizzjoni B ghal go siringa. Il-kunjett dilwizzjoni B m'ghadux mehtieg u ghandu jintrema.
5)	Aghmel tikketta fuq is-siringa Aghmel tikketta fuq is-siringa bl-isem tal-prodott, bil-qawwa tad-doza (0.16 mg), bid-data u l-hin tal-gurnata. Dwar kif tahzen epcoritamab dilwit u ppreparat, ara sezzjoni 6.3.
6)	Il-kunjett u kwalunkwe fdal ta' epcoritamab li ma jkunx intuza ghandu jintrema skont ir-rekwiziti lokali.

Istruzzjonijiet ghall-preparazzjoni tad-doza intermedja ta' 0.8 mg – dilwizzjoni wahda mehtiega

Uza siringa, kunjett u labra ta' daqs xieraq ghal kull pass tat-trasferiment.

1)	Ipprepara kunjett ta' epcoritamab a) Ohrog kunjett wiehed ta' epcoritamab 4 mg/0.8 mL bit-tapp blu car minn gol-frigg. b) Halli l-kunjett jilhaq it-temperatura tal-kamra ghal mhux aktar minn siegha. c) Dawwar il-kunjett ta' epcoritamab bil-mod. M'GHANDEKX thallat permezz tal-vortex jew thawwad bil-qawwa l-kunjett.
2)	Wettaq id-dilwizzjoni a) Aghmel tikketta fuq kunjett ta' daqs xieraq bil-kliem " dilwizzjoni A ". b) Ittrasferixxi 0.8 mL ta' epcoritamab ghal gol-kunjett dilwizzjoni A . c) Ittrasferixxi 4.2 mL ta' sodium chloride u 9 mg/mL (0.9%) ta' soluzzjoni sterili ghal gol-kunjett dilwizzjoni A biex taghmel koncentrazzjoni finali ta' 0.8 mg/mL. d) Dawwar bil-mod lill-kunjett dilwizzjoni A ghal 30 – 45 sekonda.
3)	Igbed id-doza a) Igbed 1.0 mL tal-epcoritamab dilwit mill-kunjett dilwizzjoni A ghal go siringa. Il-kunjett dilwizzjoni A m'ghadux mehtieg u ghandu jintrema.
4)	Aghmel tikketta fuq is-siringa Aghmel tikketta fuq is-siringa bl-isem tal-prodott, bil-qawwa tad-doza (0.8 mg), bid-data u l-hin tal-gurnata. Dwar kif tahzen epcoritamab dilwit u ppreparat, ara sezzjoni 6.3.
5)	Il-kunjett u kwalunkwe fdal ta' epcoritamab li ma jkunx intuza ghandu jintrema skont ir-rekwiziti lokali.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuza jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott ghandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1759/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Settembru 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tepkinly 48 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' 0.8 mL fih 48 mg epcoritamab f'koncentrazzjoni ta' 60 mg/mL.

Kull kunjett fih ammont żejjed li jippermetti l-ġbid tal-ammont ittikkettat.

Epcoritamab huwa antikorp umanizzat bispeċifiku għall-immunoglobulina G1 (IgG1) kontra l-antiġeni CD3 u CD20, prodott f'ċelluli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż (CHO, Chinese hamster ovary) permezz tat-teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Eċċipjent b'effett maġħruf

Kull kunjett ta' Tepkinly fih 21.9 mg sorbitol. Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni bla kulur għal kemxejn safra, pH 5.5 u osmolalità ta' madwar 211 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tepkinly bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċelluli B kbar diffużi (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) rikaduta jew refrattorja wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Tepkinly għandu jingħata biss taħt is-supervizjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalfikat fl-użu ta' terapija kontra l-kanċer. Mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab għall-użu fil-każ ta' CRS għandha tkun disponibbli qabel l-ġhoti ta' epcoritamab għal Ċiklu 1. Għandu jkun disponibbli aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat mill-użu tad-doża preċedenti ta' tocilizumab.

Pożoloġija

L-iskeda tal-premedikazzjoni u tad-doża rakkomandata

Tepkinly għandu jingħata skont l-iskeda tad-dożaġġ li ġejja f'ċikli ta' 28 jum li hija deskritta fit-Tabella 1.

Tabella 1 Skeda tad-dożagġ

Skeda tad-dożagġ	Ċiklu tat-trattament	Jiem	Doża ta' epcoritamab (mg) ^a
Kull ġimgħa	Ċiklu 1	1	0.16 mg (Żieda fid-doża 1)
		8	0.8 mg (Żieda fid-doża 2)
		15	48 mg (L-ewwel doża shiħa)
		22	48 mg
Kull ġimgħa	Ċikli 2 – 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Kull ġimagħtejn	Ċikli 4 – 9	1, 15	48 mg
Kull erba' ġimgħat	Ċikli 10 +	1	48 mg

^a0.16 mg hija doża tal-priming, 0.8 mg hija doża intermedja u 48 mg hija doża shiħa.

Tepkinly għandu jingħata sakemm isseħħ progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Detalji dwar il-premedikazzjoni rakkomandata għas-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini (CRS, cytokine release syndrome) jidhru fit-Tabella 2.

Tabella 2 Premedikazzjoni ta' Epcoritamab

Ċiklu	Pazjent li jehtieg premedikazzjoni	Premedikazzjoni	Għoti
Ċiklu 1	Il-pazjenti kollha	Prednisolone (100 mg orali jew ġol-vini) jew dexamethasone (15 mg orali jew ġol-vini) jew ekwivalenti	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minuta qabel kull għoti ta' kull ġimgħa ta' epcoritamab U għal tlett ijiem konsekuttivi wara kull għoti ta' kull ġimgħa ta' epcoritamab f'Ċiklu 1
		<ul style="list-style-type: none"> Diphenhydramine (50 mg orali jew ġol-vini) jew ekwivalenti Paracetamol (650 sa 1 000 mg orali) 	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minuta qabel kull għoti ta' kull ġimgħa ta' epcoritamab
Ċiklu 2 u lil hinn	Pazjenti li esperjenzaw CRS ta' Grad 2 jew 3 ^a b'doża preċedenti	Prednisolone (100 mg orali jew ġol-vini) jew dexamethasone (15 mg orali jew ġol-vini) jew ekwivalenti	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minuta qabel l-għoti li jmiss ta' epcoritamab wara avveniment ta' CRS ta' grad 2 jew 3^a U għal tlett ijiem konsekuttivi wara l-għoti li jmiss ta' epcoritamab sakemm epcoritamab jingħata mingħajr CRS sussegwenti ta' Grad 2 jew oġhla

^aIl-pazjenti se jitwaqqfu b'mod permanenti minn epcoritamab wara avveniment ta' CRS ta' Grad 4.

Il-profilassi kontra l-pnewmonja kkawżata minn *Pneumocystis jirovecii* (PCP, Pneumocystis jirovecii pneumonia) u l-infezzjonijiet tal-virus tal-herpes hija rakkomandata bis-shiħ b'mod speċjali meta fl-istess ħin ikunu qed jintużaw l-isterojdi.

Tepkinly għandu jingħata lil pazjenti idratati b'mod adegwat. Huma rakkomandat li pazjenti f'riskju akbar tas-sindrome kliniku ta' liži tat-tumur (CTLS, clinical tumour lysis syndrome) għandhom jirċievu idratazzjoni u trattament profilattiku b'aġent li jbaxxi l-aċidu uriku.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sinjali u s-sintomi ta' CRS u/jew is-sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) wara l-għoti ta' epcoritamab. Il-pazjenti għandhom jibqgħu l-isptar għal 24 siegħa wara l-għoti tad-doża ta' 48 mg ta' Jum 15 ta' Ċiklu 1 għal monitoraġġ tas-sinjali u s-sintomi ta' CRS u/jew ICANS. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar is-sinjali u s-sintomi assoċjati ma' CRS u ICANS u dwar li għandhom ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk fi kwalunkwe hin isehħu xi sinjali jew sintomi (ara sezzjoni 4.4).

Modifiki fid-dożaġġ u mmaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi

Sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini (CRS)

Il-pazjenti ttrattati b'epcoritamab jistgħu jizviluppaw CRS.

Evalwa u ttratta kawżi oħra ta' deni, ipoksja, u pressjoni baxxa. Jekk ikun hemm suspett ta' CRS, immaniġġja skont ir-rakkomandazzjonijiet fit-Tabella 3. Pazjenti li jesperjenzaw CRS għandhom jiġu mmonitorjati aktar ta' spiss waqt l-għoti skedat li jmiss ta' epcoritamab.

Tabella 3 Gwida dwar il-klassifikazzjoni u l-immaniġġjar tas-CRS

Grad^a	Terapija rakkomandata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
Grad 1 <ul style="list-style-type: none"> Deni (temperatura ≥ 38 °C) 	Ipprovdi kura ta' appoġġ bħal antipiretiċi u idratazzjoni ġol-vini Dexamethasone ^b jista' jinbeda F'każijiet ta' età avvanzata, piż għoli tat-tumur, ċelluli tat-tumur li jiċċirkolaw, deni refrattorju għall-antipiretiċi <ul style="list-style-type: none"> Għandha tiġi kkunsidrata terapija kontra ċ-ċitokini b'tocilizumab^d Għal CRS b'ICANS fl-istess hin irreferi għal Tabella 4	Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment tas-CRS jiġi solvut
Grad 2 <ul style="list-style-type: none"> Deni (temperatura ≥ 38 °C) u <ul style="list-style-type: none"> Pressjoni baxxa li ma tkunx teħtieġ vasopressors u/jew <ul style="list-style-type: none"> Ipoksja li tkun teħtieġ ossiġnu bi fluss baxx^e 	Ipprovdi kura ta' appoġġ bħal antipiretiċi u idratazzjoni ġol-vini Dexamethasone ^b għandu jiġi kkunsidrat Hija rakkomandata terapija kontra ċ-ċitokini b'tocilizumab ^d Jekk is-CRS hija refrattorja għal dexamethasone u tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> Immunosuppressanti^g alternattivi u methylprednisolone 1 000 mg/jum minn ġol- 	Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment tas-CRS jiġi solvut

Grad ^a	Terapija rakkomandata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
permezz ta' kannula nażali jew blow-by	vini għandhom jingħataw sa ma jkun hemm titjib kliniku Għal CRS b'ICANS fl-istess hin irreferi għal Tabella 4	
<p>Grad 3</p> <ul style="list-style-type: none"> Deni (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) <p>u</p> <ul style="list-style-type: none"> Pressjoni baxxa li tkun teħtieġ vasopressor b'vasopressin jew mingħajru <p>u/jew</p> <ul style="list-style-type: none"> Ipoksja li tkun teħtieġ ossiġnu ta' fluss għoli^f permezz ta' kannula nażali, maskra tal-wiċċ, maskra non-rebreather, jew maskra venturi 	<p>Ipprovdi kura ta' appoġġ bħal antipiretiċi u idratazzjoni ġol-vini</p> <p>Dexamethasone^c għandu jingħata: Hija rakkomandata terapija kontra ċ-ċitokini, tocilizumab^d</p> <p>Jekk is-CRS hija refrattorja għal dexamethasone u tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> Immunosuppressanti^g alternattivi u methylprednisolone 1 000 mg/jum minn ġol-vini għandhom jingħataw sa ma jkun hemm titjib kliniku <p>Għal CRS b'ICANS fl-istess hin irreferi għal Tabella 4</p>	<p>Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment tas-CRS jiġi solvut</p> <p>F'każ ta' CRS ta' Grad 3 li jdum aktar minn 72 siegħa, epcoritamab għandu jitwaqqaf</p> <p>Jekk isehħu 2 avvenimenti separati ta' CRS ta' Grad 3, anki jekk l-avveniment jgħaddi għall-Grad 2 fi żmien 72 siegħa, epcoritamab għandu jitwaqqaf</p>
<p>Grad 4</p> <ul style="list-style-type: none"> Deni (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) <p>u</p> <p>Pressjoni baxxa li tkun teħtieġ ≥ 2 vasopressors (minbarra vasopressin)</p> <p>u/jew</p> <ul style="list-style-type: none"> Ipoksja li tkun teħtieġ ventilazzjoni bi pressjoni pożittiva (eż., CPAP, BiPAP, intubazzjoni u ventilazzjoni mekkanika) 	<p>Ipprovdi kura ta' appoġġ bħal antipiretiċi u idratazzjoni ġol-vini</p> <p>Dexamethasone^c għandu jingħata: Hija rakkomandata terapija kontra ċ-ċitokini, tocilizumab^d</p> <p>Jekk is-CRS hija refrattorja għal dexamethasone u tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> Immunosuppressanti^g alternattivi u methylprednisolone 1 000 mg/jum minn ġol-vini għandhom jingħataw sa ma jkun hemm titjib kliniku <p>Għal CRS b'ICANS fl-istess hin irreferi għal Tabella 4</p>	<p>Waqqaf epcoritamab b'mod permanenti</p>
<p>^aCRS ikklassifikat bi qbil mal-kriterji b'konsens tal-ASTCT</p> <p>^bDexamethasone għandu jingħata f'doża ta' 10-20 mg kuljum (jew ekwivalenti)</p> <p>^cDexamethasone għandu jingħata f'doża ta' 10-20 mg ġol-vini kull 6 sigħat</p> <p>^dTocilizumab 8 mg/kg ġol-vini fuq perjodu ta' siegħa (kull doża m'għandhiex taqbeż 800 mg). Irrepeti tocilizumab wara mill-inqas 8 sigħat kif meħtieġ. Massimu ta' 2 dozi f'perjodu ta' 24 siegħa</p>		

Grad ^a	Terapija rrakkomandata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
^e Ossigñu bi fluss baxx huwa definit bhala ossigñu mogħti b'rata ta' < 6 L/minuta ^f Ossigñu bi fluss għoli huwa definit bhala ossigñu mogħti b'rata ta' ≥ 6 L/minuta ^g Riegler L et al. (2019)		

Sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni (ICANS)

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sinjali u s-sintomi ta' ICANS. Kawzi oħra ta' sintomi newroloġiċi għandhom jiġu esklużi. Jekk ikun hemm suspett ta' ICANS, immaniġġja skont ir-rakkomandazzjonijiet fit-Tabella 4.

Tabella 4 Gwida dwar il-klassifikazzjoni u l-immaniġġjar ta' ICANS

Grad ^a	Terapija rrakkomandata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
Grad 1^b Punteġġ ICE ^c 7-9 ^b jew, livell imnaqqas ta' koxjenza ^b : wieħed iqu ^m b'mod spontanju	Trattament b' dexamethasone ^d Ikkunsidra prodotti mediċinali mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) sakemm l-ICANS jiġi solvut L-ebda CRS fl-istess hin: <ul style="list-style-type: none"> It-terapija kontra ċ-ċitokini mhix irrakkomandata Għal ICANS b'CRS fl-istess hin: <ul style="list-style-type: none"> Trattament b' dexamethasone^d Aghżel immunosuppressanti alternattivi^e flok tocilizumab, jekk possibbli 	Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment jiġi solvut
Grad 2^b Punteġġ ICE ^c 3-6 jew, livell imnaqqas ta' koxjenza ^b : wieħed iqu ^m meta jiġi msejjaħ	Trattament b' dexamethasone ^f Ikkunsidra prodotti mediċinali mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) sakemm l-ICANS jiġi solvut L-ebda CRS fl-istess hin: <ul style="list-style-type: none"> It-terapija kontra ċ-ċitokini mhix irrakkomandata Għal ICANS b'CRS fl-istess hin: <ul style="list-style-type: none"> Trattament b' dexamethasone^d Aghżel immunosuppressanti alternattivi^e: flok tocilizumab, jekk possibbli 	Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment jiġi solvut
Grad 3^b Punteġġ ICE ^c 0-2 jew, livell imnaqqas ta' koxjenza ^b : wieħed iqu ^m biss għal stimolu tas-sens tal-mess, jew aċċessjonijiet ^b , jew:	Trattament b' dexamethasone ^g <ul style="list-style-type: none"> Jekk ma jkun hemm l-ebda rispons, ibda methylprednisolone 1 000 mg/jum Ikkunsidra prodotti mediċinali mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) sakemm l-ICANS jiġi solvut L-ebda CRS fl-istess hin:	Waqqaf epcoritamab b'mod permanenti

Grad ^a	Terapija rrakkomandata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
<ul style="list-style-type: none"> • kwalunkwe aċċessjoni klinika, fokali jew generalizzata li tissolva malajr, jew • aċċessjonijiet mhux konvulsivi fuq l-elettroencefalogramma (EEG) li jiġu solvuti b' intervent, jew zieda fil-pressjoni intrakranjali : edema fokali/lokali^b fuq in-newroimmaġini^c 	<ul style="list-style-type: none"> • It-terapija kontra ċ-ċitokini mhix irrakkomandata <p>Għal ICANS b'CRS fl-istess hin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trattament b' dexamethasone <ul style="list-style-type: none"> ○ Jekk ma jkun hemm l-ebda rispons, ibda methylprednisolone 1 000 mg/jum • Aghżel immunosuppressanti alternattivi^c: flok tocilizumab, jekk possibbli 	
<p>Grad 4^b Puntegġ ICE^{c, b} 0</p> <p>jew, livell imnaqqas ta' koxjenza^b jew:</p> <ul style="list-style-type: none"> • il-pazjent ma jistax jiġi f' sensih jew jeħtieġ stimuli vigorużi jew ripetittivi tas-sens tal-mess biex jiġi f' sensih, jew • sturdament jew koma, jew aċċessjonijiet^b, jew: • aċċessjoni fit-tul ta' theddida għall-hajja (> 5 minuti), jew • aċċessjonijiet kliniċi jew elettrici ripetittivi minghajr ritorn għal-linja bażi bejniethom, jew <p>sejbiet motorji^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dgħufija motorja fokali profonda bħal emipareżi jew parapareżi, jew zieda fil-pressjoni intrakranjali / edema ċerebrali^b, b' sinjali/sintomi bħal: • edema ċerebrali diffuża fuq in- 	<p>Trattament b' dexamethasone^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jekk ma jkun hemm l-ebda rispons, ibda methylprednisolone 1 000 mg/jum <p>Ikkunsidra prodotti mediċinali mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) sakemm l-ICANS jiġi solvut</p> <p>L-ebda CRS fl-istess hin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • It-terapija kontra ċ-ċitokini mhix irrakkomandata <p>Għal ICANS b'CRS fl-istess hin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trattament b' dexamethasone <ul style="list-style-type: none"> ○ Jekk ma jkun hemm l-ebda rispons, ibda methylprednisolone 1 000 mg/jum • Aghżel immunosuppressanti alternattivi^c: flok tocilizumab, jekk possibbli 	<p>Waqqaf epcoritamab b' mod permanenti</p>

Grad ^a	Terapija rakkomandata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
newroimmaġini, jew <ul style="list-style-type: none"> • qagħda decerebrata jew dekortikata, jew • paralizi tan-nerv kranjali VI, jew • papilloedema, jew • trijade ta' Cushing 		
^a ICANS ikklassifikat bi qbil mal-Klassifikazzjoni tal-ICANS b'Kunsens tal-ASTCT ^b Il-grad tal-ICANS huwa determinat mill-aktar avveniment sever (punteġġ ICE, livell ta' koxxenja, aċċessjonijiet, sejbiet motorji, żieda fl-ICP/edema ċerebrali) mhux attribwibbli għal xi kawża oħra ^c Jekk il-pazjent jista' jiġi f'sensih u kapaċi jwettaq Valutazzjoni tal-Enċefalopatija Assoċjata maċ-Ċelluli Effetturi Immuni (ICE), ivvaluta: L-orjentazzjoni (orjentat lejn is-sena, ix-xahar, il-belt, l-isptar = 4 punti); L-ismijiet (semmi 3 oġġetti, eż., ipponta lejn arloġġ, pinna, buttuna = 3 punti); Isegwi l-Ordni (eż., "urini 2 swaba") jew "aġħlaq għajnejk u oħroġ ilsienek" = 1 punt); Kitba (kapaċità li jikteb sentenza standard = 1 punt); u Attenzjoni (jgħodd lura minn 100 skont l-għaxriet = 1 punt). Jekk il-pazjent ma jistax jiġi f'sensih u ma jistax iwettaq il-Valutazzjoni ICE (ICANS Grad 4) = 0 punti. ^d Dexamethasone għandu jingħata f'doża ta' 10 mg ġol-vini kull 12-il siegħa ^e Riegler L et al. (2019) ^f Dexamethasone 10-20 mg ġol-vini kull 12-il siegħa ^g Dexamethasone 10-20 mg ġol-vini kull 6 sigħat		

Tabella 5 Modifiki fid-doża rakkomandati għal reazzjonijiet avversi oħra

Reazzjoni Avversa ¹	Severità ¹	Azzjoni
Infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.4)	Gradi 1-4	<ul style="list-style-type: none"> • Żomm epcoritamab f'pazjenti b'infezzjoni attiva, sakemm l-infezzjoni tgħaddi • Għall-Grad 4, ikkunsidra t-twaqqif ta' Tepkinly b'mod permanenti
Newtopenija jew newtopenija bid-deni (ara sezzjoni 4.8)	Għadd assolut ta' newtrofili ta' inqas minn $0.5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf epcoritamab sakemm l-għadd assolut ta' newtrofili jkun $0.5 \times 10^9/L$ jew oghla
Tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.8)	Għadd tal-plejtlits inqas minn $50 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf epcoritamab sakemm l-għadd tal-plejtlits ikun $50 \times 10^9/L$ jew oghla
Reazzjonijiet avversi oħra (ara sezzjoni 4.8)	Grad 3 jew oghla	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf epcoritamab sakemm it-tossicità tonqos għal Grad 1 jew għal-linja bażi
¹ Abbażi tal-Kriterji tat-Terminologija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi (NCI CTCAE, <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) Verżjoni 5.0.		

Doża maqbuża jew imdewma

Huwa meħtieġ ċiklu ta' priming mill-ġdid (identiku għaċ-Ċiklu 1 bi profilassi standard għal CRS):

- Jekk ikun hemm aktar minn 8 ijiem bejn id-doża tal-priming (0.16 mg) u d-doża intermedja (0.8 mg), jew
- Jekk ikun hemm aktar minn 14-il jum bejn id-doża intermedja (0.8 mg) u l-ewwel doża sħiħa (48 mg), jew
- Jekk ikun hemm aktar minn 6 ġimgħat bejn id-doża sħiħa (48 mg)

Wara ċ-ċiklu tal-priming mill-ġdid, il-pazjent għandu jerga' jibda t-trattament b'Jum 1 ta' ċ-ċiklu tat-trattament ippjanat li jmiss (wara ċ-ċiklu fejn kien hemm dewmien fid-doża).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif għal moderat, l-aġġustamenti fid-doża mhumiex ikkunsidrati meħtieġa. Epcoritamab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever sal-mard tal-kliewi tal-aħħar stadju. Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever sa mard tal-kliewi tal-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif, l-aġġustamenti fid-doża mhumiex ikkunsidrati meħtieġa. Epcoritamab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (definit bħala bilirubina totali > 3 darbiet mill-ULN u kwalunkwe AST) u d-data hija limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (definit bħala bilirubina totali > 1.5 sa 3 darbiet mill-ULN u kwalunkwe AST). Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat sa sever (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti fl-età ta' ≥ 65 sena (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Tepkinly fit-tfal ta' taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Tepkinly huwa għall-użu taħt il-ġilda. Huwa għandu jingħata b'injezzjoni taħt il-ġilda biss, preferibbilment fil-parti ta' isfel tal-addome jew il-koxxa. Huwa rakkomandat li s-sit tal-injezzjoni jinbidel min-naħa tax-xellug għan-naħa tal-lemin jew viceversa b'mod speċjali matul l-iskeda tal-ġhota ta' kull ġimgħa (jigifieri, Ċikli 1-3).

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini (CRS)

CRS, li jista' jkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali, sehħ f'pazjenti li kienu qed jirċievu epcoritamab. L-aktar sinjali u sintomi komuni tas-CRS jinkludu deni, pressjoni baxxa u ipoksja. Sinjali u sintomi oħra ta' CRS f'aktar minn żewġ pazjenti jinkludu tkexkix ta' bard, takikardija, uġiġħ ta' ras u qtugħ ta' nifs.

Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti tas-CRS seħħew fiċ-Ċiklu 1 u kienu assoċjati mal-ewwel doża shiġa ta' epcoritamab. Agħti kortikosteroidi bħala profilassi biex jittaffa r-riskju ta' CRS (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sinjali u s-sintomi ta' CRS wara l-ghoti ta' epcoritamab. Il-pazjenti għandhom jibqgħu l-isptar għal 24 siegħa wara l-ghoti tad-doża ta' 48 mg ta' Jum 15 ta' Ċiklu 1 għal monitoraġġ tas-sinjali u s-sintomi ta' CRS. Mal-ewwel sinjali jew sintomi ta' CRS, għandu jinbeda trattament ta' appoġġ b'tocilizumab u/jew kortikosteroidi kif xieraq (ara sezzjoni 4.2, Tabella 3). Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar is-sinjali u s-sintomi assoċjati ma' CRS u l-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jikkuntattjaw lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tagħhom u jfittxu attenzjoni medika immedjata jekk fi kwalunkwe hin isehħu xi sinjali jew sintomi. L-immaniġġjar tas-CRS jista' jkun jehtieg jew dewmien temporanju jew it-twaqqif ta' epcoritamab abbażi tas-severità tas-CRS (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni (ICANS)

ICANS, inkluż avveniment fatali, seħħ f'pazjenti li kienu qed jirċievu epcoritamab. ICANS jista' jippreżenta bħala afasja, bidla fil-livell ta' koxjenza, indeboliment tal-ħiliet konjittivi, dgħufija motorja, aċċessjonijiet, u edema ċerebrali.

Il-biċċa l-kbira tal-kazijiet ta' ICANS seħħew f'Ċiklu 1 tat-trattament b'epcoritamab, madankollu xi wħud seħħew wara xi dewmien.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sinjali u s-sintomi ta' ICANS wara l-ghoti ta' epcoritamab. Il-pazjenti għandhom jibqgħu l-isptar għal 24 siegħa wara l-ghoti tad-doża ta' 48 mg ta' Jum 15 ta' Ċiklu 1 għal monitoraġġ tas-sinjali u s-sintomi ta' ICANS. Mal-ewwel sinjali jew sintomi ta' ICANS għandu jinbeda trattament b'kortikosteroidi u prodotti mediċinali ta' kontra l-aċċessjonijiet mhux sedattivi kif xieraq (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar is-sinjali u s-sintomi ta' ICANS u li l-bidu tal-avvenimenti jista' jseħħ wara xi dewmien. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jikkuntattjaw lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tagħhom u jfittxu attenzjoni medika immedjata jekk fi kwalunkwe hin isehħu xi sinjali jew sintomi. Epcoritamab għandu jiddewwem jew jitwaqqaf kif rakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

Infezzjonijiet serji

It-trattament b'epcoritamab jista' jwassal għal riskju akbar ta' infezzjonijiet. Fl-istudji kliniċi, ġew osservati infezzjonijiet serji jew fatali fil-pazjenti ttrattati b'epcoritamab (ara sezzjoni 4.8).

Għandu jiġi evitat l-ghoti ta' epcoritamab f'pazjenti b'infezzjonijiet sistemici attivi b'sinifikat kliniku. Kif xieraq, għandhom jingħataw antimikrobiċi bħala profilassi qabel u waqt it-trattament b'epcoritamab (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sinjali u s-sintomi ta' infezzjoni, qabel u wara l-ghoti ta' epcoritamab, u jiġu ttrattati b'mod xieraq. F'każ ta' newtopenija bid-deni, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal infezzjoni u mmaniġġjati bl-antibijotiċi, fluwidi u kura oħra ta' appoġġ, skont il-linji gwida lokali.

Sindrome ta' liži tat-tumur (TLS)

TLS ġie rrapportat f'pazjenti li kienu qed jirċievu epcoritamab (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti f'riskju akbar ta' TLS għandhom jirċievu idratazzjoni u trattament profilattiku b'agent li jbaxxi l-aċidu uriku. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sinjali u s-sintomi ta' TLS, speċjalment pazjenti b'piż għoli tat-tumur jew tumuri proliferattivi b'mod rapidu, u pazjenti b'funzjoni tal-kliewi mnaqqsa. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal kimiċi tad-demem u l-anormalitajiet għandhom jiġu mmaniġġjati minnufih.

Aggravament tat-tumur

Aggravament tat-tumur ġie rrapportat f'pazjenti li kienu qed jiġu ttrattati b'epcoritamab (ara sezzjoni 4.8). Il-manifestazzjonijiet tiegħu jistgħu jinkludu wġiġh lokalizzat u nefha. Konsistenti mal-mekkanizmu ta' azzjoni ta' epcoritamab, aggravament tat-tumur x'aktarx li jsehh minhabba l-influss ta' ċelluli T fis-siti tat-tumur wara l-ġhoti ta' epcoritamab.

Ma hemm l-ebda fattur ta' riskju speċifiku għall-aggravament tat-tumur li ġie identifikat; madankollu, hemm riskju akbar ta' kompromess u morbidità minhabba effett tal-massa sekondarju għal aggravament tat-tumur f'pazjenti b'tumuri kbar li jinsabu viċin passaġġi tan-nifs u/jew organu vitali. Il-pazjenti ttrattati b'epcoritamab għandhom jiġu mmonitorjati u evalwati għal aggravament tat-tumur f'siti anatomiċi kritiċi.

Marda negattiva għas-CD20

Hemm *data* limitata disponibbli dwar pazjenti b'DLBCL negattiva għas-CD20 ittrattati b'Tepkinly, u huwa possibbli li pazjenti b'DLBCL negattiva għas-CD20 jistgħu jiksbu inqas benefiċċju meta mqabbla ma' pazjenti b'DLBCL pożittiva għas-CD20. Għandhom jiġu kkunsidrati r-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mat-treatment ta' pazjenti b'DLBCL negattiva għas-CD20 b'Tepkinly.

Kard tal-pazjent

It-tabib għandu jinforma lill-pazjent dwar ir-riskju ta' CRS u ICANS u dwar kwalunkwe sinjal u sintomu ta' CRS u ICANS. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ifittxu għajjnuna medika immedjata jekk jesperjenzaw sinjali u sintomi ta' CRS u/jew ICANS. Il-pazjenti għandhom jingħataw kard tal-pazjent u jingħataw istruzzjonijiet biex iżommu l-kard fuqhom f'kull mument. Din il-kard tiddekrivi s-sintomi ta' CRS u ICANS li, jekk jiġu esperjenzati, għandhom iwasslu lill-pazjent biex ifittex għajjnuna medika immedjata.

Tilqim

Vaċċini ħajjin u/jew ħajjin u attenwati m'għandhomx jingħataw waqt terapija b'epcoritamab. Ma sarux studji f'pazjenti li rrewev vaċċini ħajjin.

Eċċipjenti b'effett maġhruf

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

Dan il-prodott mediċinali fih 21.9 mg sorbitol f'kull kunjett, li hu ekwivalenti għal 27.33 mg/mL.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Elevazzjoni temporanja ta' ċerti ċitokini proinfjammatorji minn epcoritamab tista' trażżan l-attivitajiet tal-enzimi CYP450. Għandu jiġi kkunsidrat li jsir monitoraġġ terapewtiku malli t-terapija b'epcoritamab tinbeda f'pazjenti li qed jiġu ttrattati b'sottostrati ta' CYP450 b'indiċi terapewtiku dejjaq.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċettivi fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-treatment b'epcoritamab u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża. Fin-nisa bil-potenzjal li joħorġu tqal, ivverifika jekk humiex tqal qabel ma jinbeda t-treatment b'epcoritamab.

Tqala

Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, epcoritamab jista' jikkawża hsara lill-fetu, inkluż limfoċitopenija taċ-ċelluli B u bidliet fir-risponsi immuni normali, meta jingħata lil nisa tqal. M'hemm data jew hemm data limitata dwar l-użu ta' epcoritamab f'nisa tqal. Ma twettqux studji f'animali dwar l-effett fuq is-sistema riproduttiva b'epcoritamab. L-antikorpi IgG1, bħal epcoritamab, jistgħu jaqsmu l-plaċenta li jirriżulta fl-esponiment tal-fetu. Avża lin-nisa tqal dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

L-użu ta' epcoritamab mhux irrakkomandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk epcoritamab jgħix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem jew l-effett tiegħu fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Peress li l-IgGs huma magħrufa li huma preżenti fil-ħalib, l-esponiment tat-trabi tat-twelid għal epcoritamab jista' jseħh permezz tat-trasferiment fit-treddiġh. It-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'epcoritamab u għal mill-anqas 4 xhur wara l-aħħar doża.

Fertilità

Ma twettaq l-ebda studju dwar l-effett ta' epcoritamab fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3). L-effett ta' epcoritamab fuq il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa mhux magħruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Epcoritamab għandu effett zgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Minħabba l-potenzjal għal ICANS, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti (jew jevitaw jekk ikollhom xi sintomi) waqt is-sewqan, iċ-ċiklizmu jew l-użu ta' magni tqal jew potenzjalment perikolużi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' epcoritamab giet evalwata fi studju ta' fergħa waħda fejn il-pazjenti ma ntgħazlux b'mod każwali, f'167 pazjent b'LBCL (large B-cell lymphoma) rikaduta jew refrattorja wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika u li inkluda l-pazjenti kollha li rreġistraw għad-doża ta' 48 mg u rċevew mill-inqas doża waħda ta' epcoritamab.

It-tul medjan tal-esponiment għal epcoritamab kien ta' 3.7 xhur (medda: 0 sa 25 xahar).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 20\%$) kienu CRS, gheja, newtrogenija, reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, uġiġh muskolu-skeletriku, uġiġh addominali, deni, dardir u dijarea.

Reazzjonijiet avversi serji seħew f'52% tal-pazjenti. L-aktar reazzjoni avversa serja frekwenti ($\geq 10\%$) kienet is-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini (31%). Seba' pazjenti (4.2%) esperjenzaw reazzjoni avversa fatali (3 pazjenti (1.8%) kellhom pnemonja, 3 pazjenti (1.8%) kellhom infezzjoni virali, u pazjent wieħed (0.6%) kellu ICANS).

Reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif seħew f'6.6% tal-pazjenti. It-twaqqif ta' epcoritamab minħabba pnemonja seħh f'6 (3.6%) pazjenti, infezzjoni virali fi 3 (1.8%) pazjenti, fejn pazjent wieħed (0.6%) kellu CRS, ICANS, jew gheja.

Dewmien tad-doża minħabba reazzjonijiet avversi seħh fi 32% tal-pazjenti. Reazzjonijiet avversi li wasslu għal dewmien fid-doża ($\geq 3\%$) kienu infezzjonijiet virali (9.6%), CRS (7.2%), newtrogenija (4.8%), deni (3.0%), u tromboċitopenija (3.0%).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi għal epcoritamab minn studji kliniċi (Tabella 6) huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA u huma bbażati fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); u rari ħafna ($< 1/10\ 000$).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f'ordni fejn dawk l-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 6 Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti b'LBCL rikaduta jew refrattorja ttrattati b'epcoritamab fl-istudju GCT3013-01

Sistema tal-klassifika tal-organi / terminu preferut jew reazzjoni avversa	Il-grad i kollha	Grad 3-4
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Infezzjoni virali ^a	Komuni ħafna	Komuni
Pnewmonja ^b	Komuni ħafna	Komuni
Infezzjoni tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju ^c	Komuni	Komuni
Infezzjonijiet ikkawżati minn fungus ^d	Komuni	
Sepsi ^e	Komuni	Komuni
Ċellulite	Komuni	Komuni
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		
Aggravament tat-tumur	Komuni	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
Newtopenija ^f	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Anemija ^g	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Tromboċitopenija ^h	Komuni ħafna	Komuni
Limfopenija ⁱ	Komuni	Komuni
Newtopenija bid-deni	Komuni	Komuni
Disturbi fis-sistema immunitarja		
Sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini ^j	Komuni ħafna	Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Tnaqqis fl-aptit	Komuni ħafna	Mhux komuni
Ipofosfatimija	Komuni	Komuni
Ipokalemija	Komuni	Mhux komuni
Ipomanjeżemija	Komuni	
Sindrome tal-liżi tat-tumur ^k	Komuni	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża		
Uġiġħ ta' ras	Komuni ħafna	Mhux komuni
Sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni ^l	Komuni	
Disturbi fil-qalb		
Arritmiji tal-qalb ^l	Komuni ħafna	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
Effużjoni plewrali	Komuni	Komuni
Disturbi gastro-intestinali		
Uġiġħ addominali ^m	Komuni ħafna	Komuni
Dardir	Komuni ħafna	Komuni
Dijarea	Komuni ħafna	
Rimettar	Komuni ħafna	Mhux komuni

Sistema tal-klassifika tal-organi / terminu preferut jew reazzjoni avversa	Il-grad i kollha	Grad 3-4
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
Raxx ⁿ	Komuni	
Ħakk	Komuni	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		
Uġiġh muskolu-skelettriku ^o	Komuni ħafna	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		
Għeja ^p	Komuni ħafna	Komuni
Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ^q	Komuni ħafna	
Deni ^r	Komuni ħafna	Mhux komuni
Edema ^s	Komuni ħafna	Komuni
Investigazzjonijiet		
Żieda fl-alanine aminotransferase	Komuni	Mhux komuni
Żieda fl-aspartate aminotransferase	Komuni	Komuni
Żieda fil-kreatinina fid-demem	Komuni	
Tnaqqis fis-sodium fid-demem ^t	Komuni	Mhux komuni
Żieda fl-alkaline phosphatase	Komuni	

Ir-reazzjonijiet avversi ġew ikklassifikati bl-użu tal-verżjoni 5.0 tal-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) tan-NCI (National Cancer Institute)

^aInfezzjoni virali tinkludi COVID-19 mingħajr sintomi, COVID-19, infezzjoni taċ-ċitomegalovirus, riattivazzjoni tal-infezzjoni taċ-ċitomegalovirus, gastroenterite virali, herpes simplex, herpes zoster, u herpes orali

^bPnewmonja tinkludi l-pnewmonja mill-COVID-19 u pnewmonja

^cInfezzjoni tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju tinkludi laringite, faringite, infezzjoni tal-virus respiratorju sinċizjali, rinite, infezzjoni tar-rhinovirus, u infezzjoni tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju

^dInfezzjoni kkawżata minn fungus tinkludi infezzjoni kkawżata minn Candida, kandidjażi fl-esofagu, u kandidjażi orali

^eSepsis tinkludi batterimja, sepsis, u xokk settiku

^fNewtopenija tinkludi newtopenija u tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili

^gAnemija tinkludi anemija u tnaqqis tal-ferritin fis-serum

^hTromboċitopenija tinkludi tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits u tromboċitopenija

ⁱLimfopenija tinkludi għadd imnaqqas ta' limfoċiti u limfopenija

^jIr-reazzjonijiet avversi ta' CRS u ICANS ġew ikklassifikati abbażi tal-kriterji tas-Socjetà Amerikana għat-Trapjanti u t-Terapija Ċellulari (ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy)

^kIs-Sindrome tal-Liżi tat-Tumur ġie kklassifikat abbażi ta' Cairo-Bishop

^lArriitmiji tal-qalb jinkludu bradikardija, bradikardija tas-sinus, takikardija tas-sinus, takikardija supraventrikulari u takikardija

^mUġiġh addominali jinkludu skumdità addominali, uġiġh addominali, uġiġh fil-parti t'isfel tal-addome, uġiġh fil-parti ta' fuq tal-addome, u sensitività addominali

ⁿRaxx jinkludi raxx, raxx eritematuż, raxx makulo-papulari, u raxx pustulari

^oUġiġh muskolu-skelettriku jinkludi wġiġh fid-dahar, uġiġh fl-għadam, uġiġh fil-ġenb, uġiġh muskolu-skelettriku fis-sider, uġiġh muskolu-skelettriku, mijalġija, uġiġh fl-għonq, uġiġh fis-sider mhux kardijaku, uġiġh, uġiġh fl-estremità, u uġiġh fis-sinla tad-dahar

^pGħeja tinkludi astenja, għeja, u letarġija

^qReazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni jinkludu tbengil fis-sit tal-injezzjoni, eritema fis-sit tal-injezzjoni, ipertrofija fis-sit tal-injezzjoni, infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, massa fis-sit tal-injezzjoni, uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, ħakk fis-sit tal-injezzjoni, raxx fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, nefha fis-sit tal-injezzjoni, u urtikarja fis-sit tal-injezzjoni.

^rDeni jinkludi zieda fit-temperatura tal-ġisem u deni

^sEdema tinkludi edema fil-wieċ, edema ġeneralizzata, edema, edema periferali, u nefha periferali

^tTnaqqis fis-sodium fid-demem jinkludi tnaqqis fis-sodium fid-demem u iponatremija

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini

CRS ta' kwalunkwe grad seħħ f'51% (85/167) tal-pazjenti ttrattati b'epcoritamab. L-inċidenza ta' Grad 1 kienet 31%, ta' Grad 2 kienet 17%, u Grad 3 seħħ fi 3.0% tal-pazjenti. CRS rikorrenti seħħ fi 17% tal-pazjenti. CRS ta' kwalunkwe grad seħħ f'6.6% tal-pazjenti wara d-doża tal-priming (Ċiklu 1 Jum 1); 13% wara d-doża intermedja (Ċiklu 1, Jum 8); 44% wara l-ewwel doża sħiħa (Ċiklu 1, Jum 15), 4.6% wara t-tieni doża sħiħa (Ċiklu 1 Jum 22) u 2.8% wara t-tielet doża sħiħa (Ċiklu 2 Jum 1) jew lil hinn. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' CRS mill-aktar doża reċenti ta' epcoritamab li nġatet kien jumejn (medda: 1 sa 11-il jum). Il-ħin medjan għall-bidu wara l-ewwel doża sħiħa kien 20.2 siegħa (medda: 0.2 sa 7 ijiem). Is-CRS issolviet f'100% tal-pazjenti, u t-tul medjan tal-avvenimenti tas-CRS kien jumejn (medda 0.1 sa 27 jum).

Mill-85 pazjent li esperjenzaw CRS, l-aktar sinjali u sintomi komuni tas-CRS kienu jinkludu deni 99%, pressjoni baxxa 31% u ipoksja 19%. Sinjali u sintomi oħra ta' CRS f'aktar minn żewġ pazjenti kienu jinkludu tkexkix ta' bard (11%), takikardija (inkluża takikardija sinusali (9%)), dispnea (3.5%), u wġiġh ta' ras (3.5%). Żieda temporanja fl-enzimi tal-fwied (ALT jew AST > 3xULN) seħħet flimkien ma' CRS f'2.4% tal-pazjenti b'CRS. Ara t-taqsima 4.2 u 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Sindrome ta' newrotossiċità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni

ICANS seħħ f'6.0% tal-pazjenti ttrattati b'epcoritamab; 4.2% esperjenzaw Grad 1 u 1.2% esperjenzaw Grad 2. Pazjent wieħed (0.6%) esperjenza avveniment ICANS ta' Grad 5 (fatali). Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel ICANS mill-bidu tat-trattament b'epcoritamab (Ċiklu 1 Jum 1) kien 16.5-il jum (medda: 8 sa 141 jum). ICANS issolva f'90% (9/10) tal-pazjenti b'kura ta' appoġġ. Iż-żmien medjan għar-riżoluzzjoni tal-ICANS kien 5 ijiem (medda: 1 sa 9 ijiem). Fl-10 pazjenti b'ICANS, il-bidu ta' ICANS kien qabel is-CRS f'20% tal-pazjenti, kien fl-istess ħin tas-CRS f'40%, kien wara l-bidu tas-CRS f'10%, u kien fl-assenza ta' CRS f'30%.

Infezzjonijiet serji

Infezzjonijiet serji ta' kwalunkwe grad seħħew f'25% tal-pazjenti ttrattati b'epcoritamab. L-aktar infezzjonijiet serji frekwenti kienu jinkludu COVID-19 (6.6%), pnemonja mill-COVID-19 (4.2%), pnemonja (3.6%), sepsis (2.4%), infezzjoni tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (1.8%), batterimja (1.2%) u xokk settiku (1.2%). Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel infezzjoni serja mill-bidu tat-trattament epcoritamab (Ċiklu 1 Jum 1) kien 56 jum (medda: 4 sa 631 jum), b'tul medjan ta' 15-il jum (medda: 4 sa 125 jum). Avvenimenti ta' infezzjonijiet ta' Grad 5 seħħew f'7 (4.2%) pazjenti.

Newtropsenja

Newtropsenja ta' kwalunkwe grad seħħet f'31% tal-pazjenti, inklużi 23% ta' avvenimenti ta' Grad 3-4. Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel avveniment ta' newtropsenja/tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili kien 65 jum (medda: 1 sa 750 jum), b'tul medjan ta' 15-il jum (medda: 2 sa 155 jum). Mill-51 pazjent li kellhom avvenimenti ta' newtropsenja/tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili, 51% irċevew G-CSF biex jittrattaw l-avvenimenti.

Sindrome tal-liżi tat-tumur

TLS seħħ f'1.8% tal-pazjenti. Kien hemm pazjent li esperjenza bidu f'Jum 14 b'riżoluzzjoni f'Jum 17. Żewġ pazjenti addizzjonali esperjenzaw bidu f'Jum 8 u Jum 33 u ż-żewġ avvenimenti kienu għadhom attwali fil-ħin tal-mewt; l-imwiet kienu minħabba l-progressjoni tal-marda.

Aggravament tat-tumur

Aggravament tat-tumur seħħ fi 3.0% tal-pazjenti, u f'kollha kien ta' grad 2. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 17-il jum (medda ta' 9 sa 34 jum), u t-tul medjan kien ta' 15.5-il jum (medda ta' 1 sa 50 jum).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, immonitorja lill-pazjent għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' reazzjonijiet avversi u aġti trattament xieraq ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, aġenti antineoplastiċi oħra, kodiċi ATC: **mhux assenjat**

Mekkanizmu ta' azzjoni

Epcoritamab huwa antikorp umanizzat bispeċifiku għal IgG1 li jingħaqad ma' epitope extraċellulari speċifiku ta' CD20 fuq iċ-ċelluli B u ma' CD3 fuq iċ-ċelluli T. L-attività ta' epcoritamab tiddependi fuq l-involvement simultanju ta' ċelluli tal-kanċer li jesprimu CD20 u ċelluli T endoġeni li jesprimu CD3 minn epcoritamab li jinduċi l-attivazzjoni speċifika ta' ċelluli T u l-qtil medjat minn ċelluli T ta' ċelluli li jesprimu CD20.

Ir-reġjun Fc ta' epcoritamab jiġi mitfi biex jiġu evitati mekkanizmi effetturi immuni indipendenti mill-mira, bħal ċitotossità ċellulari dipendenti fuq l-antikorpi (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity), ċitotossità ċellulari dipendenti fuq il-komplement (CDC, complement-dependent cellular cytotoxicity), u fagoċitosi ċellulari dipendenti fuq l-antikorpi (ADCP, antibody-dependent cellular phagocytosis).

Effetti farmakodinamiċi

Epcoritamab ikkawża tnaqqis rapidu u sostnut ta' ċelluli B li jiċċirkolaw (definit bħala għadd ta' CD19 ta' ċelluli B < 10 ċelluli/μL fl-individwi li għandhom ċelluli B traċċabbli fil-bidu tat-trattament). Kien hemm 21% tal-individwi (n=33) li kellhom ċelluli B li jiċċirkolaw traċċabbli fil-bidu tat-trattament. Tnaqqis temporanju fiċ-ċelluli T li jiċċirkolaw ġie osservat immedjatament wara kull doża f'Ċiklu 1 u segwita minn espansjoni ta' ċelluli T f'ċikli sussegwenti.

Wara l-ghoti ta' epcoritamab taħt il-ġilda, żidiet temporanji u modesti ta' livelli fiċ-ċirkolazzjoni ta' ċitokini magħżula (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2, u IL-10) seħħew l-aktar wara l-ewwel doża shiħa (48 mg), bl-oġġla livelli bejn jum 1 sa 4 ijiem wara d-doża. Il-livelli ta' ċitokini reġġu lura għal-linja bazi qabel id-doża shiħa li kien imiss, madankollu elevazzjonijiet ta' ċitokini setgħu jiġu osservati wkoll wara Ċiklu 1.

Immunogeniċità

L-antikorpi kontra l-mediċina (ADA, *anti-drug antibodies*) instabu b' mod komuni. L-inċidenza ta' ADAs li feġġew mit-trattament fil-kors ta' dożaġġ approvat ta' 48 mg fil-popolazzjoni b'DLBCL fil-mira kienet 2.9% (2.9% pożittivi, 2.9% indeterminati u 94.3% negattivi, N=140 pazjent evalwabbli) u

2.6% (2.6% pożittivi, 2.6 % indeterminati u 94.9% negattivi, N=39 pazjent evalwabbli), fl-istudji GCT3013-01 u GCT3013-04, rispettivament. Ma giet osservata l-ebda evidenza ta' impatt tal-ADA fuq il-farmakokinetika, l-effikaċja jew is-sigurtà, madankollu, id-*data* ghadha limitata. L-antikorpi newtralizzanti ma ġewx evalwati.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-istudju GCT3013-01 kien studju open-label, multi-koorti, multiċentriku, ta' fergħa waħda li evalwa epcoritamab bħala monoterapija f'pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli B kbar (LBCL) rikaduta jew refrattorja wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika, inkluża limfoma diffuza taċ-ċelluli B kbar (DLBCL). L-istudju jinkludi parti ta' eskalazzjoni tad-doża u parti ta' espansjoni. Il-parti ta' espansjoni tal-istudju inkludiet koorti ta' limfoma mhux Hodgkin aggressiva (aNHL, aggressive non-Hodgkin lymphoma), koorti ta' NHL indolenti (iNHL) u koorti ta' limfoma taċ-ċelluli mantle (MCL, mantle-cell lymphoma). Il-koorti pivotali tal-aNHL kien jikkonsisti minn pazjenti b'LBCL (N = 157), inklużi pazjenti b'DLBCL (N = 139, 12-il pazjent minnhom kellhom riarrangamenti ta' MYC, BCL2, u/jew BCL6 jġigifieri, DH/TH), b'limfoma taċ-ċelluli B ta' grad għoli (HGBCL, high-grade B-cell lymphoma) (N = 9), b'limfoma follikulari ta' grad 3B (FL, follicular lymphoma) (N = 5) u pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli B medjastinali primarja (PMBCL, primary mediastinal B-cell lymphoma) (N = 4). Fil-koort b'DLBCL, 29% (40/139) tal-pazjenti kellhom DLBCL trasformata minn limfoma indolenti. Il-pazjenti inklużi fl-istudju kien jeħtieġ li jkollhom neoplażma taċ-ċelluli B maturi CD20+ dokumentata skont il-klassifika tal-2016 tad-WHO jew il-klassifika tal-2008 tad-WHO abbażi ta' rapport ta' patoloġija rappreżentattiv, trapjant awtologu preċedenti ta' ċelluli staminali ematopojetiči (HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation) li ma rnexxiex jew li ma kinux eliġibbli għal HSCT awtologu, pazjenti li kellhom l-għadd tal-limfoċiti < 5×10⁹/L, u pazjenti b'mill-inqas terapija 1 preċedenti b'antikorpi monoklonali anti-CD20.

L-istudju eskluda pazjenti b'limfoma b'involvement tas-sistema nervuża ċentrali (CNS), bi trattament preċedenti b'HSCT alloġeniku jew trapjant ta' organu solidu, b'mard infettiv kroniku kontinwu, kwalunkwe pazjent b'immunità indebolita magħrufa taċ-ċelluli T, pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina inqas minn 45 mL/min, b'alanine aminotransferase > 3 darbjet il-limitu ta' fuq tan-normal, bi frazzjoni ta' tfigħ 'il barra kardjaku inqas minn 45%, u b'mard kardjovaskulari b'sinifikat kliniku sinifikanti magħruf. L-effikaċja giet evalwata f'139 pazjent b'DLBCL li kienu rċevew mill-inqas doża waħda ta' epcoritamab SC f'ċikli ta' 4 ġimghat, jġigifieri, 28 jum. Il-monoterapija b'epcoritamab nġhatat kif ġej:

- Ċiklu 1: epcoritamab 0.16 mg f'Jum 1, 0.8 mg f'Jum 8, 48 mg f'Jum 15 u Jum 22
- Ċikli 2-3: epcoritamab 48 mg f'Jum 1, 8, 15, u 22
- Ċikli 4-9: epcoritamab 48 mg f'Jum 1 u 15
- Ċikli 10 u lil hinn: epcoritamab 48 mg f'Jum 1

Il-pazjenti komplew jirċievu epcoritamab sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi jidhru fit-Tabella 7.

Tabella 7 Demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi ta' pazjenti b'DLBCL fl-istudju GCT3013-01

Karatteristiċi	(N = 139)
Età	
Medjan, snin (minimu, massimu)	66 (22, 83)
< 65 sena, n (%)	66 (47)
65 sa < 75 sena, n (%)	44 (32)
≥ 75 sena, n (%)	29 (21)
Irgiel, n (%)	85 (61)
Razza, n (%)	
Bojod	84 (60)
Asjatiċi	27 (19)
Oħrajn	5 (4)

Karatteristiċi	(N = 139)
Mhux Irrappurtat	23 (17)
Status tal-prestazzjoni tal-ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stadju tal-marda ^c fid-dijanjożi inizjali, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Numru ta' linji preċedenti ta' terapija kontra l-limfoma	
Medjan (minimu, massimu)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Storja medika tal-Marda DLBCL; n (%)	
DLBCL de novo	97 (70)
DLBCL trasformata minn limfoma indolenti	40 (29)
Analizi FISH Skont il-Laboratorju Ċentrali ^d , N = 88	
Limfoma b'Żewġ Varjazzjonijiet Ġenetiċi/Tliet Varjazzjonijiet Ġenetiċi (Double-hit/Triple-hit), n (%)	12 (14)
HSCT awtologu preċedenti	26 (19)
Terapija preċedenti; n (%)	
CAR-T preċedenti	53 (38)
Marda primarja refrattorja ^a	82 (59)
Refrattorja għal ≥ 2 linji konsekuttivi ta' terapija preċedenti kontra l-limfoma ^b	104 (75)
Refrattorja għall-aħħar linja ta' terapija antineoplastika sistemika ^b	114 (82)
Refrattorja għal terapija preċedenti kontra CD20	117 (84)
Refrattorja għal CAR-T	39 (28)
^a Pazjent jitqies bħala refrattorju primarju jekk il-pazjent huwa refrattorju għat-terapija ta' kontra l-limfoma tal-ewwel linja. ^b Pazjent jitqies li huwa refrattorju jekk il-pazjent jew jesperjenza progressjoni tal-marda waqt it-terapija jew progressjoni tal-marda fi żmien < 6 xhur wara li tkun tlestiet it-terapija. Pazjent jitqies li rkada jekk il-pazjent kellu marda li reġgħet seħħet fi żmien ≥ 6 xhur wara li tkun tlestiet it-terapija. ^c Skont il-Klassifikazzjoni Ann Arbor tal-Istadji. ^d Analizi FISH post hoc tal-laboratorju ċentrali twettqet fuq sezzjonijiet dijanjożiċi disponibbli tat-tessut tat-tumur fil-linja bazi minn 88 pazjent b'DLBCL.	

Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kien ir-rata ta' rispons ġenerali (ORR, overall response rate) determinata mill-kriterji Lugano (2014) kif evalwata mill-Kumitat ta' Revizjoni Indipendenti (IRC, Independent Review Committee). Iż-żmien medjan ta' segwitu kien 10.7 xhur (medda: 0.3 sa 17.9-il xhur). It-tul medjan tal-esponiment kien 4.1 xhur (medda: 0 sa 18-il xhur).

Tabella 8 Riżultati tal-effikaċja fl-istudju GCT3013-01 (EPCORE NHL-1) f'pazjenti b'DLBCL^a

Punt ta' tmiem Valutazzjoni tal-IRC	Epcoritamab (N = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53.3, 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30.7, 47.5)
PR, n (%)	32 (23)

Punt ta' tmiem Valutazzjoni tal-IRC	Epcoritamab (N = 139)
(95% CI)	16.3, 30.9)
DOR ^b	
Medjan (95% CI), xhur	15.5 (9.7, NR)
DOCR ^b	
Medjan (95% CI), xhur	NR (12.0, NR)
TTR, medjan (medda), xhur	1.4 (1, 8.4)
CI = intervall ta' kunfidenza; CR = rispons komplut; DOR = tul tar-rispons; DOCR = it-tul tar-rispons komplut; IRC = kumitat ta' revizjoni indipendenti; ORR = rata ta' rispons globali; PR = rispons parzjali; TTR = hin għar-rispons ^a Iddeterminat mill-kriterji Lugano (2014) kif evalwat minn kumitat ta' revizjoni indipendenti (IRC) ^b Inkluzi pazjenti b'PD inizjali skont Lugano jew IR skont LYRIC li aktar tard kisbu PR/CR.	

Iż-żmien medjan għal CR kien 2.6 xhur (medda: 1.2 sa 10.2-il xahar).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'epcoritamab f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' tumuri malinni taċ-ċelluli B maturi, kif imniżżel fid-deċiżjoni tal-Pjan ta' Investigazzjoni Pedjatrika (PIP), fl-indikazzjoni mogħtija (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika tal-popolazzjoni wara l-ġhoti ta' epcoritamab taħt il-ġilda kienet deskritta minn mudell b'żewġ kompartimenti b'assorbiment wara għoti taħt il-ġilda tal-ewwel ordni u eliminazzjoni tal-mediċina medjata mill-mira. Il-varjabbiltà farmakokinetika minn moderata għal għolja għal epcoritamab kienet osservata u kkaratterizzata minn varjabbiltà inter-individwali (IIV, inter-individual variability) li tvarja minn 25.7% sa 137.5% għall-koeffiċjent tal-varjazzjoni (CV, coefficient of variation) għall-parametri PK ta' epcoritamab.

Ibbażat fuq esponimenti stmati individwalment bl-użu ta' mudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni, wara d-doża SC rakkomandata ta' epcoritamab 48 mg, il-medja ġeometrika (% CV) C_{max} ta' epcoritamab hija 10.8 mcg/mL (41.7%) u l-AUC_{0-7d} hija 68.9 jum*mcg/mL (45.1%) fi tmiem l-iskeda tad-dożaġġ ta' kull ġimgħa. Is- C_{trough} f'Ġimgħa 12 hija 8.4 (53.3%) mcg/mL.

Il-medja ġeometrika (% CV) C_{max} ta' epcoritamab hija 7.52 mcg/mL (41.1%) u l-AUC_{0-14d} hija 82.6 jum*mcg/mL (49.3%) fi tmiem l-iskeda q2w (ta' kull ġimagħtejn). Is- C_{trough} għall-iskeda q2W hija 4.1 (73.9%) mcg/mL.

Il-medja ġeometrika (% CV) C_{max} ta' epcoritamab hija 4.76 mcg/mL (51.6%) u l-AUC_{0-28d} hija 74.3 jum*mcg/mL (69.5%) fi stat fiss matul l-iskeda q4w (ta' kull 4 ġimgħat). Is- C_{trough} għall-iskeda q4W hija 1.2 (130%) mcg/mL.

Assorbiment

L-oġhla konċentrazzjonijiet seħhew madwar 3-4 ijiem (T_{max}) f'pazjenti b'LBCL li kienu qed jirċievu d-doża shiħa ta' 48 mg.

Distribuzzjoni

Il-medja ġeometrika (% CV) tal-volum ċentrali tad-distribuzzjoni hija 8.27 L (27.5%) u l-volum apparenti ta' distribuzzjoni fi stat fiss huwa 25.6 L (81.8%) abbażi ta' mmudellar tal-PK tal-popolazzjoni.

Bijotrasformazzjoni

Il-mogħdija metabolika ta' epcoritamab ma ġietx studjata b'mod dirett. Bħal prodotti terapewtiċi oħra tal-proteini, epcoritamab huwa mistenni li jiġi ddegradat f'peptidi żgħar u aċidi amminiċi permezz ta' mogħdijiet kataboliċi.

Eliminazzjoni

Epcoritamab huwa mistenni li jgħaddi minn tneħħija medjata minn mira saturabbli. It-tneħħija medja ġeometrika (% CV) (L/jum) hija 0.441 (27.8%). Il-half-life ta' epcoritamab hija dipendenti fuq il-konċentrazzjoni. Il-half-life medja ġeometrika derivata mill-mudell PK tal-popolazzjoni tad-doża sħiħa ta' epcoritamab (48 mg) varjat minn 22 sa 25 jum skont il-frekwenza tad-dożagġ.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma kien osservat l-ebda effett klinikament importanti fuq il-farmakokinetika ta' epcoritamab (l-AUC f'Ċiklu 1 kienet madwar is-36%) abbażi tal-età (20 sa 89 sena), is-sess, jew ir-razza/etniċità (Bojod, Asjatiċi, u oħrajn), indeboliment tal-kliewi ħafif għal moderat bi tneħħija tal-krejinina (CLcr \geq 30 mL/min sa CLcr < 90 mL/min), u indeboliment tal-fwied ħafif (bilirubina totali \leq ULN u AST > ULN, jew bilirubina totali 1 sa 1.5 darbiet tal-ULN u kwalunkwe AST) wara li jitqiesu d-differenzi fil-piż tal-ġisem. Ma ġie studjat l-ebda pazjent b'mard tal-kliewi sever sa mard tal-kliewi tal-aħħar stadju (CLcr < 30 mL/min) jew b'indeboliment tal-fwied sever (bilirubina totali > 3 darbiet tal-ULN u kwalunkwe AST). Hemm data limitata ħafna dwar indeboliment tal-fwied moderat (bilirubina totali > 1.5 sa 3 darbiet l-ULN u kwalunkwe AST, N = 1). Għalhekk, il-farmakokinetika ta' epcoritamab f'dawn il-popolazzjonijiet mhix magħrufa.

Bħal proteini terapewtiċi oħra, il-piż tal-ġisem (39 sa 144 kg) għandu effett statistikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' epcoritamab. Abbażi ta' analiżi tal-esponiment-rispons u d-data klinika, meta jitqiesu l-esponimenti f'pazjenti jew b'piż tal-ġisem baxx (eż. 46 kg) jew piż tal-ġisem għoli (eż. 105 kg) u f'kategoriji differenti ta' piż tal-ġisem (< 65 kg, 65-< 85, \geq 85), l-effett fuq l-esponimenti mhuwiex klinikament rilevanti.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' epcoritamab f'pazjenti pedjatriċi ma ġietx stabbilita.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Farmakoloġija u/jew effetti tossiċi f'animali

Ma sarux studji b'epcoritamab dwar effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp f'animali. Effetti ġeneralment konsistenti mal-mekkanizmu farmakoloġiku ta' kif jaħdem epcoritamab kienu osservati fix-xadini cynomolgus. Dawn is-sejbiet kienu jinkludu sinjali kliniċi avversi relatati mad-doża (inkluż rimettar, tnaqqis fl-attività, u mortalità f'doži għoljin) u rilaxx ta' ċitokini, bidliet ematoloġiċi reversibbli, tnaqqis reversibbli taċ-ċelluli B fid-demem periferali, u tnaqqis reversibbli fiċ-ċellularità tal-limfojdi fit-tessuti tal-limfojdi sekondarji.

Mutaġeniċità

Ma sarux studji dwar il-mutaġeniċità b'epcoritamab.

Karċinogeniċità

Ma sarux studji dwar il-karċinogeniċità b'epcoritamab.

Indeboliment tal-fertilità

Ma sarux studji b'epcoritamab dwar il-fertilità f'animali, madankollu, epcoritamab ma kkawżax bidliet tossikoloġiċi fl-organi riproduttivi ta' xadini cynomolgus maskili jew femminili f'dożi sa 1 mg/kg/gimġha ġol-vini fi studju ta' tossiċità ġenerali li dam għaddej 5 gimġhat. L-esponimenti tal-AUC (medja ta' żmien fuq 7 ijiem) fid-doża għolja f'xadini cynomolgus kienu simili għal dawk f'pazjenti (AUC0-7d) li rċevew id-doża rakkomandata.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium acetate trihydrate
Acetic acid
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali u/jew dilwenti oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

Sentejn.

Epcoritamab ippreparat

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu għiet muriġa għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C inkluż sa 12-il siegħa f'temperatura ambjentali (20-25 °C).

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ikunu itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C dment li l-preparazzjonii tkun saret f'kundizzjonijiet asemiċi kkontrollati u vvalidati.

Imminimizza l-esponiment għad-dawl ta' binhar. Ħalli s-soluzzjoni ta' epcoritamab tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel l-għoti. Armi kull fdal tas-soluzzjoni ta' epcoritamab li ma tkunx intużat matul il-ħin tal-ħżin permess.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2 °C sa 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni/l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ tat-Tip I b'tapp tal-gomma tal-bromobutyl miksi b'fluworopolimeru fis-sit tal-kuntatt u sigill tal-aluminju b'tapp tal-plastik oranġjo li jinqala' b'saba' wiehed, li jkun fih 48 mg għal kull 0.8 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Kull kartuna fiha kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Epcoritamab għandu jiġi ppreparat u jingħata minn fornitur tal-kura tas-saħħa bħala injezzjoni taħt il-gilda. Kull kunjett ta' epcoritamab huwa intenzjonat għall-użu ta' darba biss.

Kull kunjett fih ammont żejjed li jippermetti l-ġbid tal-ammont ittikkettat.

L-għoti ta' epcoritamab isehh fuq perjodu ta' ċikli ta' 28 jum, skont l-iskeda tad-dożaġġ f'sezzjoni 4.2.

Epcoritamab għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal frak u telf ta' kulur qabel ma jingħata. Is-soluzzjoni għall-injezzjoni għandha tkun soluzzjoni bla kulur għal kemxejn safra. Tużahx jekk is-soluzzjoni jkollha telf ta' kulur, jew tkun imċajpra, jew jekk ikun hemm partikoli barranin.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni tad-doża shiħa ta' **48 mg - ebda dilwizzjoni meħtieġa**
Il-kunjett ta' Tepkinly ta' 48 mg jiġi bħala soluzzjoni lesta għall-użu li ma teħtieġx dilwizzjoni qabel ma tingħata.

Epcoritamab għandu jiġi ppreparat bl-użu ta' teknika asettika. Il-filtrazzjoni tas-soluzzjoni mhijiex meħtieġa.

1)	Ipprepara kunjett ta' epcoritamab a) Ohroġ kunjett wiehed ta' epcoritamab ta' 48 mg bit-tapp oranġjo minn ġol-friġġ. b) Ħalli l-kunjett jilhaq it-temperatura tal-kamra għal mhux aktar minn siegħa. c) Dawwar il-kunjett ta' epcoritamab bil-mod. M'GĦANDEKX tħallat permezz tal-vortex jew tħawwad bil-qawwa l-kunjett.
2)	Iġbed id-doża Iġbed 0.8 mL ta' epcoritamab għal ġo siringa.
3)	Aġħmel tikketta fuq is-siringa Aġħmel tikketta fuq is-siringa bl-isem tal-prodott, bil-qawwa tad-doża (48 mg), bid-data u l-hin tal-ġurnata. Dwar kif taħzen epcoritamab ippreparat, ara sezzjoni 6.3.
4)	Il-kunjett u kwalunkwe fdal ta' epcoritamab li ma jkunx intuża għandu jintrema skont ir-rekwiziti lokali.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1759/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Settembru 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Rentschler Biopharma Inc.
27 Maple Street
Milford, MA 01757
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji sabiex jiġu mminimizzati r-riskji importanti identifikati ta' CRS u ICANS jikkonsistu f'Kard tal-Pazjent immirata għal pazjenti ttrattati b'epcoritamab.

Qabel it-tnedija ta' epcoritamab f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti dwar il-kontenut u l-format tal-karta tal-pazjent, inklużi l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspekk ieħor tal-programm.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn epcoritamab jitqiegħed fis-suq, l-HCPs li huma mistennija li jippreskrivu epcoritamab u l-pazjenti ttrattati b'epcoritamab ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-Kard tal-Pazjent li se tinforma u tispjeja lill-pazjenti dwar ir-riskji ta' CRS u ICANS.

Il-Kard tal-Pazjent se jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Tipprovdi informazzjoni dwar sinjali/sintomi ta' CRS u ICANS
 - Tavża lill-pazjenti biex jikkuntattjaw minnufih lill-HCPs tagħhom/il-kura ta' emerġenza jekk josservaw xi sinjali jew sintomi ta' CRS u ICANS
 - Messaġġ ta' twissija għall-HCPs li jittrattaw lill-pazjent fi kwalunkwe hin, inkluż f'kundizzjonijiet ta' emerġenza, li l-pazjent qed juża epcoritamab.
 - Dettalji ta' kuntatt ta' min jippreskrivi epcoritamab
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
PAES: L-MAH għandu jipprovdi s-CSR aġġornat għall-parti tal-eskalazzjoni tal-istudju GCT3013-01.	22 ta' Diċembru 2023

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEK MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiz-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkonfermati s-sigurtà u l-effikaċja ta' epcoritamab fit-trattament ta' DLBCL R/R wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika, għandhom jiġu sottomessi s-CSR primarju (inkluża l-analiżi tal-OS finali) u s-CSR finali għall-istudju GCT3013-05. - CSR tal-analiżi primarja (inkluża l-analiżi tal-OS finali) – data mistennija: Q4/2024 - CSR finali – data mistennija: Q1 2029.	Q4/2024

Deskrizzjoni	Data mistennija
	Q1/2029
Sabiex jiġu kkonfermati s-sigurtà u l-effikaċja ta' epcoritamab fit-trattament ta' DLBCL rikaduta jew refrattorja wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika, il-MAH għandu jissottometti s-CSR finali għall-koorti pivotali aNHL tal-istudju GCT3013-01.	Q3/2026

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tepkinly 4 mg/0.8 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni
epcoritamab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed fih 4 mg ta' epcoritamab f'0.8 mL, f'koncentrazzjoni ta' 5 mg/mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sodium acetate trihydrate, acetic acid, sorbitol (E420), polysorbate 80, ilma għall-
injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni

1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda

Għal użu ta' darba biss.

Iddilwa qabel l-użu.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Iftaħ hawn

Għal aktar informazzjoni u appoġġ fuq Tepkinly żur www.tepkinly.eu jew skennja dan il-kodiċi.
Kodiċi QR li għandu jiġi inkluz

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr.
Tagħmlux fil-friza.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1759/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Tepkinly 4 mg/0.8 mL konċentrat sterili
epcoritamab
SC wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

AbbVie (bħala l-logo)

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tepkinly 48 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
epcoritamab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett wiehed fih 48 mg ta' epcoritamab f'0.8 mL, f'koncentrazzjoni ta' 60 mg/mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sodium acetate trihydrate, acetic acid, sorbitol (E420), polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda

Għal użu ta' darba biss.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Iftaħ hawn

Għal aktar informazzjoni u appoġġ fuq Tepkinly żur www.tepkinly.eu jew skennja dan il-kodiċi.
Kodiċi QR li għandu jiġi inkluż

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr.
Tagħmlux fil-friza.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1759/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Tepkinly 48 mg injezzjoni
epcoritamab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.8 mL

6. OHRAJN

AbbVie (bħala l-logo)

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tepkinly 4 mg/0.8 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni epcoritamab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
 - It-tabib tiegħek se jagħtik Kard tal-Pazjent. Aqraha bir-reqqa u segwi l-istruzzjonijiet fuqha. Żomm din il-Kard tal-Pazjent fuqek f'kull mument.
 - Dejjem uri l-Kard tal-Pazjent lit-tabib jew lill-infermier meta tarahom jew jekk tmur l-isptar.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Tepkinly u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Tepkinly
3. Kif se jingħata Tepkinly
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Tepkinly
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Tepkinly u għalxiex jintuża

X'inhu Tepkinly

Tepkinly hija mediċina tal-kanċer li fiha s-sustanza attiva epcoritamab. Tepkinly jintuża waħdu (monoterapija) biex jittratta pazjenti adulti li għandhom kanċer tad-demem imsejjaħ limfoma diffuza taċ-ċelluli B kbar (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) meta l-marda tkun reġgħet għet lura jew ma rrisponditx għat-trattament preċedenti wara mill-inqas żewġ terapiji preċedenti.

Kif jaħdem Tepkinly

Epcoritamab huwa ddisinjat b'mod speċifiku biex jgħin is-sistema immuni tiegħek stess biex tattakka ċ-ċelluli tal-kanċer (limfoma). Epcoritamab jaġixxi billi jeħel maċ-ċelloli immuni ta' ġismek u maċ-ċelloli tal-kanċer, u jgħaqqadhom, halli s-sistema immuni tiegħek tkun tista' toqtol iċ-ċelloli tal-kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Tepkinly

Tużax Tepkinly

Jekk inti allergiku għal epcoritamab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżzla fis-sezzjoni 6).

Jekk ikollok xi dubju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Tepkinly.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Tepkinly jekk inti

- għandek problemi attwali jew fil-passat kellek problemi bis-sistema nervuża tiegħek – bħal aċċessjonijiet
- għandek infezzjoni
- imissek tieħu tilqima jew taf li jista' jkollok bżonn tieħu waħda fil-futur qarib.

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew jekk ikollok xi dubju), kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Tepkinly.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sintomi ta' xi wiehed mill-effetti sekondarji mnizzla hawn taħt, matul jew wara t-trattament b'Tepkinly. Jista' jkollok bżonn trattament mediku addizzjonali.

- **Sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini** – kundizzjoni ta' theddida għall-hajja li tikkawża deni, rimettar, diffikultà biex tieħu n-nifs/qtuġh ta' nifs, tkexkix ta' bard, taħbit tal-qalb mgħaġġel, uġiġh ta' ras u sturdament jew sturdament ħafif assoċjata ma' mediċini li jistimulaw iċ-ċelluli T.
– Qabel kull injezzjoni taħt il-ġilda, tista' tingħata mediċini li jgħinu biex jitnaqqsu l-effetti possibbli tas-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini.
- **ICANS (sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effettur immuni, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)**- Is-sintomi jistgħu jinkludu problemi bl-użu tal-lingwa (inkluż diskors, fehim, kitba u qari), ngħas, konfużjoni/diżorjentazzjoni, dgħufija fil-muskoli, aċċessjonijiet, nefha ta' parti mill-moħh u telf tal-memorja.
- **Sindrome ta' liži tat-tumur** - xi nies jistgħu jiksbu livelli mhux tas-soltu ta' xi mluħa fid-demm - ikkawżati mit-tkissir mgħaġġel taċ-ċelloli tal-kanċer waqt it-trattament. Dan jissejjaħ sindrome ta' liži tat-tumur (TLS).
 - It-tabib jew l-infermier tiegħek se jagħmlu testijiet tad-demm biex jiċċekkjaw għal din il-kundizzjoni. Qabel kull injezzjoni taħt il-ġilda, għandek tkun idratat sew u tista' tingħata mediċini oħra li jistgħu jgħinu biex jitnaqqsu livelli għoljin ta' aċidu uriku u biex jitnaqqsu l-effetti possibbli tas-sindrome ta' liži tat-tumur.
- **Aggravament tat-tumur** – hekk kif jitikisser il-kanċer tiegħek, dan jista' jirreaġixxi u jidher li jsir aġħar – din tissejjaħ “reazzjoni ta' aggravament tat-tumur”.
- **Infezzjonijiet** – jista' jkollok sinjali ta' infezzjoni, bħal deni ta' 38 °C jew aktar, tkexkix ta' bard, sogħla jew uġiġh meta tghaddi l-awrina, li jistgħu jvarjaw skont fejn fil-ġisem tinstab l-infezzjon.

Tfal u adolexxenti

Tepkinly mhux rakkomandat fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena, peress li m'hemm l-ebda informazzjoni dwar l-użu f' dan il-grupp ta' etajiet.

Mediċini oħra u Tepkinly

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu jew tuża, hadt jew użajt dan l-aħħar jew tista' tieħu jew tuża xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta ta' tabib u mediċini li ġejjin mill-ħxejjex.

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Tużax Tepkinly waqt it-tqala, peress li jista' jaffettwa lit-tarbija tiegħek fil-ġuf. It-tabib tiegħek jista' jsaqsik biex tagħmel test tat-tqala qabel tibda t-trattament.

Kontraċezzjoni

Jekk inti mara li jista' jkollok it-tfal, għandek tuża kontraċettiv effettiv biex tevita li tohroġ tqila waqt li tkun qed tiegħu Tepkinly u sa mill-anqas 4 xhur wara l-aħħar doża tiegħek ta' Tepkinly. Jekk tohroġ tqila matul dan iż-żmien, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek dwar metodi adegwati ta' kontraċezzjoni.

Treddigh

It-treddigh għandu jieqaf waqt it-trattament b'Tepkinly u għal mill-anqas 4 xhur wara l-aħħar doża. Mhux magħruf jekk Tepkinly jgħaddix fil-ħalib tas-sider u jekk jistax jaffettwa lit-tarbija tiegħek.

Fertilità

L-effett ta' Tepkinly fuq il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa mhux magħruf.

Sewqan u thaddim ta' magni

Minhabba sintomi possibbli ta' ICANS, għandek toqgħod attent waqt is-sewqan, iċ-ċiklizmu jew l-użu ta' magni tqal jew potenzjalment perikolużi. Jekk bhalissa għandek sintomi bħal dawn, evita dawn l-attivitajiet u kkuntattja lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek. Ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni dwar l-effetti sekondarji.

Tepkinly fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment "fielsa mis-sodium".

Tepkinly fih is-sorbitol

Din il-medicina fiha 21.9 mg sorbitol f'kull kunjett, li hu ekwivalenti għal 27.33 mg/mL.

3. Kif se jinghata Tepkinly

Tabib b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer se jiegħu ħsieb it-trattament tiegħek. Segwi l-iskeda tat-trattament spjegata lilek mit-tabib tiegħek.

Tepkinly se jinghatalek minn tabib jew infermier bħala injezzjoni taħt il-ġilda.

Tepkinly se jinghatalek f'ċikli ta' 28 jum, fuq skeda ta' dożaġġ mogħtija lilek mit-tabib tiegħek.

Inti ser tinghata Tepkinly skont l-iskeda li ġejja

Ċiklu	Skeda tad-dożaġġ
Ċikli 1 sa 3	Kull ġimgħa
Ċikli 4 sa 9	Kull ġimagħtejn
Ċikli 10 u lil hinn	Kull erba' ġimgħat

Jista' jkun li tinghata medicini oħra qabel ma tinghata Tepkinly. Dan biex jgħin li jiġu evitati reazzjonijiet bħas-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini u deni fiċ-Ċiklu 1 (u potenzjalment ċikli futuri). Dawn il-medicini jistgħu jinkludu

- Kortikosteroidi – bħal prednisolone jew ekwivalenti
- Antistaminiku – bħal diphenhydramine
- Paracetamol

L-ewwel doża shiħa (48 mg) ta' Tepkinly se tinghatalek fiċ-Ċiklu 1 Jum 15. It-tabib tiegħek se jimmonitorja kif qed jaħdem it-trattament tiegħek u jitolbok tibqa' fl-isptar għal 24 siegħa wara l-

ewwel doża shiġha (48 mg) għaliex dan huwa meta reazzjonijiet bħal CRS, ICANS u deni huma l-aktar probabbli li jseħħu.

Inti ser tingħata Tepkinly sakemm it-tabib tiegħek jahseb li qed tibbenefika mit-trattament.

It-tabib tiegħek jista' jittardja jew iwaqqaf kompletament it-trattament tiegħek b'Tepkinly jekk ikollok ċerti effetti sekondarji.

Jekk tinsa tuża Tepkinly

Jekk tinsa jew tifle l-appuntament mediku tiegħek, aghmel iehor minnufih. Sabiex it-trattament ikun effettiv b'mod shiġh, huwa importanti ħafna li ma titlifx doża.

Jekk tieqaf tuża Tepkinly

Twaqqafx it-trattament b'Tepkinly sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. Dan minhabba li l-waqfien tat-trattament jista' jaggrava l-kundizzjoni tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnotta xi wiehed mis-sintomi tal-effetti sekondarji serji li ġejjin. Jista' jkollok wiehed biss jew xi wħud minn dawn is-sintomi.

Sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini (CRS) (Komuni ħafna: jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10)

Is-sintomi jistgħu jinkludu

- deni
- rimettar
- sturdament jew sturdament ħafif
- tertir ta' bard
- taħbit tal-qalb mgħaġġel
- diffikultà biex tieħu n-nifs/qtuġh ta' nifs
- uġiġh ta' ras

Sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni (ICANS) (Komuni: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10)

- l-effetti fuq is-sistema nervuża tiegħek, li s-sintomi tagħhom jistgħu jseħħu jiem jew ġimgħat wara li tirċievi l-injezzjoni, jistgħu jkunu sottili fil-bidu. Xi wħud minn dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni immuni serja msejha "sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni" (ICANS). Is-sintomi jistgħu jinkludu
 - diffikultà biex titkellem jew tikteb
 - ngħas
 - konfużjoni/diżorjentazzjoni
 - dgħufija fil-muskoli
 - aċċessjonijiet
 - telf tal-memorja

Sindrome ta' liži tat-tumur (TLS) (Komuni: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10)

Is-sintomi jistgħu jinkludu

- deni
- tertir ta' bard
- rimettar
- konfużjoni
- qtugħ ta' nifs
- aċċessjonijiet
- taħbit irregolari tal-qalb
- awrina skura jew imċajpra
- għeja mhux tas-soltu
- uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi

Effetti sekondarji oħra

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjament jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin jew jekk jaqilbu għall-aġar.

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

- infezzjoni virali
- pnemonja (infezzjoni fil-pulmun)
- tnaqqis fil-ġuħ
- taħbit irregolari tal-qalb
- uġiġħ fl-ghadam, fil-ġogi, fil-ligamenti u fil-muskoli
- uġiġħ madwar iż-żaqq
- uġiġħ ta' ras
- dardir
- dijarea
- rimettar
- għeja
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni
- deni
- nefha

Jidhru fit-testijiet tad-demem

- livelli baxxi ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demem li jiġġieldu l-infezzjoni (newtopenija)
- livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demem, li jista' jikkawża għeja, ġilda ċara u qtugħ ta' nifs (anemija)
- livelli baxxi ta' plejtlits tad-demem, li jista' jwassal għal hrug ta' demem u tbenġil (tromboċitopenija)

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- deni minhabba infezzjoni meta jkollok livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demem (newtopenija bid-deni)
- infezzjonijiet tal-apparat respiratorju ta' fuq (infezzjoni tal-passaġġi tan-nifs)
- nodi limfatiċi minfuħin u sensitivi, uġiġħ fis-sider, sogħla jew diffikultà biex tieħu n-nifs, uġiġħ fis-sit tat-tumur (aggravament tat-tumur)
- infezzjonijiet ikkawżati minn fungus (ikkawżati minn tip ta' mikrobu li jissejjah fungus)
- infezzjonijiet fil-ġilda
- reazzjoni ta' periklu għall-ħajja li l-ġisem ikollu għal infezzjoni (sepsis)
- tnaqqis f'tip ta' ċellula bajda tad-demem imsejha limfoċita, li jista' jaffettwa l-kapaċità ta' ġismek li jiġġieldu l-infezzjoni (limfopenija)
- tkissir malajr taċ-ċelluli tat-tumur li jirriżulta f'bidliet kimiċi fid-demem u fi ħsara għall-organi, inklużi l-kliewi, il-qalb, u l-fwied (sindrome tal-liži tat-tumur)

- fluwidu żejjed madwar il-pulmun li jista' jagħmilha diffiċli biex tiegħu n-nifs (effużjoni plewrali)
- raxx
- ħakk (prurite)

Jidhru fit-testijiet tad-demem

- livell baxx ta' fosfati, potassium, magnesium jew sodium fid-demem
- zieda fil-livell tal-kreatinina fid-demem, prodott li jirriżulta mit-tkissir tat-tessut tal-muskoli
- zieda fil-livell ta' proteini tal-fwied fid-demem, li jistgħu juru problemi bil-fwied

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Tepkinly

Tepkinly se jinħażen mit-tabib, l-infermier, jew l-ispizjar fl-isptar jew klinika. Biex taħzen Tepkinly b'mod korrett

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2 °C sa 8 °C).
- Tagħmlux fil-friża.
- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tepkinly 4 mg/0.8 mL huwa soluzzjoni kkoncentrata u għandu jiġi dilwit qabel l-użu.
- Jekk ma tintużax immedjatement, is-soluzzjoni ppreparata tista' tinħażen sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C mill-hin tal-preparazzjoni.
- F'dawn l-24 siegħa, is-soluzzjoni preparata tista' tinħażen sa 12-il siegħa f'temperatura ambjentali (20 °C - 25 °C) mill-bidu tal-preparazzjoni tad-doża sal-ġhoti.
- Ħalli s-soluzzjoni tad-dilwizzjoni tishon għat-temperatura tal-kamra qabel l-użu.

It-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek se jarmu kwalunkwe medicina li ma tkunx intużat, kif jitolbu l-liġijiet lokali. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni talambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tepkinly

- Is-sustanza attiva hi epcoritamab. Kull kunjett ta' 0.8 mL fih 4 mg ta' epcoritamab f'koncentrazzjoni ta' 5 mg/mL.
- L-eċċipjenti l-oħra huma sodium acetate trihydrate, acetic acid, sorbitol (E420), polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 "Tepkinly fih is-sodium" u "Tepkinly fih is-sorbitol").

Kif jidher Tepkinly u l-kontenut tal-pakkett

Tepkinly huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni. Huwa soluzzjoni bla kulur sa kemxejn safra pprovduta f'kunjett tal-ħgieg.

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Informazzjoni dettaljata u aġġornata dwar dan il-prodott hija wkoll disponibbli billi tiskennja l-kodiċi QR inkluż hawn taht jew fuq il-kartuna ta' barra bi smartphone. L-istess informazzjoni tinsab ukoll fuq il-URL li ġej: www.tepkinly.eu

Kodiċi QR li għandu jġi inkluż

Biex tisma' jew titlob kopja ta' dan il-fuljett bil-**<Braille>**, **<tipa kbira>** jew **<awdjo>**, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Epcoritamab jithejja u jingħata bħala injezzjoni taht il-gilda.
Kull kunjett ta' epcoritamab huwa intenzjonat għall-użu ta' darba biss.

Kull kunjett fih ammont żejjed li jippermetti l-għbid tal-ammont ittikkettat.

Epcoritamab għandu jiġi dilwit u mogħti minn professjonist tal-kura tas-saħħa bl-użu ta' teknika aseptika. Il-filtrazzjoni tas-soluzzjoni dilwita mhijiex meħtieġa.

Epcoritamab għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal frak u telf ta' kulur qabel ma jingħata. Il-konċentrat għandu jkun soluzzjoni bla kulur għal kemxejn safra. Tużahx jekk is-soluzzjoni jkollha telf ta' kulur, jew tkun imċajpra, jew jekk ikun hemm partikoli barranin.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni tad-doża għall-priming ta' 0.16 mg – 2 dilwizzjonijiet meħtieġa

Uża siringa, kunjett u labra ta' daqs xieraq għal kull pass tat-trasferiment.

- 1) Ipprepara kunjett ta' Tepkinly
 - a) Ohroġ kunjett wiehed ta' Tepkinly 4 mg/0.8 mL bit-tapp **blu ċar** minn ġol-frigġ.
 - b) Ħalli l-kunjett jilhaq it-temperatura tal-kamra għal mhux aktar minn siegħa.
 - c) Dawwar il-kunjett ta' Tepkinly bil-mod.

M'GĦANDEKX tħallat permezz tal-vortex jew tħawwad bil-qawwa l-kunjett.

- 2) Wettaq l-ewwel dilwizzjoni
 - a) Aghmel tikketta fuq kunjett ta' daqs xieraq bil-kliem "**dilwizzjoni A**".
 - b) Ittrasferixxi **0.8 mL ta' Tepkinly** għal ġol-kunjett **dilwizzjoni A**.
 - c) Ittrasferixxi **4.2 mL ta' sodium chloride u 9 mg/mL (0.9%) ta' soluzzjoni sterili** għal ġol-kunjett **dilwizzjoni A**. Is-soluzzjoni dilwita inizjali fiha 0.8 mg/mL ta' epcoritamab.
 - d) Dawwar bil-mod **lill-kunjett bid-dilwizzjoni** għal 30 – 45 sekonda.
- 3) Wettaq it-tieni dilwizzjoni
 - a) Aghmel tikketta fuq kunjett ta' daqs xieraq bil-kliem "**dilwizzjoni B**".
 - b) Ittrasferixxi **2.0 mL tas-soluzzjoni** mill-kunjett **dilwizzjoni A** għal ġol-kunjett **dilwizzjoni B**. Il-kunjett **dilwizzjoni A** m'għadux meħtieġ u għandu jintrema.
 - c) Ittrasferixxi **8.0 mL ta' sodium chloride u 9 mg/mL ta' soluzzjoni sterili** għal ġol-kunjett **dilwizzjoni B** biex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 0.16 mg/mL.
 - d) Dawwar bil-mod **lill-kunjett bid-dilwizzjoni B** għal 30 – 45 sekonda.
- 4) Iġbed id-doża
 - Iġbed **1.0 mL tal-epcoritamab dilwit** mill-kunjett **dilwizzjoni B** għal go siringa. Il-kunjett **dilwizzjoni B** m'għadux meħtieġ u għandu jintrema.
- 5) Aghmel tikketta fuq is-siringa
 - Aghmel tikketta fuq is-siringa bl-isem tal-prodott, bil-qawwa tad-doża (0.16 mg), bid-data u l-ħin tal-ġurnata.
- 6) Il-kunjett u kwalunkwe fdal ta' Tepkinly li ma jkunx intuża għandu jintrema skont ir-rekwiżiti lokali.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni tad-doża intermedja ta' 0.8 mg – dilwizzjoni wahda meħtieġa

Uża siringa, kunjett u labra ta' daqs xieraq għal kull pass tat-trasferiment.

- 1) Ipprepara kunjett ta' Tepkinly
 - a) Ohroġ kunjett wiehed ta' Tepkinly 4 mg/0.8 mL bit-tapp **blu ċar** minn ġol-frigġ
 - b) Ħalli l-kunjett jilhaq it-temperatura tal-kamra għal mhux aktar minn siegħa.
 - c) Dawwar il-kunjett ta' Tepkinly bil-mod.

M'GĦANDEKX tħallat permezz tal-vortex jew tħawwad bil-qawwa l-kunjett.

- 2) Wettaq id-dilwizzjoni
 - a) Aghmel tikketta fuq kunjett ta' daqs xieraq bil-kliem "**dilwizzjoni A**".
 - b) Ittrasferixxi **0.8 mL ta' Tepkinly** għal ġol-kunjett **dilwizzjoni A**.
 - c) Ittrasferixxi **4.2 mL ta' sodium chloride u 9 mg/mL (0.9%) ta' soluzzjoni sterili** għal ġol-kunjett **dilwizzjoni A** biex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' **0.8 mg/mL**.
 - d) Dawwar bil-mod **lill-kunjett bid-dilwizzjoni** għal 30 – 45 sekonda.

- 3) Iġbed id-doża
 - a) Iġbed **1.0 mL tal-epcoritamab dilwit** mill-kunjett **dilwizzjoni A** għal ġo siringa. Il-kunjett **dilwizzjoni A** m'għadux meħtieġ u għandu jintrema.
- 4) Aġmel tikketta fuq is-siringa
Aġmel tikketta fuq is-siringa bl-isem tal-prodott, bil-qawwa tad-doża (0.8 mg), bid-data u l-ħin tal-ġurnata.
- 5) Il-kunjett u kwalunkwe fdal ta' Tepkinly li ma jkunx intuża għandu jintrema skont ir-rekwiżiti lokali.

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tepkinly 48 mg soluzzjoni għall-injezzjoni epcoritamab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
 - It-tabib tiegħek se jagħtik Kard tal-Pazjent. Aqraha bir-reqqa u segwi l-istruzzjonijiet fuqha. Żomm din il-Kard tal-Pazjent fuqek f'kull mument.
 - Dejjem uri l-Kard tal-Pazjent lit-tabib jew lill-infermier meta tarahom jew jekk tmur l-isptar.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Tepkinly u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Tepkinly
3. Kif se jingħata Tepkinly
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Tepkinly
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Tepkinly u għalxiex jintuża

X'inhu Tepkinly

Tepkinly hija mediċina tal-kanċer li fiha s-sustanza attiva epcoritamab. Tepkinly jintuża wahdu (monoterapija) biex jittratta pazjenti adulti li għandhom kanċer tad-demem imsejjaħ limfoma diffuza taċ-ċelluli B kbar (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) meta l-marda tkun reġgħet giet lura jew ma rrisponditx għat-trattament preċedenti wara mill-inqas żewġ terapiji preċedenti.

Kif jaħdem Tepkinly

Epcoritamab huwa ddisinjat b'mod speċifiku biex jgħin is-sistema immuni tiegħek stess biex tattakka ċ-ċelluli tal-kanċer (limfoma). Epcoritamab jaġixxi billi jehel maċ-ċelloli immuni ta' ġismek u maċ-ċelloli tal-kanċer, u jgħaqqadhom, halli s-sistema immuni tiegħek tkun tista' toqtol iċ-ċelloli tal-kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Tepkinly

Tużax Tepkinly

Jekk inti allergiku għal epcoritamab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Jekk ikollok xi dubju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Tepkinly.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Tepkinly jekk inti

- għandek problemi attwali jew fil-passat kellek problemi bis-sistema nervuża tiegħek – bħal aċċessjonijiet
- għandek infezzjoni
- imissek tiegħu tilqima jew taf li jista' jkollok bżonn tiegħu waħda fil-futur qarib.

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik (jew jekk ikollok xi dubju), kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Tepkinly.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sintomi ta' xi wiehed mill-effetti sekondarji mnizzla hawn taht, matul jew wara t-trattament b'Tepkinly. Jista' jkollok bżonn trattament mediku addizzjonali.

- **Sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini** – kundizzjoni ta' theddida għall-ħajja li tikkawża deni, rimettar, diffikultà biex tiegħu n-nifs/qtuġh ta' nifs, tkexkix ta' bard, taħbit tal-qalb mgħaġġel, uġiġh ta' ras u sturdament jew sturdament ħafif assoċjata ma' mediċini li jstimulaw iċ-celluli T.

– Qabel kull injezzjoni taht il-ġilda, tista' tingħata mediċini li jgħinu biex jitnaqqsu l-effetti possibbli tas-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini.

- **ICANS (sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effettur immuni, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)**- Is-sintomi jistgħu jinkludu problemi bl-użu tal-lingwa (inkluż diskors, fehim, kitba u qari), ngħas, konfużjoni/diżorjentazzjoni, dgħufija fil-muskoli, aċċessjonijiet, nefha ta' parti mill-moħħ u telf tal-memorja.
- **Sindrome ta' liži tat-tumur** - xi nies jistgħu jiksbu livelli mhux tas-soltu ta' xi mluħa fid-demmm - ikkawżati mit-tkissir mgħaġġel taċ-ċelloli tal-kanċer waqt it-trattament. Dan jissejjaħ sindrome ta' liži tat-tumur (TLS).
 - It-tabib jew l-infermier tiegħek se jagħmlu testijiet tad-demmm biex jiċċekkjaw għal din il-kundizzjoni. Qabel kull injezzjoni taht il-ġilda, għandek tkun idratat sew u tista' tingħata mediċini oħra li jistgħu jgħinu biex jitnaqqsu livelli għoljin ta' aċidu uriku u biex jitnaqqsu l-effetti possibbli tas-sindrome ta' liži tat-tumur.
- **Aggravament tat-tumur** – hekk kif jtkisser il-kanċer tiegħek, dan jista' jirreaġixxi u jidher li jsir aghar – din tissejjaħ “reazzjoni ta' aggravament tat-tumur”.
- **Infezzjonijiet** – jista' jkollok sinjali ta' infezzjoni, bħal deni ta' 38 °C jew aktar, tkexkix ta' bard, sogħla jew uġiġh meta tghaddi l-awrina, li jistgħu jvarjaw skont fejn fil-ġisem tinstab l-infezzjon.

Tfal u adolexxenti

Tepkinly mhux rakkomandat fi tfal u adolexxenti taht it-18-il sena, peress li m'hemm l-ebda informazzjoni dwar l-użu f' dan il-grupp ta' etajiet.

Mediċini oħra u Tepkinly

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu jew tuża, hadt jew użajt dan l-aħħar jew tista' tiegħu jew tuża xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta ta' tabib u mediċini li ġejjin mill-ħxejjex.

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina. Tużax Tepkinly waqt it-tqala, peress li jista' jaffettwa lit-tarbija tiegħek fil-ġuf. It-tabib tiegħek jista' jsaqsik biex tagħmel test tat-tqala qabel tibda t-trattament.

Kontraċezzjoni

Jekk inti mara li jista' jkollok it-tfal, għandek tuża kontraċettiv effettiv biex tevita li tohroġ tqila waqt li tkun qed tiegħu Tepkinly u sa mill-anqas 4 xhur wara l-aħħar doża tiegħek ta' Tepkinly. Jekk tohroġ tqila matul dan iż-żmien, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek dwar metodi adegwati ta' kontraċezzjoni.

Treddigh

It-treddigh għandu jieqaf waqt it-trattament b'Tepkinly u għal mill-anqas 4 xhur wara l-aħħar doża. Mhux magħruf jekk Tepkinly jgħaddix fil-ħalib tas-sider u jekk jistax jaffettwa lit-tarbija tiegħek.

Fertilità

L-effett ta' Tepkinly fuq il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa mhux magħruf.

Sewqan u thaddim ta' magni

Minhabba sintomi possibbli ta' ICANS, għandek toqgħod attent waqt is-sewqan, iċ-ċiklizmu jew l-użu ta' magni tqal jew potenzjalment perikolużi. Jekk bhalissa għandek sintomi bħal dawn, evita dawn l-attivitajiet u kkuntattja lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek. Ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni dwar l-effetti sekondarji.

Tepkinly fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment "fielsa mis-sodium".

Tepkinly fih is-sorbitol

Din il-medicina fiha 21.9 mg sorbitol f'kull kunjett, li hu ekwivalenti għal 27.33 mg/mL.

3. Kif se jinghata Tepkinly

Tabib b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer se jiegħu ħsieb it-trattament tiegħek. Segwi l-iskeda tat-trattament spjegata lilek mit-tabib tiegħek.

Tepkinly se jinghatalek minn tabib jew infermier bħala injezzjoni taħt il-ġilda.

Tepkinly se jinghatalek f'ċikli ta' 28 jum, fuq skeda ta' dożaġġ mogħtija lilek mit-tabib tiegħek.

Inti ser tinghata Tepkinly skont l-iskeda li ġejja

Ċiklu	Skeda tad-dożaġġ
Ċikli 1 sa 3	Kull ġimgħa
Ċikli 4 sa 9	Kull ġimagħtejn
Ċikli 10 u lil hinn	Kull erba' ġimgħat

Jista' jkun li tinghata medicini ohra qabel ma tinghata Tepkinly. Dan biex jgħin li jiġu evitati reazzjonijiet bħas-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini u deni fiċ-Ċiklu 1 (u potenzjalment ċikli futuri).

Dawn il-medicini jistgħu jinkludu

- Kortikosteroidi – bħal prednisolone jew ekwivalenti
- Antistaminiku – bħal diphenhydramine
- Paracetamol

L-ewwel doża shiħa (48 mg) ta' Tepkinly se tinghatalek fiċ-Ċiklu 1 Jum 15. It-tabib tiegħek se jimmonitorja kif qed jaħdem it-trattament tiegħek u jitolbok tibqa' fl-isptar għal 24 siegħa wara l-

ewwel doża shiġha (48 mg) għaliex dan huwa meta reazzjonijiet bħal CRS, ICANS u deni huma l-aktar probabbli li jseħħu.

Inti ser tingħata Tepkinly sakemm it-tabib tiegħek jahseb li qed tibbenefika mit-trattament.

It-tabib tiegħek jista' jittardja jew iwaqqaf kompletament it-trattament tiegħek b'Tepkinly jekk ikollok ċerti effetti sekondarji.

Jekk tinsa tuża Tepkinly

Jekk tinsa jew tifle l-appuntament mediku tiegħek, aghmel iehor minnufih. Sabiex it-trattament ikun effettiv b'mod shiġh, huwa importanti ħafna li ma titlifix doża.

Jekk tieqaf tuża Tepkinly

Twaqqafx it-trattament b'Tepkinly sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. Dan minhabba li l-waqfien tat-trattament jista' jaggrava l-kundizzjoni tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi tal-effetti sekondarji serji li ġejjin. Jista' jkollok wiehed biss jew xi wħud minn dawn is-sintomi.

Sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini (CRS) (Komuni ħafna: jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10)

Is-sintomi jistgħu jinkludu

- deni
- rimettar
- sturdament jew sturdament ħafif
- tertir ta' bard
- taħbit tal-qalb mgħaġġel
- diffikultà biex tieħu n-nifs/qtuġh ta' nifs
- uġiġh ta' ras

Sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni (ICANS) (Komuni: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10)

- l-effetti fuq is-sistema nervuża tiegħek, li s-sintomi tagħhom jistgħu jseħħu jiem jew ġimgħat wara li tirċievi l-injezzjoni, jistgħu jkunu sottili fil-bidu. Xi wħud minn dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni immuni serja msejha "sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni" (ICANS). Is-sintomi jistgħu jinkludu
 - diffikultà biex titkellem jew tikteb
 - ngħas
 - konfużjoni/diżorjentazzjoni
 - dgħufija fil-muskoli
 - aċċessjonijiet
 - telf tal-memorja

Sindrome ta' liži tat-tumur (TLS) (Komuni: jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10)

Is-sintomi jistgħu jinkludu

- deni
- tertir ta' bard
- rimettar
- konfużjoni
- qtugħ ta' nifs
- aċċessjonijiet
- taħbit irregolari tal-qalb
- awrina skura jew imċajpra
- għeja mhux tas-soltu
- uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi

Effetti sekondarji oħra

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjament jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin jew jekk jaqilbu għall-aġar.

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

- infezzjoni virali
- pnemonja (infezzjoni fil-pulmun)
- tnaqqis fil-ġuħ
- taħbit irregolari tal-qalb
- uġiġħ fl-ghadam, fil-ġogi, fil-ligamenti u fil-muskoli
- uġiġħ madwar iż-żaqq
- uġiġħ ta' ras
- dardir
- dijarea
- rimettar
- għeja
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni
- deni
- nefha

Jidhru fit-testijiet tad-demem

- livelli baxxi ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demem li jiġġieldu l-infezzjoni (newtopenija)
- livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demem, li jista' jikkawża għeja, ġilda ċara u qtugħ ta' nifs (anemija)
- livelli baxxi ta' plejtlits tad-demem, li jista' jwassal għal hrug ta' demem u tbenġil (tromboċitopenija)

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- deni minhabba infezzjoni meta jkollok livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demem (newtopenija bid-deni)
- infezzjonijiet tal-apparat respiratorju ta' fuq (infezzjoni tal-passaġġi tan-nifs)
- nodi limfatiċi minfuħin u sensitivi, uġiġħ fis-sider, sogħla jew diffikultà biex tieħu n-nifs, uġiġħ fis-sit tat-tumur (aggravament tat-tumur)
- infezzjonijiet ikkawżati minn fungus (ikkawżati minn tip ta' mikrobu li jissejjaħ fungus)
- infezzjonijiet fil-ġilda
- reazzjoni ta' periklu għall-ħajja li l-ġisem ikollu għal infezzjoni (sepsis)
- tnaqqis f'tip ta' ċellula bajda tad-demem imsejjaħ limfoċita, li jista' jaffettwa l-kapaċità ta' ġismek li jiġġieldu l-infezzjoni (limfopenija)
- livell baxx ta' fosfati fid-demem, potassium jew magnesium
- tkissir malajr taċ-ċelluli tat-tumur li jirriżulta f'bidliet kimiċi fid-demem u fi ħsara għall-organi, inklużi l-kliewi, il-qalb, u l-fwied (sindrome tal-liži tat-tumur)

- fluwidu żejjed madwar il-pulmun li jista' jagħmilha diffiċli biex tiegħu n-nifs (effużjoni plewrali)
- raxx
- ħakk (prurite)

Jidhru fit-testijiet tad-demem

- livell baxx ta' fosfati, potassium, magnesium jew sodium fid-demem
- zieda fil-livell tal-kreatinina fid-demem, prodott li jirriżulta mit-tkissir tat-tessut tal-muskoli
- zieda fil-livell ta' proteini tal-fwied fid-demem, li jistgħu juru problemi bil-fwied

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Tepkinly

Tepkinly se jinħażen mit-tabib, l-infermier, jew l-ispizjar fl-isptar jew klinika. Biex taħzen Tepkinly b'mod korrett

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Żommu kiesaħ waqt il-ħażna u l-ġarr (2 °C sa 8 °C).
- Tagħmlux fil-friza.
- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Tepkinly 4 mg/0.8 mL huwa soluzzjoni kkoncentrata u għandu jiġi dilwit qabel l-użu.
- Jekk ma tintużax immedjatement, is-soluzzjoni ppreparata tista' tinħażen sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C mill-ħin tal-preparazzjoni.
- F'dawn l-24 siegħa, is-soluzzjoni preparata tista' tinħażen sa 12-il siegħa f'temperatura ambjentali (20 °C - 25 °C) mill-bidu tal-preparazzjoni tad-doża sal-ġhoti.
- Ħalli s-soluzzjoni tad-dilwizzjoni tishon għat-temperatura tal-kamra qabel l-użu.

It-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek se jarmu kwalunkwe medicina li ma tkunx intużat, kif jitolbu l-liġijiet lokali. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tepkinly

- Is-sustanza attiva hi epcoritamab. Kull kunjett ta' 0.8 mL fih 48 mg ta' epcoritamab f'koncentrazzjoni ta' 60 mg/mL.
- L-eċċipjenti l-oħra huma sodium acetate trihydrate, acetic acid, sorbitol (E420), polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 "Tepkinly fih is-sodium" u "Tepkinly fih is-sorbitol").

Kif jidher Tepkinly u l-kontenut tal-pakkett

Tepkinly huwa soluzzjoni għall-injezzjoni. Huwa soluzzjoni bla kulur sa kemxejn safra pprovduta f'kunjett tal-ħgieg.

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Informazzjoni dettaljata u aġġornata dwar dan il-prodott hija wkoll disponibbli billi tiskennja l-kodiċi QR inkluż hawn taht jew fuq il-kartuna ta' barra bi smartphone. L-istess informazzjoni tinsab ukoll fuq il-URL li ġej: www.tepkinly.eu

Kodiċi QR li għandu jiġi inkluż

Biex tisma' jew titlob kopja ta' dan il-fuljett bil-**<Braille>**, **<tipa kbira>** jew **<awdjo>**, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Epcoritamab jithejja u jingħata bħala injezzjoni taht il-gilda.
Kull kunjett ta' epcoritamab huwa intenzjonat għall-użu ta' darba biss.

Kull kunjett fih ammont żejjed li jippermetti l-għbid tal-ammont ittikkettat.

Epcoritamab għandu jiġi dilwit u mogħti minn professjonist tal-kura tas-saħħa bl-użu ta' teknika asettika - **ebda dilwizzjoni meħtieġa.**

Il-kunjett Tepkinly 48 mg jiġi bħala soluzzjoni lesta għall-użu li ma teħtieġ dilwizzjoni qabel ma tingħata. Il-filtrazzjoni tas-soluzzjoni mhijiex meħtieġa.

Epcoritamab għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal frak u telf ta' kulur qabel ma jingħata. Il-konċentrat għandu jkun soluzzjoni bla kulur għal kemxejn safra. Tużahx jekk is-soluzzjoni jkollha telf ta' kulur, jew tkun imċajpra, jew jekk ikun hemm partikoli barranin.

1) Ipprepara kunjett ta' Tepkinly a) Ohroġ kunjett wiehed ta' Tepkinly 48 mg bit-tapp orangjo minn ġol-frigġ. b) Ħalli l-kunjett jilhaq it-temperatura tal-kamra għal mhux aktar minn siegħa. c) Dawwar il-kunjett ta' Tepkinly bil-mod. M'GħANDEKX thallat permezz tal-vortex jew thawwad bil-qawwa l-kunjett.
2) Iġbed id-doża Iġbed 0.8 mL ta' Tepkinly mill-kunjett għal ġo siringa.
3) Aġħmel tikketta fuq is-siringa Aġħmel tikketta fuq is-siringa bl-isem tal-prodott, bil-qawwa tad-doża (48 mg), bid-data u l-ħin tal-ġurnata.
4) Il-kunjett u kwalunkwe fdal ta' Tepkinly li ma jkunx intuża għandu jintrema skont ir-rekwiżiti lokali.

Hażna għal Tepkinly ippreparat

- Uża immedjatement jew aħžen is-soluzzjoni ta' Tepkinly fi frigġ u ilqa' mid-dawl għal massimu ta' 24 siegħa f' temperatura ta' 2 °C sa 8 °C mill-ħin tal-preparazzjoni.
- F'dawn l-24 siegħa, is-soluzzjoni ta' Tepkinly tista' tinħażen sa 12-il siegħa f' temperatura tal-kamra mill-bidu tal-preparazzjoni tad-doża sal-ġħoti.
- Imminimizza l-esponiment għad-dawl ta' binhar.
- Ħalli s-soluzzjoni ta' Tepkinly tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel l-ġħoti.
- Armi kull fdal tas-soluzzjoni ta' Tepkinly li ma tkunx intużat matul il-ħin tal-ħżin permess.

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.