

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICIJNALI

Tepkinly 4 mg/0.8 mL 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 Činiż (CHO, Chinese hamster ovary) permezz tat-teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett ta' Tepkinly fih 21.9 mg sorbitol u 0.42 mg polysorbate 80.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

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

4. TAGħrif 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.

Tepkinly bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari (FL, follicular lymphoma) rikaduta jew refrattorja wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika.

4.2 Pożoġi u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoġi

L-iskeda tal-premedikazzjoni u tad-doża rakkomandata

Tepkinly għandu jingħata skont l-iskeda taż-żieda fid-doża li ġejja f'ċikli ta' 28 jum li hija deskritta fit-Tabella 1 għal pazjenti b'limfoma diffużi taċ-ċelluli B kbar u Tabella 2 għal pazjenti b'limfoma

follikulari.

Tabella 1 Skeda taż-żieda fid-doża maqsuma f'2 stadji ta' Tepinkly għal pazjenti b'limfoma diffuża taċ-ċelluli B kbar

Skeda tad-dožagg	Čiklu tat-trattament	Jiem	Doża ta' epcoritamab (mg) ^a
Kull ġimgħa	Čiklu 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	Čikli 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Kull ġimġhtejn	Čikli 4 - 9	1, 15	48 mg
Kull erba' ġimgħat	Čiklu 10 +	1	48 mg

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

Tabella 2: Skeda taż-żieda fid-doża maqsuma fi 3 stadji ta' Tepinkly għal pazjenti b'limfoma follikulari

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

^a0.16 mg hija doża tal-priming, 0.8 mg hija doża intermedja, 3 mg hija t-tieni doża intermedja u 48 mg hija doża shiħa.

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 3.

Tabella 3 Premedikazzjoni ta' Epcoritamab

Čiklu	Pazjent li jehtieġ premedikazzjoni	Premedikazzjoni	Għoti
Čiklu 1	Il-pazjenti kollha	Dexamethasone ^b (15 mg orali jew ġol-vini) jew Prednisolone (100 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'Čiklu 1

		<ul style="list-style-type: none"> Diphenhydramine (50 mg orali jew gólvini) jew ekwivalenti Paracetamol (650 sa 1 000 mg orali) 	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minuta qabel kull għot iż-żgħiex ta' epcoritamab
Čiklu 2 u lil hinn	Pazjenti li esperjenzaw CRS ta' Grad 2 jew 3 ^a b'doża preċedenti	Dexamethasone ^b (15 mg orali jew gólvini) jew Prednisolone (100 mg orali jew gólvini) jew ekwivalenti	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 minuta qabel l-għot 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 ebda grad ta' CRS sussegwenti

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

^bDexamethasone huwa l-kortikosterojdi preferut għal profilassi għal CRS abbaži tal-istudju ta' Ottimizzazzjoni GCT3013-01.

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.

Huwa rrakkomandat ġafna li l-pazjenti kollha jsegu l-linji gwida li ġejjin dwar il-fluwidi matul Čiklu 1, sakemm ma jkunx medikament kontraindikat:

- Ixrob 2-3 L ta' fluwidu matul 1-24 siegħa ta' qabel kull għot iż-żgħiex ta' epcoritamab
- Waqqaf l-għoti ta' mediċini kontra l-pressjoni għolja għal 24 siegħa qabel kull għot iż-żgħiex ta' epcoritamab
- Agħti 500 mL ta' fluwidu iż-żotonoči gólvina (IV, *intravenous*) fil-jum meta jingħata epcoritamab qabel l-għoti tad-doża; U
- Ixrob 2-3 L ta' fluwidu matul 1-24 siegħa ta' wara kull għot iż-żgħiex ta' epcoritamab.

Huma rrakkomandat li pazjenti f'riskju akbar tas-sindrome kliniku ta' liżi tat-tumur (CTLS, clinical tumour lysis syndrome) għandhom jirċievu idratazzjoni u trattament profilattiku b'aġġent li jbaxxi l-acidu uriku.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sinjalji u s-sintomi ta' CRS u/jew is-sindrome ta' newrottoxicità assoċjata maċ-ċelluli effeturi immuni (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) u mmanigġġati skont il-linji gwida tal-prattika attwali wara l-għoti ta' epcoritamab. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar is-sinjalji u s-sintomi assoċjati ma' CRS u ICANS u dwar li għandhom ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk fi kwalunkwe ħin iseħħu xi sinjalji jew sintomi (ara sejjoni 4.4).

Il-pazjenti b'DLBCL għandhom jibqgħu l-isptar għal 24 siegħa wara l-għoti tad-doża ta' 48 mg ta' Jum 15 ta' Čiklu 1 għal monitoraġġ tas-sinjalji u s-sintomi ta' CRS u/jew ICANS.

Modifikasi 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, ipoksa, u pressjoni baxxa. Jekk ikun hemm suspect ta' CRS, immaniġġja skont ir-rakkomandazzjonijiet fit-Tabella 4. Pazjenti li jesperjenzaw CRS għandhom jiġu mmonitorjati aktar ta' spiss waqt l-għoti skedat li jmiss ta' epcoritamab.

Tabella 4 Gwida dwar il-klassifikazzjoni u l-immaniġġjar tas-CRS

Grad^a	Terapija rrakkomandata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
Grad 1 • Deni (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$)	Ipprovd 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 • Għandha tiġi kkunsidrata terapija kontra c-ċitokini b'tocilizumab ^d Għal CRS b'ICANS fl-istess hin irreferi għal Tabella 5	Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment tas-CRS jiġi solvut

Grad^a	Terapija rrakkodata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
Grad 2 • Deni (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) u • Pressjoni baxxa li ma tkunx teħtieġ vasopressors u/jew • Ipoksa li tkun teħtieġ ossiġnu bi fluss baxx ^e permezz ta' kannula nażali jew blow-by	Ipprovdi kura ta' appoġġ bħal antipiretiċi u idratazzjoni ġol-vini Dexamethasone ^b għandu jiġi kkunsidrat Hija rrakkodata terapija kontra c-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-vini għandhom jingħataw sa ma jkun hemm titjib kliniku Għal CRS b'ICANS fl-istess hin irreferi għal Tabella 5	Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment tas-CRS jiġi solvut
Grad 3 • Deni (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) u • Pressjoni baxxa li tkun teħtieġ vasoppressor b'vasopressin jew mingħajru u/jew • Ipoksa li tkun teħtieġ ossiġnu ta' fluss għoli ^f permezz ta' kannula nażali, maskra tal-wiċċe, maskra non-rebreather, jew maskra venturi	Ipprovdi kura ta' appoġġ bħal antipiretiċi u idratazzjoni ġol-vini Dexamethasone ^c għandu jingħata Hija rrakkodata terapija kontra c-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-vini għandhom jingħataw sa ma jkun hemm titjib kliniku Għal CRS b'ICANS fl-istess hin irreferi għal Tabella 5	Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment tas-CRS jiġi solvut F'każ ta' CRS ta' Grad 3 li jdum aktar minn 72 siegħa, epcoritamab għandu jitwaqqaf Jekk iseħħu 2 avvenimenti separati ta' CRS ta' Grad 3, anki jekk l-avveniment jgħaddi għall-Grad 2 fi żmien 72 siegħa, epcoritamab għandu jitwaqqaf
Grad 4 • Deni (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) u • Pressjoni baxxa li tkun teħtieġ ≥ 2 vasoppressors (minbarra vasopressin) u/jew	Ipprovdi kura ta' appoġġ bħal antipiretiċi u idratazzjoni ġol-vini Dexamethasone ^c għandu jingħata Hija rrakkodata terapija kontra c-ċitokini b'tocilizumab ^d Jekk is-CRS hija refrattorja għal dexamethasone u tocilizumab: <ul style="list-style-type: none">• Immunosuppressanti^g alternattivi u	Waqqaf epcoritamab b'mod permanenti

Grad^a	Terapija rrakkodata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
<ul style="list-style-type: none"> Ipoksa li tkun teħtieg ventilazzjoni bi pressjoni pozittiva (eż., CPAP, BiPAP, intubazzjoni u ventilazzjoni mekkanika) 	<p>methylprednisolone 1 000 mg/jum minn ġol-vini għandhom jingħataw sa ma jkun hemm titjb kliniku</p> <p>Għal CRS b'ICANS fl-istess ħin irreferi għal Tabella 5</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 sīgħat

^dTocilizumab 8 mg/kg ġol-vini fuq perjodu ta' siegħa (kull doża m'għandhiex taqbeż 800 mg). Irrepeti tocilizumab wara mill-inqas 8 sīgħat kif meħtieg. Massimu ta' 2 doži f'perjodu ta' 24 siegħa

^eOssigħu bi fluss baxx huwa definit bħala ossigħu mogħti b'rata ta' < 6 L/minuta

^fOssigħu bi fluss għoli huwa definit bħala ossigħu mogħti b'rata ta' ≥ 6 L/minuta

^gRiegler L et al. (2019)

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

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sinjalji u s-sintomi ta' ICANS. Kawżi oħra ta' sintomi newroloġici għandhom jiġu esklużi. Jekk ikun hemm suspett ta' ICANS, immaniġġa skont ir-rrakkodatazzjonijiet fit-Tabella 5.

Tabella 5 Gwida dwar il-klassifikazzjoni u l-immaniġġjar ta' ICANS

Grad^a	Terapijarrakkodata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
Grad 1^b Punteggie ICE ^c 7-9 ^b jew, livell imnaqqas ta' koxjenza ^b : wieħed iqum b'mod spontanju	<p>Trattament b'dexamethasone^d</p> <p>Ikkunsidra prodotti mediciinali mhux sedattivi kontra l-accessjonijiet (eż., levetiracetam) sakemm l-ICANS jiġi solvut</p> <p>L-ebda CRS fl-istess ħin:</p> <ul style="list-style-type: none"> It-terapija kontra č-ċitokini mhix irrakkodata <p>Għal ICANS b'CRS fl-istess ħin:</p> <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 Punteggie ICE ^c 3-6 jew, livell imnaqqas ta' koxjenza ^b : wieħed iqum meta jiġi msejjah	<p>Trattament b'dexamethasone^f</p> <p>Ikkunsidra prodotti mediciinali mhux sedattivi kontra l-accessjonijiet (eż., levetiracetam) sakemm l-ICANS jiġi solvut</p> <p>L-ebda CRS fl-istess ħin:</p> <ul style="list-style-type: none"> It-terapija kontra č-ċitokini mhix irrakkodata 	Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment jiġi solvut

Grad^a	Terapijarrakkodata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
	<p>Għal ICANS b'CRS fl-istess ħin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trattament b'dexamethasone^d • Aġħżel immunosuppressanti alternattivi^e flosk tocilizumab, jekk possibbli 	
Grad 3^b Puntegg ICE ^c 0-2 jew, livell imnaqqas ta' koxjenza ^b : wieħed iqum biss għal stimolu tas-sens tal-mess, jew aċċessjonijiet ^b , jew: <ul style="list-style-type: none"> • kwalunkwe aċċessjoni klinika, fokali jew generalizzata li tissolva malajr, • aċċessjonijiet mhux konvulsivi fuq l-elettroencefalogramma (EEG) li jiġu solvuti b'intervent, jew żieda fil-pressjoni intrakranjali: edema fokali/lokali^b fuq newroimmaġini^f 	<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 mediciinati mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) sakemm l-ICANS jiġi solvut <p>L-ebda CRS fl-istess ħin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • It-terapija kontra ċ-ċitokini mhix irrakkomandata <p>Għal ICANS b'CRS fl-istess ħin:</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 • Aġħżel immunosuppressanti alternattivi^e flosk tocilizumab, jekk possibbli 	Waqqaf epcoritamab b'mod permanenti
Grad 4^b Puntegg ICE ^{c, b} 0 jew, livell imnaqqas ta' koxjenza ^b jew: <ul style="list-style-type: none"> • il-pazjent ma jistax jiġi f'sensih jew jeħtieg stimuli vigoruži jew ripetittivi tas-sens tal-mess biex jiġi f'sensih, jew sturdament jew koma, jew aċċessjonijiet ^b , jew: <ul style="list-style-type: none"> • aċċessjoni fit-tul ta' theddida għall-hajja (> 5 minuti), jew • aċċessjonijiet kliniči jew elettriċi ripetittivi mingħajr ritorn għal-linjalba bażi bejniethom, jew sejbiet motorji ^b : <ul style="list-style-type: none"> • dgħufija motorja fokali profonda bħal empareżi jew parapareżi, jew żieda 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 mediciinati mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) sakemm l-ICANS jiġi solvut</p> <p>L-ebda CRS fl-istess ħin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • It-terapija kontra ċ-ċitokini mhix irrakkomandata <p>Għal ICANS b'CRS fl-istess ħin:</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 • Aġħżel immunosuppressanti alternattivi^e flosk tocilizumab, jekk possibbli 	Waqqaf epcoritamab b'mod permanenti

Grad^a	Terapijarrakkodata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
<p>intrakranjali/edema cérébrali,^b, b'sinjali/sintomi bħal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edema cérébrali diffuża fuq in-newroimmagini, jew • qagħda deċerebrata jew dekortikata, <p>jew</p> <ul style="list-style-type: none"> • paralizi tan-nerv kranjali VI, jew • papilloedema, jew • trijade ta' Cushing 		

^aICANS ikklassifikat bi qbil mal-Klassifikazzjoni tal-ICANS b'Kunsens tal-ASTCT

^bIl-grad tal-ICANS huwa determinat mill-aktar avveniment sever (puntegg ICE, livell ta' koxjenza, aċċessjonijiet, sejbiet motorji, zieda fl-ICP/edema cérébrali) mhux attribwibbli għal xi kawża oħra

^cJekk il-pazjent jista' jiġi f'sensih u kapaciċċi 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 oggett, eż., ipponta lejn arlogg, pinna, buttuna = 3 punti); Isegwi l-Ordnijiet (eż., "urini 2 swaba" jew "aghlaq għajnejk u oħrog il-ilsienek" = 1 punt); Kitba (kapacità 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.

^dDexamethasone għandu jingħata f'doża ta' 10 mg ġol-vini kull 12-il siegħa

^eRiegler L et al. (2019)

^fDexamethasone 10-20 mg ġol-vini kull 12-il siegħa

^gDexamethasone 10-20 mg ġol-vini kull 6 sīgħat

Tabella 6 Modifikasi fid-doża rakkodata ġħal reazzjonijiet avversi oħra

Reazzjoni Avversa¹	Severità¹	Azzjoni
Infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.4)	Gradi 1-4	<ul style="list-style-type: none"> • Żomm epcoritamab f'pazjenti b'infezzjoni attiva, sakemm 1-infezzjoni tħaddi • Għal Grad 4, ikkunsidra t-twaqqif ta' epcoritamab b'mod permanenti
Newtropenija jew newtropenija bid-deni (ara sezzjoni 4.8)	Għadd assolut ta' newtrophili ta' inqas minn $0.5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf epcoritamab sakemm 1-ghadd assolut ta' newtrophili ikun $0.5 \times 10^9/L$ jew oħla
Tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.8)	Għadd tal-plejtlits inqas minn $50 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf epcoritamab sakemm 1-ghadd tal-plejtlits ikun $50 \times 10^9/L$ jew oħla
Reazzjonijiet avversi oħra (ara sezzjoni 4.8)	Grad 3 jew oħla	<ul style="list-style-type: none"> • Waqqaf epcoritamab sakemm it-tossċitā tonqos għal Grad 1 jew għal-linja bażi

¹Abbaži tal-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi (NCI CTCAE, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Verżjoni 5.0.

Doża maqbuża jew imdewma

Linfoma difuža tač-ċelluli B kbar

Huwa meħtieġ ciklu ta' priming mill-ġdid (identiku għaż-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 shiħa (48 mg), jew
- Jekk ikun hemm aktar minn 6 ġimġħat bejn id-dożi sħaħ (48 mg)

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

Linfoma follikulari

Huwa meħtieġ ciklu ta' priming mill-ġdid (identiku għaż-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 8 ijiem bejn id-doża intermedja (0.8 mg) u t-tieni doża intermedja (3 mg), jew
- Jekk ikun hemm aktar minn 14-il jum bejn it-tieni doża intermedja (3 mg) u l-ewwel doża shiħa (48 mg), jew
- Jekk ikun hemm aktar minn 6 ġimġħat bejn kwalunkwe żewġ dożi sħaħ (48 mg)

Wara ċ-ċiklu tal-priming mill-ġdid, il-pazjent għandu jerġa' jibda t-trattament b'Jum 1 tač-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 ħafif 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 rakkmandazzjoni 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 ħafif, 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 rakkmandazzjoni dwar id-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat sa sever (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċċja 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' iffel tal-addome jew il-koxxa. Huwa rrakkomandat li s-sit tal-injezzjoni jinbidel min-naħha tax-xellug għan-naħha tal-lemin jew viċeversa b'mod speċjali matul l-iskeda tal-għoti ta' kull ġimgħa (jigifieri, Ċikli 1-3).

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott medicinali 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 medicinali bijologici, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rekordjati.

Sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini (CRS)

CRS, li jista' jkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali, seħħ f'pazjenti li kienu qed jircievu epkoritamab. 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, uġiġi ta' ras u qtugħi ta' nifs.

Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti tas-CRS seħħew fiċ-Čiklu 1 u kienu assoċjati mal-ewwel doža shiħa ta' epkoritamab. Agħti kortikosterojdi bhala 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-ġħoti ta' epkoritamab.

Mal-ewwel sinjali jew sintomi ta' CRS, għandu jinbeda trattament b'kura ta' appoġġ b'tocilizumab u/jew kortikosterojdi kif xieraq (ara sezzjoni 4.2, Tabella 4). Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar is-sinjali u s-sintomi assoċjati ma' CRS u l-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jikkuntattjaw lill-professionist tal-kura tas-saħħa tagħhom u jfittu attenzjoni medika immedjata jekk fi kwalunkwe ħin iseħħu xi sinjali jew sintomi. L-immaniġġjar tas-CRS jista' jkun jeħtieġ jew dewmien temporanju jew it-twaqqif ta' epkoritamab abbażi tas-severità tas-CRS (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti b'DLBCL għandhom jibqgħu l-isptar għal 24 siegħa wara l-ġħoti tad-doža ta' 48 mg ta' Jum 15 ta' Ċiklu 1 għal monitoraġġ tas-sinjali u s-sintomi ta' CRS.

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

ICANS, inkluż avveniment fatali, seħħ f'pazjenti li kienu qed jircievu epkoritamab. ICANS jista' jippreżenta bhala afażja, bidla fil-livell ta' koxjenza, indeboliment tal-hillet konjittivi, dgħufija motorja, aċċessjonijiet, u edema cerebrali.

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

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sinjali u s-sintomi ta' ICANS wara l-ġħoti ta' epkoritamab.

Mal-ewwel sinjali jew sintomi ta' ICANS, għandu jinbeda trattament b'kortikosterojdi u prodotti medicinali ta' kontra l-accċessjonijiet mhux sedattivi kif xieraq (ara sezzjoni 4.2, Tabella 5). 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-sahha tagħhom u jfittxu attenzjoni medika immedjata jekk fi kwalunkwe ħin iseħħu xi sinjali jew sintomi. Epcoritamab għandu jiddewwem jew jitwaqqaf kif rakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti b'DLBCL għandhom jibqgħu l-isptar għal 24 siegħa wara l-ġħoti tad-doża ta' 48 mg ta' Jum 15 ta' Ċiklu 1 għal monitoraġġ tas-sinjali u s-sintomi ta' ICANS.

Infezzjonijiet serji

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

Għandu jiġi evitat l-ġħoti ta' epcoritamab f'pazjenti b'infezzjonijiet sistemiċi attivi b'sinifikat kliniku. Kif xieraq, għandhom jingħataw antimikrobiċi bhala 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-ġħoti ta' epcoritamab, u jiġu ttrattati b'mod xieraq. F'każ ta' newtropenija bid-deni, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal infezzjoni u mmaniġġati bl-antibijotici, fluwidi u kura oħra ta' appoġġ, skont il-linji gwida lokali.

Sindrome ta' liži tat-tumur (TLS)

TLS ġie rrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu epcoritamab (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti f'riskju akbar ta' TLS għandhom jirċievu idratazzjoni u trattament profilattiku b'aġġent 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-demm u l-anormalitajiet għandhom jiġu mmaniġġati minnufih.

Aggravament tat-tumur

Aggravament tat-tumur ġie rrappurtat f'pazjenti li kienu qed jiġu ttrattati b'epcoritamab (ara sezzjoni 4.8). Il-manifestazzjonijiet tiegħu jistgħu jinkludu wġiġi lokalizzat u nefha. Konsistenti mal-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' epcoritamab, aggravament tat-tumur x'aktarx li jseħħi minħabba l-influss ta' ċelluli T fis-siti tat-tumur wara l-ġħoti ta' epcoritamab.

Ma hemm l-ebda fattur ta' riskju spċificu għall-aggravament tat-tumur li ġie identifikat; madankollu, hemm riskju akbar ta' kompromess u morbidità minħabba 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 kritiči.

Marda negattiva għas-CD20

Hemm *data* limitata disponibbli dwar pazjenti b'DLBCL negattiva għas-CD20 u pazjenti b'FL negattiva għas-CD20 ittrattati b'epcoritamab, u huwa possibbli li pazjenti b'DLBCL negattiva għas-CD20 u pazjenti b'FL negattiva għas-CD20 jistgħu jiksbu inqas beneficiċċi meta mqabbla ma' pazjenti b'DLBCL pożittiva għas-CD20 u pazjenti b'FL pożittiva għas-CD20, rispettivament. Għandhom jiġu kkunsidrati r-riskji u l-benefiċċċi potenzjali assoċċjati mat-trattament ta' pazjenti b'DLBCL u FL negattivi għas-CD20 b'epcoritamab.

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 tiddeskrivi s-sintomi ta' CRS u ICANS li, jekk jiġu esperjenzati, għandhom iwasslu lill-pazjent biex ifittex ġħajnuna medika immedjata.

Tilqim

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

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

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

Dan il-prodott medicinali fih 0.42 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett, ekwivalenti għal 0.4 mg/mL. Polysorbate 80 jista' jikkawża reazzjonijiet allerġiči.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Elevazzjoni temporanja ta' certi 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 treddiġħ

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 doža. Fin-nisa bil-potenzjal li joħorġu tqal, ivverifika jekk humiex tqal qabel ma jinbeda t-trattament b'epcoritamab.

Tqala

Abbaži tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħi, epcoritamab jista' jikkawża īxsara lill-fetu, inkluż limfoċitopenija 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 jirriżulta fl-esponiment tal-fetu. Avża lin-nisa tqal dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu. L-użu ta' epcoritamab mhux irrakkommandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddiġħ

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

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 tħaddem magni

Epcoritamab għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem 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 perikoluži.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' epcoritamab ġiet evalwata fi studju GCT3013-01 ta' fergħa waħda fejn il-pazjenti ma ntgħażlux b'mod każwali, fi 382 pazjent b'limfoma taċ-ċelluli B kbar rikaduta jew refrattorja (N=167), limfoma follikulari (N=129) u limfoma follikulari (skeda taż-żieda fid-doża maqsuma fi 3 stadji N=86) wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika u li inkluda l-pazjenti kollha li rregistraw ghad-doża ta' 48 mg u rċevew mill-inqas doża waħda ta' epcoritamab.

It-tul medjan tal-esponenti għal epcoritamab kien ta' 4.9 xhur (medda: < 1 sa 30 xahar).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 20\%$) kien CRS, reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, għeja, infezzjoni virali, newtropenija, uġiġi muskolu-skeletriku, deni, u dijarea.

Reazzjonijiet avversi serji seħħew f'50% tal-pazjenti. L-aktar reazzjoni avversa serja frekwenti ($\geq 10\%$) kienet is-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini (34%). Erbatax-il pazjent (3.7%) esperjenzaw reazzjoni avversa fatali (9 pazjenti (2.4%) kellhom pnewmonja, 4 pazjenti (1.0%) kellhom infezzjoni virali, u pazjent wieħed (0.3%) kellu ICANS).

Reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif seħħew f'6.8% tal-pazjenti. It-twaqqif ta' epcoritamab minħabba pnewmonja seħħi f'14-il (3.7%) pazjent, infezzjoni virali fi 8 (2.1%) pazjenti, għeja f'2 (0.5%) pazjenti, fejn pazjent wieħed (0.3%) kellu CRS, ICANS, jew dijarea.

Dewmien tad-doża minħabba reazzjonijiet avversi seħħi fi 42% tal-pazjenti. Reazzjonijiet avversi li wasslu għal dewmien fid-doża ($\geq 3\%$) kienu infezzjonijiet virali (17%), CRS (11%), newtropenija (5.2%), pnewmonja (4.7%), infezzjoni tal-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (4.2%), u deni (3.7%).

Ir-riskju ta' ICANS f'pazjenti b'FL tnaqqas wara l-implementazzjoni tal-iskeda rakkomandata taż-żieda fid-doża maqsuma fi 3 stadji.

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi għal epcoritamab minn studji kliniči (Tabella 7) huma elenkti 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 ppreżentati f'ordni fejn dawk l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 7 Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti b'LBCL jew FL rikaduta jew refrattorja ttrattati b'epcoritamab fl-istudju GCT3013-01

Sistema tal-klassifika tal-organi / terminu preferut jew reazzjoni avversa	Il-gradi kollha	Grad 3-4
Infezzjoni u infestazzjoni		
Infezzjoni virali ^a	Komuni ħafna	Komuni
Pnewmonja ^b	Komuni ħafna	Komuni

Sistema tal-klassifika tal-organi / terminu preferut jew reazzjoni avversa	Il-gradi kollha	Grad 3-4
Infezzjoni tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju ^c	Komuni ħafna	Komuni
Infezzjoni kkawżata minn fungus ^d	Komuni	
Sepsi ^e	Komuni	Komuni
Ćellulite	Komuni	Komuni
Neoplažmi beninni, malinni u dawk mhux spċifikati (inkluzi ċesti u polipi)		
Aggravament tat-tumur	Komuni	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika		
Newtropenija ^f	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Anemija ^g	Komuni ħafna	Komuni
Trombočitopenija ^h	Komuni ħafna	Komuni
Limfopenija ⁱ	Komuni ħafna	Komuni
Newtropenija bid-deni	Komuni	Komuni
Disturbi fis-sistema immunitarja		
Sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini ^f	Komuni ħafna	Komuni
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		
Tnaqqis fl-aptit	Komuni ħafna	Mhux komuni
Ipokalemija	Komuni	Komuni
Ipofosfatimija	Komuni	Komuni
Ipomanjeżemija	Komuni	Mhux komuni
Sindrome tal-liżi tat-tumur ^k	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża		
Uġiġħ ta' ras	Komuni ħafna	Mhux komuni
Sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni ^f	Komuni	
Disturbi fil-qalb		
Arritmiji tal-qalb ^l	Komuni	Mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
Effużjoni plewrali	Komuni	Komuni
Disturbi gastro-intestinali		
Dijarea	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Uġiġħ addominali ^m	Komuni ħafna	Komuni
Dardir	Komuni ħafna	Mhux komuni
Rimettar	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		
Raxx ⁿ	Komuni ħafna	
Hakk	Komuni	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		
Uġiġħ muskolu-skeletriku ^o	Komuni ħafna	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		
Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ^p	Komuni ħafna	
Gheja ^q	Komuni ħafna	Komuni
Deni ^r	Komuni ħafna	Komuni
Edema ^s	Komuni ħafna	Komuni
Investigazzjonijiet		
Žieda fl-alanine aminotransferase	Komuni	Komuni
Žieda fl-aspartate aminotransferase	Komuni	Komuni
Žieda fil-krejatinina fid-demm	Komuni	
Tnaqqis fis-sodium fid-demm ^t	Komuni	Mhux komuni

Sistema tal-klassifika tal-organi / terminu preferut jew reazzjoni avversa	Il-gradi kollha	Grad 3-4
Żieda fl-alkaline phosphatase	Komuni	

Ir-reazzjonijiet avversi gew 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, korjoretiniekkawżata minn citomegalovirus, kolite kkawżata minn citomegalovirus, infezzjoni taċ-ċitomegalovirus, riattivazzjoni tal-infezzjoni taċ-ċitomegalovirus, gastroenterite virali, herpes simplex, riattivazzjoni tal-herpes simplex, infezzjoni tal-virus tal-herpes, herpes zoster, herpes orali, sindrome ta' wara COVID-19 akut, u infezzjoni tal-virus tal-varicella zoster

^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, kandidjaži fl-esofagu, kandidjaži orali u kandidjaži orofaringeali

^eSepsis tinkludi batterimja, sepsis, u xokk settiku

^fNewtropenija tinkludi newtropenija u tnaqqis fl-ghadd tan-newtropili

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

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

ⁱLimfopenija tinkludi ghadd immaqqas ta' limfociti u limfopenija

^jL-avvenimenti gew ikklassifikati bl-użu tal-kriterji tal-kunsens tas-Socjetà Amerikana għat-Trapjanti u t-Terapija Ċellulari (ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy)

^kIs-Sindrome tal-Liżi tat-Tumur kliniku gie kklassifikat abbaži ta' Cairo-Bishop

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

^mUġiġi addominali jinkludi skumdità addominali, uġiġi addominali, uġiġi fil-parti t'isfel tal-addome, uġiġi fil-parti ta' fuq tal-addome, u sensittività addominali

ⁿRaxx jinkludi raxx, raxx eritematuż, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx bil-hakk, raxx pustulari, u raxx vexxikulari

^oUġiġi muskolu-skeletriku jinkludi wgiġi fid-dahar, uġiġi fl-ghadam, uġiġi fil-ġenb, uġiġi muskolu-skeletriku fis-sider, uġiġi muskolu-skeletriku, mijalġija, uġiġi fl-ghonq, uġiġi fis-sider mhux kardijaku, uġiġi, uġiġi fl-estremità, u uġiġi fis-sinsla tad-dahar

^pReazzjonijiet 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, għoqda żgħira fis-sit tal-injezzjoni, edema fis-sit tal-injezzjoni, uġiġi fis-sit tal-injezzjoni, hakk 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.

^qGħejja tinkludi astenja, għejja, u letarġiġa

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

^sEdema tinkludi edema fil-wiċċ, edema ġeneralizzata, edema, edema periferali, nefha periferali, nefha, u nefha tal-wiċċ

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini

Skeda taż-żieda fid-doża magsuma f'2 stadji (limfoma taċ-ċelluli B kbar u limfoma follikulari)

Fi studju GCT3013-01, CRS ta' kwalunkwe grad seħħi fi 58% (171/296) tal-pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli B kbar u limfoma follikulari ttrattati b'epcoritamab fl-iskeda taż-żieda fid-doża maqsuma f'2 stadji. L-inċidenza ta' Grad 1 kienet 35%, ta' Grad 2 kienet 21%, u Grad 3 seħħi fi 2.4% tal-pazjenti. CRS rikorrenti seħħi f'21% tal-pazjenti. CRS ta' kwalunkwe grad seħħi f'9.8% tal-pazjenti wara d-doża tal-priming (Čiklu 1 Jum 1); 13% wara d-doża intermedja (Čiklu 1, Jum 8); 51% wara l-ewwel doża sħiħa (Čiklu 1, Jum 15), 6.5% wara t-tieni doża sħiħa (Čiklu 1 Jum 22) u 3.7% wara t-

tielet doža shiha (Čiklu 2 Jum 1) jew lil hinn. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' CRS mill-aktar doža reċenti ta' epcoritamab li nghatat kien jumejn (medda: 1 sa 12-il jum). Il-ħin medjan għall-bidu wara l-ewwel doža shiha kien 19.3-il siegħa (medda: < 0.1 sa 7 ijiem). Is-CRS issolviet f'99% tal-pazjenti, u t-tul medjan tal-avvenimenti tas-CRS kien jumejn (medda 1 sa 54 jum).

Mill-171 pazjent li esperjenzaw CRS, l-aktar sinjali u sintomi komuni tas-CRS kienu jinkludu deni 99%, pressjoni baxxa 32% u ipoksja 16%. Sinjali u sintomi oħra ta' CRS f'≥ 3% tal-pazjenti kienu jinkludu tkexkix ta' bard (11%), takikardija (inkluża takikardija sinusali (11%)), uġiġi ta' ras (8.2%), dardir (4.7%), u rimettar (4.1%). Żieda temporanja fl-enzimi tal-fwied (ALT jew AST > 3xULN) seħħet flimkien ma' CRS f'4.1% tal-pazjenti b'CRS. Ara t-taqsima 4.2 u 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Skeda taż-żieda fid-doža maqsuma f'3 stadiji għal limfoma follikulari

Fi studju GCT3013-01, CRS ta' kwalunkwe grad seħħ f'49% (42/86) tal-pazjenti ttrattati b'epcoritamab skont l-iskeda rakkodata taż-żieda fid-doža maqsuma fi 3 stadiji għal limfoma follikulari. L-inċidenza ta' Grad 1 kienet 40%, ta' Grad 2 kienet 9%. Ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment ta' CRS ta' Grad ≥3. CRS rikorrenti seħħ f'23% tal-pazjenti. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti ta' CRS seħħew matul Čiklu 1, fejn 48% tal-pazjenti esperjenzaw avveniment. F'Čiklu 1, CRS seħħ f'12% tal-pazjenti wara d-doža tal-priming (Čiklu 1 Jum 1). f'5.9% tal-pazjenti wara d-doža intermedja (Čiklu 1 Jum 8), f'15% tal-pazjenti wara t-tieni doža intermedja (Čiklu 1 Jum 15), u f'37% tal-pazjenti wara l-ewwel doža shiha (Čiklu 1 Jum 22). Iż-żmien medjan għall-bidu ta' CRS mill-aktar doža reċenti ta' epcoritamab li nghatat kien ta' 59 siegħa (medda: 1 sa 8 ijiem). Iż-żmien medjan għall-bidu wara l-ewwel doža shiha kien ta' 61 siegħa (medda: 1 sa 8 ijiem). Is-CRS issolviet f'100% tal-pazjenti, u t-tul medjan tal-avvenimenti tas-CRS kien jumejn (medda 1 sa 14-il jum).

Reazzjonijiet avversi serji minħabba CRS seħħew fi 28% tal-pazjenti li rċevew epcoritamab. Dewmien għad-doža minħabba CRS seħħ f'19% tal-pazjenti li rċevew epcoritamab.

Mit-42 pazjent li esperjenzaw CRS fid-doža rakkodata, l-aktar sinjali u sintomi komuni ($\geq 10\%$) tas-CRS kienu jinkludu deni (100%) u pressjoni baxxa (14%). Barra l-użu tal-kortikosterojdi, tocilizumab intuża għall-immaniġġjar tal-avveniment tas-CRS fi 12% tal-pazjenti.

Sindrome ta' newrotosiċità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni

Fi studju GCT3013-01, ICANS seħħ f'4.7% (18/382) tal-pazjenti ttrattati b'epcoritamab; 3.1% esperjenzaw Grad 1 u 1.3% esperjenzaw Grad 2. Pazjent wieħed (0.3%) esperjenza avveniment ICANS ta' Grad 5 (fatali). Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel ICANS mill-bidu tat-trattament b'epcoritamab (Čiklu 1 Jum 1) kien 18-il jum (medda: 8 sa 141 jum). ICANS issolva f'94% (17/18) tal-pazjenti b'kura ta' appoġġ. Iż-żmien medjan għar-riżoluzzjoni tal-ICANS kien jumejn (medda: 1 sa 9 ijiem). Fit-18-il pazjent b'ICANS, il-bidu ta' ICANS kien qabel is-CRS fi 11% tal-pazjenti, kien fl-istess hin tas-CRS f'44%, kien wara l-bidu tas-CRS fi 17%, u kien fl-assenza ta' CRS fi 28%.

Infezzjonijiet serji

Limfoma taċ-ċelluli B kbar

Fi studju GCT3013-01, infezzjonijiet serji ta' kwalunkwe grad seħħew f'25% (41/167) tal-pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli B kbar ittrattati b'epcoritamab. L-aktar infezzjonijiet serji frekwenti kienu jinkludu COVID-19 (6.6%), pnewmonja mill-COVID-19 (4.2%), pnewmonja (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 (Čiklu 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.

Limfoma follikulari

Fi studju GCT3013-01, infezzjonijiet serji ta' kwalunkwe grad seħħew fi 32% (68/215) tal-pazjenti b'limfoma follikulari ttrattati b'epcoritamab. L-aktar infezzjonijiet serji frekwenti kienu jinkludu

COVID-19 (8.8%), pnewmonja mill-COVID-19 (5.6%), pnewmonja (3.7%), infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina (1.9%), u pnewmonja kkawżata minn *Pneumocystis jirovecii* (1.4%). Iż-żmien medjan ġħall-bidu tal-ewwel infezzjoni serja mill-bidu tat-trattament b'epcoritamab (Ciklu 1 Jum 1) kien 81 jum (medda: 1 sa 636 jum), b'tul medjan ta' 18-il jum (medda: 4 sa 249 jum). Avvenimenti ta' infezzjonijiet ta' Grad 5 seħħew fi 8 (3.7%) pazjenti, li 6 (2.8%) minnhom kienu attribwiti ġħall-COVID-19 jew pnewmonja mill-COVID-19.

Newtropenia

Fi studju GCT3013-01, newtropenia ta' kwalunkwe grad seħħet fi 28% (105/382) tal-pazjenti, inklusi 23% ta' avvenimenti ta' Grad 3-4. Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel avveniment ta' newtropenia/tnaqqis fl-ġħadd tan-newtrophili kien 65 jum (medda: 2 sa 750 jum), b'tul medjan ta' 15-il jum (medda: 2 sa 415-il jum). Mill-105 pazjenti li kellhom avvenimenti ta' newtropenia/tnaqqis fl-ġħadd tan-newtrophili, 61% irċevew G-CSF biex jittrattaw l-avvenimenti.

Sindrome ta' liži tat-tumur

Fi studju GCT3013-01, TLS seħħ f'1.0% (4/382) tal-pazjenti. Iż-żmien medjan ġħall-bidu kien 18-il jum (medda: 8 sa 33 jum), u t-tul medjan kien 3 ijiem (medda: 2 sa 4 ijiem).

Aggravament tat-tumur

Fl-istudju GCT3013-01, aggravament tat-tumur seħħ f'1.6% (6/382) tal-pazjenti, u f'kollha kien ta' grad 2. Iż-żmien medjan ġħall-bidu kien ta' 19.5-il jum (medda ta' 9 sa 34 jum), u t-tul medjan kien ta' 9 ijiem (medda ta' 1 sa 50 jum).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspetti

Huwa importanti li jiġi rrappurtati reazzjonijiet avversi suspetti wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendix V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastici, aġenti antineoplastici oħra, kodici ATC: L01FX27

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Epcoritamab huwa antikorp umanizzat bispecifiku għal IgG1 li jingħaqad ma' epitope extraċellulari specifiku ta' CD20 fuq iċ-ċelluli B u ma' CD3 fuq iċ-ċelluli T. L-attività ta' epcoritamab tiddependi fuq l-involviment simultanju ta' ċelluli tal-kanċer li jesprimu CD20 u ċelluli T endoġeni li jesprimu CD3 minn epcoritamab li jinduċi l-attivazzjoni specifika taċ-ċelluli T u l-qtil medjet minn ċelluli T ta' ċelluli li jesprimu CD20.

Ir-reġjun Fc ta' epcoritamab jiġi mitfi biex jiġi evitati mekkaniżmi effetturi immuni indipendenti mill-mira, bhal ċitotossiċità cellulari dipendenti fuq l-antikorpi (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity), ċitotossiċità cellulari dipendenti fuq il-komplement (CDC, complement-dependent

cellular cytotoxicity), u fagoċitosi cellulari dipendenti fuq l-antikorpi (ADCP, antibody-dependent cellular phagocytosis).

Effetti farmakodinamiċi

Epcoritamab ikkawża tnaqqis rapidu u sostnūt taċ-ċelluli B li jiċċirkolaw (definit bħala għadd ta' CD19 ta' ċelluli B ≤ 10 ċelluli/ μL) fl-individwi li għandhom ċelluli B traċċċabbli fil-bidu tat-trattament). Kien hemm 21% tal-individwi (n=33) b'DLBCL u 50% tal-individwi (n=56) b'FL li kellhom ċelluli B li jiċċirkolaw traċċċabbli fil-bidu tat-trattament. Tnaqqis temporanju fiċ-ċelluli T li jiċċirkolaw ġie osservat immedjatament wara kull doža f'Čiklu 1 u segwita minn espansjoni taċ-ċelluli T f'ċikli sussegwenti.

Fi studju GCT3013-01, wara l-ġhoti ta' epcoritamab taħt il-ġilda skont l-iskeda rakkomandata taż-żieda fid-doža maqsuma f'2 stadji f'pazjenti b'LBCCL, żidiet temporanji u modesti ta' livelli fiċ-ċirkolazzjoni ta' citokini magħżula (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2, u IL-10) seħħew l-aktar wara l-ewwel doža shiha (48 mg), bl-oħla livelli bejn jum 1 sa 4 ijiem wara d-doža. Il-livelli taċ-ċitokini reggħu lura għal-linja bażi qabel id-doža shiha li kien imiss, madankollu elevazzjonijiet taċ-ċitokini setgħu jiġi osservati wkoll wara Čiklu 1.

Fi studju GCT3013-01, wara l-ġhoti ta' epcoritamab taħt il-ġilda skont l-iskeda rakkomandata taż-żieda fid-doža maqsuma fi 3 stadji f'pazjenti b'FL, il-livelli medjani ta' IL-6 assoċjati mar-riskju ta' CRS baqgħu baxxi b'mod konsistenti wara kull doža f'Čiklu 1 u lil hinn, b'mod partikolari wara l-ewwel doža shiha, meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew żieda fid-doža maqsuma f'2 stadji.

Immunogeničità

L-antikorpi kontra l-mediċina (ADA, *anti-drug antibodies*) instabu b'mod komuni. L-inċidenza ta' ADAs li feġġew mit-trattament bl-iskeda taż-żieda fid-doža maqsuma f'2 stadji (0.16/0.8/48 mg) fil-popolazzjoni kkombinata ta' DLBCL u FL kienet 3.4% (3.4% pozittivi, 93.9% negattivi u 2.7% indeterminati, N=261 pazjent evalwabbi) u 3.3% (3.3% pozittivi, 95% negattivi u 1.7% indeterminati, N=60 pazjent evalwabbi), fi studji GCT3013-01 u GCT3013-04, rispettivament.

L-inċidenza ta' ADAs li feġġew mit-trattament bl-iskeda taż-żieda fid-doža maqsuma fi 3 stadji (0.16/0.8/3/48 mg) fil-koorti tal-ottimizzazzjoni ta' FL kienet 7% (7% pozittivi, 91.5% negattivi u 1.4% indeterminati, N=71 pazjent evalwabbi) fi studju GCT3013-01. Individwu huwa kklassifikat bħala indeterminat jekk il-pazjent ikun ikkonfermat li huwa pozittiv għall-ADA fil-linja bażi iżda ma jkun hemm l-ebda rekord pozittiv ikkonfermat waqt it-trattament jew jekk it-titru tar-rekord ikkonfermat ta' pozittività għall-ADA waqt it-trattament ikun daqs dak tal-linja bażi jew inqas.

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 gewx evalwati.

Effikaċja klinika u sigurtà

Limfoma diffużha taċ-ċelluli B kbar

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 diffużha taċ-ċelluli B kbar (DLBCL). L-istudju jinkludi parti ta' eskalazzjoni tad-doža 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), inkluži 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 inkluži fl-istudju kien jeħtieg 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' patologija rappreżentattiv, trapjant awtologu preċedenti ta' ċelluli staminali ematopojetici (HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation) li ma rnexxiex jew li ma kinux eligibbli għal HSCT awtologu, pazjenti li kellhom l-ghadd tal-limfoċiti $< 5 \times 10^9/L$, u pazjenti b'mill-inqas terapija 1 preċedenti b'antikorpi monoklonali anti-CD20.

L-istudju eskluda pazjenti b'limfoma b'involviment tas-sistema nervuża centrali (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-krejatinina inqas minn 45 mL/min, b'alanine aminotransferase > 3 darbiet 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-effikaċċja għet evalwata f'139 pazjent b'DLBCL li kienu rċevel mill-inqas doža waħda ta' epcoritamab SC f'ċikli ta' 4 ġimgħat, jiġifieri, 28 jum. Il-monoterapija b'epcoritamab ngħatat skont l-iskeda rakkomandata taż-żieda fid-doža maqsuma f'2 stadiji kif gej:

- 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 accċettabbli.

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi jidhru fit-Tabella 8.

Tabella 8 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)
Irġiel, n (%)	85 (61)
Razza, n (%)	
Bojod	84 (60)
Asjatiċi	27 (19)
Oħrajn	5 (4)
Mħux Irrappurtat	23 (17)
Status tal-prestazzjoni tal-ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stadju tal-marda ^c fid-dijanjoži 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 Ĝenetiċi/Tliet Varjazzjonijiet Ĝenetiċi (Double-hit/Triple-hit), n (%)	12 (14)

Karatteristici	(N = 139)
HSCT awtologu preċedenti	26 (19)
Terapija preċedenti; n (%)	
CAR-T preċedenti	53 (38)
Marda primarja refrattorja ^a	82 (59)
Refrattorja għal ≥ 2 linji konsekutivi ta' terapija preċedenti kontra l-limfoma ^b	104 (75)
Refrattorja għall-ahħar linja ta' terapija antineoplastika sistemika ^b	114 (82)
Refrattorja għal terapija preċedenti kontra CD20	117 (84)
Refrattorja għal CAR-T	39 (28)

^aPazjent jitqies bħala refrattorju primarju jekk il-pazjent huwa refrattorju għat-terapija ta' kontra l-limfoma tal-ewwel linja.

^bPazjent 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.

^cSkont il-Klassifikazzjoni Ann Arbor tal-Istadji.

^d Analizi FISH post hoc tal-laboratorju ċentrali twettqet fuq sezzjonijiet dijanostici disponibbli tat-tessut tat-tumur fil-linjal bażi minn 88 pazjent b'DLBCL.

Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċċa kien ir-rata ta' respons ġeneral (ORR, overall response rate) determinata mill-kriterji Lugano (2014) kif evalwata mill-Kumitat ta' Reviżjoni Indipendent (IRC, Independent Review Committee). Iż-żmien medjan ta' segwit kien 15.7 xhur (medda: 0.3 sa 23.5 xahar). It-tul medjan tal-esponent kien 4.1 xhur (medda: 0 sa 23 xahar).

Tabella 9 Riżultati tal-effikaċċa 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 = respons komplut; DOR = tul tar-rispons; DOCR = it-tul tar-rispons komplut; IRC = kumitat ta' reviżjoni indipendent; ORR = rata ta' respons globali; PR = respons parzjali; TTR = ħin għar-rispons

^aIddeterminat mill-kriterji Lugano (2014) kif evalwat minn kumitat ta' reviżjoni indipendent (IRC)

^bInkluži 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).

Limfoma follikulari

Studju GCT3013-01 kien prova open-label, multi-koorti, multiċentrika, ta' fergħa waħda li evalwat epcoritamab bħala monoterapija f'pazjenti b'limfoma follikulari (FL) rikaduta jew refrattorja wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika. L-istudju jinkludi parti ta' eskalazzjoni tad-doża, parti ta'

espansjoni u parti ta' ottimizzazzjoni taż-żieda fid-doża maqsuma fi 3 stadji. Il-parti ta' espansjoni tal-istudju inkludiet koorti ta' limfoma mhux Hodgkin aggressiva (aNHL), koorti ta' NHL indolenti (iNHL) u koorti ta' limfoma tač-ċelluli mantle (MCL). Il-koorti pivotali tal-iNHL kien jinkludi pazjenti b'FL. Il-pazjenti li ġew inkluži fl-istudju kien jeħtieġ li jkollhom neoplażma tač-ċelluli B maturi CD20+ dokumentata skont il-klassifikasi tal-2016 tad-WHO jew il-klassifikasi tal-2008 tad-WHO abbażi ta' rapport ta' patologija rappreżentattiv b'FL 1-3A istologika u kkonfermata fid-dijanjoži inizjali mingħajr evidenza klinika jew patologika tat-trasformazzjoni. Il-pazjenti kollha kellhom mard rikadut jew refrattorju ghall-ahħar linja ta' terapija preċedenti u kienu ġew ittrattati minn qabel b'mill-inqas 2 linji ta' terapija antineoplastika sistemika, inkluži mill-inqas terapija waħda b'antikorpi monoklonali kontra CD20 u aġġent alkiliku jew lenalidomide. L-istudju eskluda pazjenti b'involviment tas-CNS tal-limfoma, bi trapjant ta' HSCT allogeniku jew ta' organu solidu, b'mard infettiv attiv kontinwu, kwalunkwe pazjent b'immunità indebolita magħrufa tač-ċelluli T, bi tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn 45 mL/min, b'alanine aminotransferase >3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal u bi frazzjoni ta' tfigħ il-barra kardijaku inqas minn 45%. L-effikaċċja ġiet evalwata f'128 pazjent li kienu rċevew epcoritamab minn taħt il-ġilda (SC) f'ċikli ta' 4 ġimħat, jiġifieri, 28 jum. Epcoritamab ingħata bhala monoterapija skont skeda taż-żieda fid-doża maqsuma f'2 stadji kif ġej:

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

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

In-numru medjan ta' ċikli mibdija kien 8 u 60% rċevew 6 ċikli.

Id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi jidhru fit-Tabella 10.

Tabella 10: Demografija u karatteristiċi fil-linja bażi ta' pazjenti b'FL fl-istudju GCT3013-01

Karatteristiċi	(N = 128)
Età	
Medjan, snin (minimu, massimu)	65 (39, 84)
< 65 sena, n (%)	61 (48)
65 sa < 75 sena, n (%)	50 (39)
≥ 75 sena, n (%)	17 (13)
Irġiel, (%)	79 (62)
Razza, n (%)	
Bojod	77 (60)
Asjatiċi	7 (6)
Oħrajn	2 (1.6)
Mhux Irrappurtat	42 (33)
Status tal-prestazzjoni tal-ECOG; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Numru ta' linji preċedenti tat-terapiji, n (%)	
Medjan (minimu, massimu)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥4	40 (31)
Klassifikazzjoni Ann Arbor tal-Istadji; (%)	
Stadju III/IV	109 (85)
FLIPI fil-linja bażi, n (%)	
2	31 (24)
3-5	78 (61)

Karatteristici	(N = 128)
Mard Bulky, n (%)	33 (26)
Terapija Precedenti; n (%)	
Trapjant awtologu ta' ċelluli staminali	24 (19)
Terapija b'ċelluli tar-riċettur tal-antigen kimeriku (CAR)-T	6 (5)
Terapija b'rituximab flimkien ma' lenalidomide	27 (21)
Inibitor PI3K	29 (23)
Progressjoni tal-marda fi żmien 24 xahar tal-ewwel terapija sistemika	67 (52)
Refrattorju għal:	
≥ 2 linji konsekutivi ta' terapija precedenti kontra l-limfoma	70 (55)
L-aħħar linja ta' terapija antineoplastika sistemika	88 (69)
Terapija precedenti b'antikorpi monoklonali kontra CD20	101 (79)
Kemm it-terapija b'antikorpi monoklonali kontra CD20 kif ukoll dik tal-alkilazzjoni	90 (70)

L-effikaċja ġiet stabilita abbaži ta' rata ta' rispons ġenerali (ORR) determinata mill-kriterji Lugano (2014) kif evalwata mill-Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti (IRC). Iż-żmien medjan ta' segwitu għal DOR kien 16.2-il xahar. Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 11.

Tabella 11 Riżultati tal-Effikaċja fl-Istudju GCT3013-01 f'Pazjenti b'FL

Punt ta' tmiem ^a Valutazzjoni tal-IRC	Epcoritamab (N=128)
ORR ^b , n (%) (95% CI)	106 (83) (75.1, 88.9)
CR ^b , n (%) (95% CI)	81 (63) (54.3, 71.6)
PR ^b , n (%) (95% CI)	25 (20) (13.1, 27.5)
DOR ^b	
Medjan (95% CI), xħur	21.4 (13.7, NR)
DOCR ^b	
Medjan (95% CI), xħur	NR (21.4, NR)
Stima ta' 12-il xahar, % (95% CI)	78.6 (67.3, 86.4)
TTR, medjan (medda), xħur	1.4 (1, 3)

CI = intervall ta' kinfidenza; CR = rispons komplut; DOR = tul tar-rispons; DOCR = it-tul tar-rispons komplut; IRC = kumitat ta' reviżjoni indipendenti; ORR = rata ta' rispons globali; PFS = sopravivenza ħielsa mill-progressjoni; TTR = hin għar-rispons

^aIddeterminat mill-kriterji Lugano (2014) kif evalwat minn kumitat ta' reviżjoni indipendenti (IRC)

^bKien jinkludi pazjenti b'PD inizjali skont Lugano jew IR skont LYRIC li aktar tard kisbu PR/CR.

Iż-żmien medjan għal CR kien 1.5 xahar (medda: 1.2 sa 11.1-il xahar).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea ghall-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 imniżżejjel 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 medicijnali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' ‘approvazzjoni kondizzjonali’. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott medicijnali. L-Āgenzija Ewropea ghall-Medicijni ser tirrevedi informazzjoni ġidida dwar dan il-prodott medicijnali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieg.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika tal-popolazzjoni wara l-ghoti 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-mediciċina 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.

F’pazjenti b’LBCL fi studju GCT3013-01, ibbażat fuq esponenti stmati individwalment bl-użu ta’ mudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni, wara d-doża SC rakkomandata ta’ epcoritamab 48 mg skont l-iskeda taż-żieda fid-doża maqsuma f’2 stadji, 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-dožaġġ ta’ kull ġimġha. Is-C_{trough} f’Għimgħa 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 ġimġajtejn). 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 ġimġħat). Is-C_{trough} għall-iskeda q4W hija 1.2 (130%) mcg/mL.

Il-parametri tal-esponenti ta’ epcoritamab f’pazjenti b’FL kienu konsistenti mal-parametri tal-esponenti li dehru fil-pazjenti b’LBCL. L-esponenti għal epcoritamab huma simili bejn individwi b’FL li rċevew l-iskeda taż-żieda fid-doża maqsuma fi 3 stadji u l-iskeda taż-żieda fid-doża maqsuma f’2 stadji ħlief għal konċentrazzjonijiet minimi l-aktar baxxi b’mod temporanju, kif mistenni, f’Ciklu 1 Jum 15 wara t-tieni doża intermedja (3 mg) bl-iskeda taż-żieda fid-doża maqsuma fi 3 stadji meta mqabbla mal-ewwel doża shiħa ta’ 48 mg bl-iskeda taż-żieda fid-doża maqsuma f’2 stadji.

Assorbiment

L-ogħla konċentrazzjonijiet seħħew 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 centrali 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 aċċidi amminiċi permezz ta’ mogħidijiet kataboliċi.

Eliminazzjoni

Epcoritamab huwa mistenni li jgħaddi minn tnejħiha medjata minn mira saturabbi. It-tnejħiha 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 shiħa ta’ epcoritamab (48 mg) varjat minn 22 sa 25 jum skont il-frekwenza tad-dožaġġ.

Popolazzjonijiet specjali

Ma kien osservat l-ebda effett klinikament importanti fuq il-farmakokinetika ta' epcoritamab (l-AUC f' Ċiklu 1 kienet madwar is-36%) abbaži tal-età (20 sa 89 sena), is-sess, jew ir-razza/etniċità (Bojud, Asjatiċi, u oħrajn), indeboliment tal-kliewi ħafif għal moderat bi tneħħija tal-krejatinina (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 172 kg) għandu effett statistikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' epcoritamab. Abbaži ta' analiżi tal-esponiment-rispons u d-data klinika, meta jitqiesu l-esponenti 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-esponenti muħwiex 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 tossiči f'annimali

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

Mutaġeniċità

Ma sarux studji dwar il-mutaġeniċità b'epcoritamab.

Karċinoġeniċità

Ma sarux studji dwar il-karċinoġeniċità b'epcoritamab.

Indeboliment tal-fertilità

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

6. TAGĦRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium acetate trihydrate

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

6.2 Inkompatibiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali u/jew dilwenti oħra jien tħali fuq imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

Sentejn.

Epcoritamab dilwit jew ippreparat

L-istabbiltà kimika u fizika waqt l-użu għet 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 mikrobijologiku, 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 itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C dment li d-dilwizzjoni tkun saret f'kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żommu kiesah 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.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni/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-ħgieg tat-Tip I b'tapp tal-gomma tal-bromobutyl miksi b'fluworopolimeru fis-sit tal-kuntatt u siġill tal-aluminju b'tapp tal-plastik blu ċar li jinqala' b'saba' wieħed, li jkun fih 4 mg għal kull 0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni.

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Epcoritamab għandu jiġi ppreparat u jingħata minn fornitur tal-kura tas-saħħha bħala 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-ghoti ta' epcoritamab iseħħi fuq perjodu ta' čikli ta' 28 jum, skont l-iskeda tad-dožaġġ f'sezzjoni 4.2.

Epcoritamab għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal frak u telf ta' kultur qabel ma jingħata. Is-soluzzjoni għall-injezzjoni għandha tkun soluzzjoni bla kultur għal kemxejn safra. Tużahx jekk is-soluzzjoni jkollha telf ta' kultur, 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 meħtiega.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni tad-doża għall-priming ta' 0.16 mg – 2 dilwizzjoni jiet meħtieġa Uža siringa, kunjett u labra ta' daqs xieraq għal kull pass tat-trasferiment.

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

M'GHANDEKX thallat permezz tal-vortex jew thawwad bil-qawwa l-kunjett.

- 2) Wettaq l-ewwel dilwizzjoni
 - a) Agħmel tikketta fuq kunjett vojt ta' daqs xieraq bil-kliem “**dilwizzjoni A**”.
 - b) Ittrasferixxi **0.8 mL ta' epcoritamab** 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 **dilwizzjoni A** għal 30 – 45 sekonda.
- 3) Wettaq it-tieni dilwizzjoni
 - a) Agħmel tikketta fuq kunjett vojta 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 (0.9%) ta' soluzzjoni sterili** għal ġol-kunjett **dilwizzjoni B** biex tagħmel konċentrazzjoni finali ta' 0.16 mg/mL.
 - d) Dawwar bil-mod lill-kunjett **dilwizzjoni B** għal 30 – 45 sekonda.
- 4) Igħbed id-doża
 - a) Igħbed **1.0 mL tal-epcoritamab dilwit** mill-kunjett **dilwizzjoni B** għal go siringa. Il-kunjett **dilwizzjoni B** m'għadux meħtieġ u għandu jintrema.
- 5) Agħmel tikketta fuq is-siringa
Agħmel tikketta fuq is-siringa bl-isem tal-prodott, bil-qawwa tad-doża (0.16 mg), bid-data u l-hin tal-ġurnata. Dwar kif taħżeen epcoritamab dilwit u ppreparat, ara sejjoni 6.3.
- 6) Il-kunjett u kwalunkwe fdal ta' epcoritamab li ma jkunx intuża għandu jintrema skont ir-rekwiżiti lokali.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni tad-doża intermedja ta' 0.8 mg – dilwizzjoni wahda meħtieġa Uža siringa, kunjett u labra ta' daqs xieraq għal kull pass tat-trasferiment.

- 1) Ipprepara kunjett ta' epcoritamab
 - a) Ohroġ kunjett wieħed ta' epcoritamab 4 mg/0.8 mL bit-tapp **blu ċar** minn ġol-frigg.
 - b) Halli l-kunjett jilhaq it-temperatura tal-kamra għal mhux aktar minn siegħa.
 - c) Dawwar il-kunjestt ta' epcoritamab bil-mod.
- 2) Wettaq id-dilwizzjoni
 - a) Agħmel tikketta fuq kunjett ta' daqs xieraq bil-kliem “**dilwizzjoni A**”.
 - b) Ittrasferixxi **0.8 mL ta' epcoritamab** 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 konċentraqżżjoni finali ta' 0.8 mg/mL.
 - d) Dawwar bil-mod lill-kunjett **dilwizzjoni A** 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 meħtieg u għandu jintrema.
4)	Aghmel tikketta fuq is-siringa Aghmel tikketta fuq is-siringa bl-isem tal-prodott, bil-qawwa tad-doża (0.8 mg), bid-data u l-hin tal-ġurnata. Dwar kif taħżeen epcoritamab dilwit u ppreparat, ara sezzjoni 6.3.
5)	Il-kunjett u kwalunkwe fdal ta' epcoritamab li ma jkunx intuża għandu jintrema skont ir-rekwiziti lokali.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni tat-tieni doża intermedja ta' 3 mg – Mhi meħtieġa l-ebda dilwizzjoni

Doża ta' 3 mg ta' epcoritamab hija meħtieġa għal pazjenti b'FL biss (ara sezzjoni 4.2).

1) Ipprepara kunjett ta' epcoritamab

- a) Ohroġ kunjett wieħed ta' epcoritamab 4 mg/0.8 mL bit-tapp **blu čar** minn ġol-frigġ.
- b) Halli l-kunjett jilhaq it-temperatura tal-kamra għal mhux aktar minn siegħa.
- c) Dawwar il-kunjett ta' epcoritamab bil-mod.

M'GHANDEKX thallat permezz tal-vortex, jew thawwad bil-qawwa l-kunjett.

2) Iġbed id-doża

Iġbed **0.6 mL ta' epcoritamab** għal ġo siringa.

3) Aghmel tikketta fuq is-siringa

Aghmel tikketta fuq is-siringa bl-isem tal-prodott, bil-qawwa tad-doża (3 mg), bid-data u l-hin tal-ġurnata. Dwar kif taħżeen 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 medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligħiex 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/TIĞ DID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Settembru 2023

Data tal-ahħar tiġid: 17 ta' Lulju 2024

10. DATA TA' REVIŽJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediciinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu/en>.

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICIÑALI

Tepkinly 48 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' 0.8 mL fih 48 mg epcoritamab f'konċentrazzjoni 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 Činiż (CHO, Chinese hamster ovary) permezz tat-teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett ta' Tepkinly fih 21.9 mg sorbitol u 0.42 mg polysorbate 80.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

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

4. TAGħrif 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.

Tepkinly bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma follikulari (FL, follicular lymphoma) rikaduta jew refrattorja wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika.

4.2 Pożoġi u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pozologija

L-iskeda tal-premedikazzjoni u tad-doża rakkodata

Tepkinly għandu jingħata skont l-iskeda taż-żieda fid-doża li ġejja f'ċikli ta' 28 jum li hija deskritta fit-Tabella 1 għal pazjenti b'limfoma diffuża taċ-ċelluli B kbar u Tabella 2 għal pazjenti b'limfoma folliculari.

Tabella 1 Skeda taż-żieda fid-doża maqsuma f'2 stadji ta' Tepkinly għal pazjenti b'limfoma diffuża taċ-ċelluli B kbar

Skeda tad-dożagg	Čiklu tat-trattament	Jiem	Doża ta' epcoritamab (mg) ^a
Kull ġimgħa	Čiklu 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	Čikli 2 – 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Kull ġimaghtejn	Čikli 4 – 9	1, 15	48 mg
Kull erba' ġimghat	Čikli 10 +	1	48 mg

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

Tabella 2: Skeda taż-żieda fid-doża maqsuma fi 3 stadji ta' Tepinkly għal pazjenti b'limfoma folliculari

Skeda tad-dożagg	Čiklu tat-trattament	Jiem	Doża ta' epcoritamab (mg) ^a
Kull ġimgħa	Čiklu 1	1	0.16 mg (Żieda fid-doża 1)
		8	0.8 mg (Żieda fid-doża 2)
		15	3 mg (Żieda fid-doża 3)
		22	48 mg (L-ewwel doża sħiħa)
Kull ġimgħa	Čikli 2 – 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Kull ġimaghtejn	Čikli 4 – 9	1, 15	48 mg
Kull erba' ġimghat	Čikli 10 +	1	48 mg

^a0.16 mg hija doża tal-priming, 0.8 mg hija doża intermedja, 3 mg hija t-tieni doża intermedja u 48 mg hija doża sħiħa.

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

Dettalji dwar il-premedikazzjoni rakkodata għas-sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini (CRS, cytokine release syndrome) jidhru fit-Tabella 3.

Tabella 3 Premedikazzjoni ta' Epcoritamab

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

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

^bDexamethasone huwa l-kortikosterojdi preferut għal profilassi għal CRS abbaži tal-istudju ta' Ottimizzazzjoni GCT3013-01.

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 hin ikunu qed jintużaw l-isterojdi.

Tepkinly għandu jingħata lil pazjenti idratati b'mod adegwat.

Huwa rrakkomandat ħafna li l-pazjenti kollha jsegwu l-linji gwida li ġejjin dwar il-fluwidi matul Čiklu 1, sakemm ma jkunx medikament kontraindikat:

- Ixrob 2-3 L ta' fluwidu matul 1-24 siegħa ta' qabel kull ġħoti ta' epcoritamab
- Waqqaf l-ġħoti ta' mediċini kontra l-pressjoni għolja għal 24 siegħa qabel kull ġħoti ta' epcoritamab
- Agħti 500 mL ta' fluwidi iżotonoči ġol-vina (IV, *intravenous*) fil-jum meta jingħata epcoritamab qabel l-ġħoti tad-doża; U
- Ixrob 2-3 L ta' fluwidu matul 1-24 siegħa ta' wara kull ġħoti ta' epcoritamab.

Huma rrakkomandat li pazjenti f'riskju akbar tas-sindrome kliniku ta' liżi tat-tumur (CTLS, clinical tumour lysis syndrome) għandhom jirċievu idratazzjoni u trattament profilattiku b'aġġent li jbaxxi l-acidu uriku.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sinjalji u s-sintomi ta' CRS u/jew is-sindrome ta' newrottoxicità assoċjata maċ-ċelluli effeturi immuni (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) u mmaniġġi skont il-linji gwida tal-prattika attwali wara l-ġħoti ta' epcoritamab. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar is-sinjalji u s-sintomi assoċjati ma' CRS u ICANS u dwar li għandhom ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk fi kwalunkwe hin iseħħu xi sinjalji jew sintomi (ara sejjoni 4.4).

Il-pazjenti b'DLBCL għandhom jibqgħu l-isptar għal 24 siegħa wara l-ġħoti tad-doża ta' 48 mg ta' Jum 15 ta' Čiklu 1 għal monitoraġġ tas-sinjalji u s-sintomi ta' CRS u/jew ICANS.

Modifikasi fid-dożagg 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, ipoksa, u pressjoni baxxa. Jekk ikun hemm suspect ta' CRS, immaniġġja skont ir-rakkomandazzjonijiet fit-Tabella 4. Pazjenti li jesperjenzaw CRS għandhom jiġu mmonitorjati aktar ta' spiss waqt l-għoti skedat li jmiss ta' epcoritamab.

Tabella 4 Gwida dwar il-klassifikazzjoni u l-immaniġġjar tas-CRS

Grad^a	Terapija rrakkomandata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
Grad 1 • Deni (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) u • Pressjoni baxxa li ma tkun teħtieg vasoppressors u/jew • Ipoksa li tkun teħtieg ossiġnu bi fluss baxx ^e permezz ta' kannula nażali jew blow-by	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 • Għandha tiġi kkunsidrata terapija kontra ċ-ċitokini b'tocilizumab ^d Għal CRS b'ICANS fl-istess ħin irreferi għal Tabella 5	Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment tas-CRS jiġi solvut
Grad 2 • Deni (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) u • Pressjoni baxxa li ma tkun teħtieg vasoppressors u/jew • Ipoksa li tkun teħtieg ossiġnu bi fluss baxx ^e permezz ta' kannula nażali jew blow-by	Ipprovdi kura ta' appoġġ bħal antipiretiċi u idratazzjoni ġol-vini Dexamethasone ^b għandu jiġi kkunsidrat Hija rrakkomandata terapija kontra ċ-ċitokini b'tocilizumab ^d Jekk is-CRS hija refrattorja għal dexamethasone u tocilizumab: • Immunosuppressanti ^g alternativi u methylprednisolone 1 000 mg/jum minn ġol-vini għandhom jingħataw sa ma jkun hemm titjib kliniku Għal CRS b'ICANS fl-istess ħin irreferi għal Tabella 5	Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment tas-CRS jiġi solvut
Grad 3 • Deni (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) u • Pressjoni baxxa li tkun teħtieg vasoppressor	Ipprovdi kura ta' appoġġ bħal antipiretiċi u idratazzjoni ġol-vini Dexamethasone ^c għandu jingħata: Hija rrakkomandata terapija kontra ċ-ċitokini, tocilizumab ^d	Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment tas-CRS jiġi solvut

Grad^a	Terapija rrakkodata	Modifika tad-doža ta' epcoritamab
b'vasopressin jew mingħajru u/jew • Ipoksa li tkun teħtieg ossiġnu ta' fluss għoli permezz ta' kannula nażali, maskra tal-wiċċ, maskra non-rebreather, jew maskra venturi	Jekk is-CRS hija refrattorja għal dexamethasone u tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> Immunosuppressanti^g alternativi u methylprednisolone 1 000 mg/jum minn ġol-vini għandhom jingħatawa sa ma jkun hemm titjib kliniku <p>Għal CRS b'ICANS fl-istess ħin irreferi għal Tabella 5</p>	F'każ ta' CRS ta' Grad 3 li jdum aktar minn 72 siegħa, epcoritamab għandu jitwaqqaf Jekk iseħħu 2 avvenimenti separati ta' CRS ta' Grad 3, anki jekk l-avveniment jgħaddi ghall-Grad 2 fi żmien 72 siegħa, epcoritamab għandu jitwaqqaf
Grad 4 <ul style="list-style-type: none"> Deni (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) u Pressjoni baxxa li tkun teħtieg ≥ 2 vasoppressors (minbarra vasopressin) u/jew • Ipoksa li tkun teħtieg ventilazzjoni bi pressjoni pozittiva (eż., CPAP, BiPAP, intubazzjoni u ventilazzjoni mekkanika)	Ipprovd kura ta' appoġġ bħal antipiretici u idratazzjoni ġol-vini Dexamethasone ^c għandu jingħata: Hija rrakkodata terapija kontra c-ċitokini, tocilizumab ^d Jekk is-CRS hija refrattorja għal dexamethasone u tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> Immunosuppressanti^g alternativi u methylprednisolone 1 000 mg/jum minn ġol-vini għandhom jingħatawa sa ma jkun hemm titjib kliniku <p>Għal CRS b'ICANS fl-istess ħin irreferi għal Tabella 5</p>	Waqqaf epcoritamab b'mod permanenti

^aCRS ikklassifikat bi qbil mal-kriterji b'kunsens tal-ASTCT

^bDexamethasone għandu jingħata f'doža ta' 10-20 mg kuljum (jew ekwivalenti)

^cDexamethasone għandu jingħata f'doža ta' 10-20 mg ġol-vini kull 6 sīghat

^dTocilizumab 8 mg/kg ġol-vini fuq perjodu ta' siegħa (kull doža m'għandhiex taqbeż 800 mg). Irrepeti tocilizumab wara mill-inqas 8 sīghat kif meħtieg. Massimu ta' 2 doži f'perjodu ta' 24 siegħa

^eOssiġnu bi fluss baxx huwa definit bħala ossiġnu mogħti b'rata ta' $< 6 \text{ L/minuta}$

^fOssiġnu bi fluss għoli huwa definit bħala ossiġnu mogħti b'rata ta' $\geq 6 \text{ L/minuta}$

^g Riegler L et al. (2019)

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

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sinjalji u s-sintomi ta' ICANS. Kawżi oħra ta' sintomi newroloġiċi għandhom jiġu eskużi. Jekk ikun hemm suspett ta' ICANS, immaniġġa skont ir-rrakkodata zonijiet fit-Tabella 5.

Tabella 5 Gwida dwar il-klassifikazzjoni u l-immaniġġjar ta' ICANS

Grad^a	Terapija rrakkodata	Modifika tad-doża ta' epcoritamab
Grad 1^b Puntegg ICE ^c 7-9 ^b jew, livell imnaqqas ta' koxjenza ^b : wieħed iqum b'mod spontanju	<p>Trattament b'dexamethasone^d</p> <p>Ikkunsidra prodotti medicinali mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) sakemm l-ICANS jiġi solvut</p> <p>L-ebda CRS fl-istess ħin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • It-terapija kontra c-ċitokini mhix irrakkodata <p>Għal ICANS b'CRS fl-istess ħin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trattament b'dexamethasone^d • Agħżel immunosuppressanti alternattivi^e fok tocilizumab, jekk possibbli 	Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment jiġi solvut
Grad 2^b Puntegg ICE ^c 3-6 jew, livell imnaqqas ta' koxjenza ^b : wieħed iqum meta jiġi msejjah	<p>Trattament b'dexamethasone^f</p> <p>Ikkunsidra prodotti medicinali mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) sakemm l-ICANS jiġi solvut</p> <p>L-ebda CRS fl-istess ħin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • It-terapija kontra c-ċitokini mhix irrakkodata <p>Għal ICANS b'CRS fl-istess ħin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trattament b'dexamethasone^d • Agħżel immunosuppressanti alternattivi^e fok tocilizumab, jekk possibbli 	Żomm epcoritamab sakemm l-avveniment jiġi solvut
Grad 3^b Puntegg ICE ^c 0-2 jew, livell imnaqqas ta' koxjenza ^b : wieħed iqum biss għal stimolu tas-sens tal-mess, jew aċċessjonijiet ^b , jew: <ul style="list-style-type: none"> • kwalunkwe aċċessjoni klinika, fokali jew ġeneralizzata li tissolva malajr, jew • aċċessjonijiet mhux konvulsivi fuq l-elettroencefalogramma (EEG) li jiġu solvuti b'intervent, jew żieda fil- 	<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 medicinali mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) sakemm l-ICANS jiġi solvut</p> <p>L-ebda CRS fl-istess ħin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • It-terapija kontra c-ċitokini mhix irrakkodata <p>Għal ICANS b'CRS fl-istess ħin:</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 • Agħżel immunosuppressanti alternattivi^e fok tocilizumab, jekk possibbli 	Waqqaf epcoritamab b'mod permanenti

Grad^a	Terapija rrakkodata	Modifika tad-doža ta' epcoritamab
pressjoni intrakraniali : edema fokali/lokali ^b fuq in-newroimmagini ^c		
Grad 4^b Puntegg ICE ^{c, b} 0 jew, livell imnaqqas ta' koxjenza ^b jew: <ul style="list-style-type: none">• il-pazjent ma jistax jiġi f'sensih jew jehtieġ 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-ħajja (> 5 minuti), jew• aċċessjonijiet kliniči jew elettriċi ripetittivi mingħajr ritorn għal-linjal bażi bejniethom, jew sejbiet motorji^b:• dgħufija motorja fokali profonda bħal emipareżi jew parapareżi, jew žieda fil-pressjoni intrakraniali / edema cerebrali^b, b'sinjal/sintomi bħal:• edema cerebrali diffuża fuq in-newroimmagini, jew• qagħda deċċerebrata jew dekortikata, jew• paraliżi tan-nerv kranjali VI, jew• papilloedema, jew trijade ta' Cushing	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 mediciinali mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) sakemm l-ICANS jiġi solvut L-ebda CRS fl-istess ħin: <ul style="list-style-type: none">• It-terapija kontra c-ċitokini mhix irrakkodata Għal ICANS b'CRS fl-istess ħin: <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• Agħżel immunosuppressanti alternativi^e flos tocilizumab, jekk possibbi	

^aICANS ikklassifikat bi qbil mal-Klassifikazzjoni tal-ICANS b'Kunsens tal-ASTCT

Grad ^a	Terapija rrakkodata	Modifika tad-doža ta' epcoritamab
^b Il-grad tal-ICANS huwa determinat mill-aktar avveniment sever (puntegg ICE, livell ta' koxjenza, aċċessjonijiet, sejbiet motorji, żieda fl-ICP/edema cerebrali) mhux attribwibbli għal xi kawża oħra		
^c Jekk il-pazjent jista' jiġi f'sensih u kapaci jwettaq Valutazzjoni tal-Enċefalopatijsa 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 arlogg, pinna, buttuna = 3 punti); Isegwi l-Ordnijiet (eż., "urini 2 swaba" jew "aghlaq ghajnejk u oħrog il-sienek" = 1 punt); Kitba (kapacità li jikteb sentenza standard = 1 punt); u Attenzjoni (jgħodd lura minn 100 skont l-ghaxriet = 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'doža 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 sighħat		

Tabella 6 Modifiki fid-doža rakkodata ġħal reazzjoni 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 twaqqif ta' epcoritamab b'mod permanenti
Newtropenija jew newtropenija bid-den (ara sezzjoni 4.8)	Għadd assolut ta' newtropili ta' inqas minn $0.5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> Waqqaf epcoritamab sakemm l-ghadd assolut ta' newtropili ikun $0.5 \times 10^9/L$ jew oħla
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-ghadd tal-plejtlits ikun $50 \times 10^9/L$ jew oħla
Reazzjoni avversi oħra (ara sezzjoni 4.8)	Grad 3 jew oħla	<ul style="list-style-type: none"> Waqqaf epcoritamab sakemm it-tossiċitā tonqos għal Grad 1 jew għal-linjal bażi

¹Abbaži tal-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi (NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Verżjoni 5.0.

Doža maqbuża jew imdewma

Limfoma diffuža taċ-ċelluli B kbar

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

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

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

Limfoma follikulari

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

- Jekk ikun hemm aktar minn 8 ijiem bejn id-doža tal-priming (0.16 mg) u d-doža intermedja (0.8 mg), jew

- Jekk ikun hemm aktar minn 8 ijiem bejn id-doža intermedja (0.8 mg) u t-tieni doža intermedja (3 mg), jew
- Jekk ikun hemm aktar minn 14-il jum bejn it-tieni doža intermedja (3 mg) u l-ewwel doža sħiħa (48 mg), jew
- Jekk ikun hemm aktar minn 6 ġimġħat bejn kwalunkwe żewġ doži sħaħ (48 mg)

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

Popolazzjonijiet specjali

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif għal moderat, l-aġġustamenti fid-doža mħumiex ikkunsidrati meħtieġa. Epcoritamab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever sal-mard tal-kliewi tal-ahħar stadju. Ma tista' ssir l-ebda rakkmandazzjoni dwar id-doža għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever sa mard tal-kliewi tal-ahħar stadju (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif, l-aġġustamenti fid-doža mħumiex 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 rakkmandazzjoni dwar id-doža għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat sa sever (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċċja 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 rrakkmandat li s-sit tal-injezzjoni jinbidel min-naħha tax-xellug għan-naħha tal-lemin jew viċeversa b'mod speċjali matul l-iskeda tal-għotit ta' kull ġimħa (jiġifieri, Ċikli 1-3).

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostuzzjoni tal-prodott medicinali 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 medicinali bijoloġiči, 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-hajja 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, u ġigħ ta' ras u qtugh ta' nifs.

Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti tas-CRS seħħew fiċ-Ċiklu 1 u kienu assoċjati mal-ewwel doža shiħa ta' epcoritamab. Agħti kortikosterojdi bħala profilassi biex jitaffa 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. Mal-ewwel sinjali jew sintomi ta' CRS, għandu jinbeda trattament b'kura ta' appoġġ b'tocilizumab u/jew kortikosterojdi kif xieraq (ara sezzjoni 4.2, Tabella 4). Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar is-sinjali u s-sintomi assoċjati ma' CRS u l-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jikkuntattjaw lill-professionist tal-kura tas-saħħa tagħhom u jfittxu attenzjoni medika immedjata jekk fi kwalunkwe ħin isehħu xi sinjali jew sintomi. L-immanigġjar tas-CRS jista' jkun jeħtieg jew dewmien temporanju jew it-twaqqif ta' epcoritamab abbażi tas-severità tas-CRS (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti b'DLBCL għandhom jibqgħu l-isptar għal 24 siegħa wara l-għoti tad-doža ta' 48 mg ta' Jum 15 ta' Ċiklu 1 għal monitoraġġ tas-sinjali u s-sintomi ta' CRS.

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

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

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

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sinjali u s-sintomi ta' ICANS wara l-għoti ta' epcoritamab. Mal-ewwel sinjali jew sintomi ta' ICANS, għandu jinbeda trattament b'kortikosterojdi u prodotti medicinali ta' kontra l-aċċessjonijiet mhux sedattivi kif xieraq (ara sezzjoni 4.2, Tabella 5). 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-professionist tal-kura tas-saħħa tagħhom u jfittxu attenzjoni medika immedjata jekk fi kwalunkwe ħin isehħu xi sinjali jew sintomi. Epcoritamab għandu jiddewwem jew jitwaqqaf kif rakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti b'DLBCL għandhom jibqgħu l-isptar għal 24 siegħa wara l-għoti tad-doža ta' 48 mg ta' Jum 15 ta' Ċiklu 1 għal monitoraġġ tas-sinjali u s-sintomi ta' ICANS.

Infezzjonijiet serji

It-trattament b'epcoritamab jista' jwassal għal riskju akbar ta' infezzjonijiet. Fl-istudji kliniči, 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' newtropenija bid-den, il-pazjenti għandhom jiġi evalwati għal infezzjoni u mmaniġġati bl-antibiotiċi, fluwidi u kura oħra ta' appoġġ, skont il-linji gwida lokali.

Sindrome ta' liži tat-tumur (TLS)

TLS ġie rrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċieu epcoritamab (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti f'riskju akbar ta' TLS għandhom jirċieu idratazzjoni u trattament profilattiku b'agent li jbaxxi l-acidu uriku. Il-pazjenti għandhom jiġi mmonitorjati għas-sinjalji u s-sintomi ta' TLS, speċjalment pazjenti b'piż għoli tat-tumur jew tumuri proliferativi b'mod rapidu, u pazjenti b'funzjoni tal-kliewi mmaqqsa. Il-pazjenti għandhom jiġi mmonitorjati għal kimici tad-demm u l-anormalitajiet għandhom jiġi mmaniġġati minnufih.

Aggravament tat-tumur

Aggravament tat-tumur ġie rrappurtat f'pazjenti li kienu qed jiġi ttrattati b'epcoritamab (ara sezzjoni 4.8). Il-manifestazzjonijiet tiegħi jistgħu jinkludu wġiġi lokalizzat u nefha. Konsistenti mal-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' epcoritamab, aggravament tat-tumur x'aktarx li jseħħi minħabba l-influss ta' celluli T fis-siti tat-tumur wara l-ghoti ta' epcoritamab.

Ma hemm l-ebda fattur ta' riskju specifiku għall-aggravament tat-tumur li ġie identifikat; madankollu, hemm riskju akbar ta' kompromess u morbidità minħabba 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 jiġi mmonitorjati u evalwati għal aggravament tat-tumur f'siti anatomici kritici.

Marda negattiva għas-CD20

Hemm *data* limitata disponibbli dwar pazjenti b'DLBCL negattiva għas-CD20 u pazjenti b'FL negattiva għas-CD20 ittrattati b'epcoritamab, u huwa possibbli li pazjenti b'DLBCL negattiva għas-CD20 u pazjenti b'FL negattiva għas-CD20 jistgħu jiksbu inqas beneficiċċi meta mqabbla ma' pazjenti b'DLBCL pozittiva għas-CD20 u pazjenti b'FL pozittiva għas-CD20, rispettivament. Għandhom jiġi kkunsidrati r-riskji u l-beneficiċċi potenzjali assoċċjati mat-trattament ta' pazjenti b'DLBCL u FL negattivi għas-CD20 b'epcoritamab.

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 sinjalji 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 tiddekskrivi s-sintomi ta' CRS u ICANS li, jekk jiġi 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 rċevew vaċċini ħajjin.

Eċċipjenti b'effett magħruf

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

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

Dan il-prodott medicinali fih 0.42 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett, ekwivalenti għal 0.4 mg/mL. Polysorbate 80 jista' jikkawża reazzjonijiet allerġiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċettivi fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex južaw 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

Abbaži tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, epcoritamab jista' jikkawża ħsara lill-fetu, inkluż limfoċitopenija 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 jirriżulta fl-esponiment tal-fetu. Avża lin-nisa tqal dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu. L-użu ta' epcoritamab mhux irrakkommandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex južaw kontraċettivi.

Treddiġħ

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-tweliż għal epcoritamab jista' jseħħi permezz tat-trasferiment fit-treddiġħ. It-treddiġħ 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 żgħir 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-ċikliżmu jew l-użu ta' magni tqal jew potenzjalment perikolużi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' epcoritamab għiet evalwata fi studju GCT3013-01 ta' fergħa waħda fejn il-pazjenti ma ntgħażlux b'mod każwali, fi 382 pazjent b'limfoma taċ-ċelluli B kbar rikaduta jew refrattorja (N=167), limfoma follikulari (N=129) u limfoma follikulari (skeda taż-żieda fid-doża maqsuma fi 3 stadiji N=86) wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika u li inkluda l-pazjenti kollha li rregistraw għad-doża ta' 48 mg u rċevew mill-inqas doża waħda ta' epcoritamab.

It-tul medjan tal-esponiment għal epcoritamab kien ta' 4.9 xhur (medda: < 1 sa 30 xahar).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 20\%$) kien CRS, reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, għeja, infezzjoni virali, newtropenija, u ġigħ muskolu-skeletriku, deni, u dijarea.

Reazzjonijiet avversi serji seħħew f'50% tal-pazjenti. L-aktar reazzjoni avversa serja frekwenti ($\geq 10\%$) kienet is-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini (34%). Erbatax-il pazjent (3.7%) esperjenzaw reazzjoni avversa fatali (9 pazjenti (2.4%) kellhom pnewmonja, 4 pazjenti (1.0%) nellhom infezzjoni virali, u pazjent wieħed (0.3%) kelli ICANS).

Reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif seħħew f'6.8% tal-pazjenti. It-twaqqif ta' epcoritamab minħabba pnewmonja seħħi f'14-il (3.7%) pazjent, infezzjoni virali fi 8 (2.1%) pazjenti, għeja f'2 (0.5%) pazjenti, fejn pazjent wieħed (0.3%) kelli CRS, ICANS, jew dijarea.

Dewmien tad-doża minħabba reazzjonijiet avversi seħħi fi 42% tal-pazjenti. Reazzjonijiet avversi li wasslu għal dewmien fid-doża ($\geq 3\%$) kien CRS (11%), newtropenija (5.2%), pnewmonja (4.7%), infezzjoni tal-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (4.2%), u deni (3.7%).

Ir-riskju ta' ICANS f'pazjenti b'FL tnaqqas wara l-implimentazzjoni tal-iskeda rakkomandata taż-żieda fid-doża maqsuma fi 3 stadji.

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi għal epcoritamab minn studji klinici (Tabella 7) huma elenkti 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 ppreżentati f'ordni fejn dawk l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 7 Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti b'LBCI jew FL rikaduta jew refrattorja ttrattati b'epcoritamab fl-istudju GCT3013-01

Sistema tal-klassifika tal-organi / terminu preferut jew reazzjoni avversa	Il-gradi kollha	Grad 3-4
Infezzjoni u infestazzjoni		
Infezzjoni virali ^a	Komuni ħafna	Komuni
Pnewmonja ^b	Komuni ħafna	Komuni
Infezzjoni tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju ^c	Komuni ħafna	Komuni
Infezzjoni kkawżata minn fungus ^d	Komuni	
Sepsi ^e	Komuni	Komuni
Čellulite	Komuni	Komuni
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux specifikati (inkluži ċesti u polipi)		
Aggravament tat-tumur	Komuni	
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika		
Newtropenija ^f	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Anemija ^g	Komuni ħafna	Komuni
Tromboċitopenija ^h	Komuni ħafna	Komuni
Limfopenija ⁱ	Komuni ħafna	Komuni
Newtropenija bid-deni	Komuni	Komuni
Disturbi fis-sistema immunitarja		
Sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini ^j	Komuni ħafna	Komuni
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		
Tnaqqis fl-apptit	Komuni ħafna	Mhux komuni

Sistema tal-klassifika tal-organi / terminu preferut jew reazzjoni avversa	Il-gradi kollha	Grad 3-4
Ipokalemija	Komuni	Komuni
Ipofosfatiġja	Komuni	Komuni
Ipomanjeżemja	Komuni	Mhux komuni
Sindrome tal-liži tat-tumur ^k	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża		
Uġiġħ ta' ras	Komuni ħafna	Mhux komuni
Sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni ^j	Komuni	
Disturbi fil-qalb		
Arritmiji tal-qalb ^l	Komuni	Mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
Effużjoni plewrali	Komuni	Komuni
Disturbi gastro-intestinali		
Dijarea	Komuni ħafna	Mhux komuni
Uġiġħ addominali ^m	Komuni ħafna	Komuni
Dardir	Komuni ħafna	Mhux komuni
Rimettar	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		
Raxx ⁿ	Komuni ħafna	
Hakk	Komuni	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		
Uġiġħ muskolu-skeletriku ^o	Komuni ħafna	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		
Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ^p	Komuni ħafna	
Għeja ^q	Komuni ħafna	Komuni
Deni ^r	Komuni ħafna	Komuni
Edema ^s	Komuni ħafna	Komuni
Investigazzjonijiet		
Żieda fl-alanine aminotransferase	Komuni	Komuni
Żieda fl-aspartate aminotransferase	Komuni	Komuni
Żieda fil-krejatinina fid-demm	Komuni	
Tnaqqis fis-sodium fid-demm ^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, korjoretiniekkawżata minn citomegalovirus, kolite kkawżata minn citomegalovirus, infezzjoni taċ-ċitomegalovirus, riattivazzjoni tal-infezzjoni taċ-ċitomegalovirus, gastroenterite virali, herpes simplex, riattivazzjoni tal-herpes simplex, infezzjoni tal-virus tal-herpes, herpes zoster, herpes orali, sindrome ta' wara COVID-19 akut, u infezzjoni tal-virus tal-varicella zoster

^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, kandidjażi orali u kandidjażi orofaringeali

^eSepsis tinkludi batterimja, sepsis, u xokk settiku

^fNewtropenija tinkludi newtropenija u tnaqqis fl-ġhadd tan-newtropili

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

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

ⁱLimfopenija tinkludi għadd immaqqas ta' limfociti u limfopenija

^jL-avvenimenti ġew ikklassifikati bl-użu tal-kriterji tal-kunsens tas-Socjetà Amerikana għat-Trapjanti

u t-Terapija Ċellulari (ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy)

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

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

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

ⁿRaxx jinkludi raxx, raxx eritematuż, raxx makulari, raxx makulo-papulari, raxx papulari, raxx bil-hakk, raxx pustulari, u raxx vexxikulari

^oUgħiġi muskolu-skeletiku jinkludi wgiġi fid-dahar, ugħiġi fl-ġħadam, ugħiġi fil-ġenb, ugħiġi muskolu-skeletiku fis-sider, ugħiġi muskolu-skeletiku, mijalgħija, ugħiġi fl-ġħonq, ugħiġi fis-sider mhux kardijaku, ugħiġi, ugħiġi fl-estremità, u ugħiġi fis-sinsla tad-dahar

^pReazzjonijiet 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, għoqda żgħira fis-sit tal-injezzjoni, edema fis-sit tal-injezzjoni, ugħiġi fis-sit tal-injezzjoni, ġakk 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.

^qGħejja tinkludi astenja, għejja, u letarġija

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

^sEdema tinkludi edema fil-wiċċ, edema ġeneralizzata, edema, edema periferali, nefha periferali, nefha, u nefha tal-wiċċ

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini

Skeda taż-żieda fid-doża maqsuma f'2 stadji (limfoma taċ-ċelluli B kbar u limfoma follikulari)

Fi studju GCT3013-01, CRS ta' kwalunkwe grad seħħi fi 58% (171/296) tal-pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli B kbar u limfoma follikulari ttrattati b'epcoritamab fl-iskeda taż-żieda fid-doża maqsuma f'2 stadji. L-inċidenza ta' Grad 1 kienet 35%, ta' Grad 2 kienet 21%, u Grad 3 seħħi fi 2.4% tal-pazjenti. CRS rikorrenti seħħi f'21% tal-pazjenti. CRS ta' kwalunkwe grad seħħi f'9.8% tal-pazjenti wara d-doża tal-priming (Čiklu 1 Jum 1); 13% wara d-doża intermedja (Čiklu 1, Jum 8); 51% wara l-ewwel doża shiħa (Čiklu 1, Jum 15), 6.5% wara t-tieni doża shiħa (Čiklu 1 Jum 22) u 3.7% wara t-tielet doża shiħa (Čiklu 2 Jum 1) jew lil hinn. Iż-żmien medjan ghall-bidu ta' CRS mill-aktar doża reċenti ta' epcoritamab li nghatnat kien jumejn (medda: 1 sa 12-il jum). Il-ħin medjan ghall-bidu wara l-ewwel doża shiħa kien 19.3-il siegħa (medda: < 0.1 sa 7 ijiem). Is-CRS issolviet f'99% tal-pazjenti, u t-tul medjan tal-avvenimenti tas-CRS kien jumejn (medda 1 sa 54 jum).

Mill-171 pazjent li esperjenzaw CRS, l-aktar sinjali u sintomi komuni tas-CRS kienu jinkludu deni 99%, pressjoni baxxa 32% u ipoksja 16%. Sinjali u sintomi oħra ta' CRS f'≥ 3% tal-pazjenti kienu jinkludu tkexkix ta' bard (11%), takikardija (inkluża takikardija sinusali (11%), ugħiġi ta' ras (8.2%), dardir (4.7%), u rimettar (4.1%). Żieda temporanja fl-enzimi tal-fwied (ALT jew AST > 3xULN) seħhet flimkien ma' CRS f'4.1% tal-pazjenti b'CRS. Ara t-taqsimha 4.2 u 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Skeda taż-żieda fid-doża maqsuma f'3 stadji għal limfoma follikulari

Fi studju GCT3013-01, CRS ta' kwalunkwe grad seħħi f'49% (42/86) tal-pazjenti ttrattati b'epcoritamab skont l-iskeda rakkomandata taż-żieda fid-doża maqsuma fi 3 stadji għal limfoma follikulari. L-inċidenza ta' Grad 1 kienet 40%, ta' Grad 2 kienet 9%. Ma gie rrappurtat l-ebda avvenimenti ta' CRS ta' Grad ≥3. CRS rikorrenti seħħi fi 23% tal-pazjenti. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti ta' CRS seħħew matul Čiklu 1, fejn 48% tal-pazjenti esperjenzaw avvenimenti. F'Čiklu 1, CRS seħħi fi 12% tal-pazjenti wara d-doża tal-priming (Čiklu 1 Jum 1). f'5.9% tal-pazjenti wara d-doża intermedja (Čiklu 1 Jum 8), fi 15% tal-pazjenti wara t-tieni doża intermedja (Čiklu 1 Jum 15), u f'37% tal-pazjenti wara l-ewwel doża shiħa (Čiklu 1 Jum 22). Iż-żmien medjan ghall-bidu ta' CRS mill-aktar doża reċenti ta' epcoritamab li nghatnat kien ta' 59 siegħa (medda: 1 sa 8 ijiem). Iż-żmien medjan ghall-bidu wara l-ewwel doża shiħa kien ta' 61 siegħa (medda: 1 sa 8 ijiem). Is-CRS issolviet f'100% tal-pazjenti, u t-tul medjan tal-avvenimenti tas-CRS kien jumejn (medda 1 sa 14-il jum).

Reazzjonijiet avversi serji minħabba CRS seħħew fi 28% tal-pazjenti li rċevew epcoritamab. Dewmien għad-doża minħabba CRS seħħ f'19% tal-pazjenti li rċevew epcoritamab.

Mit-42 pazjent li esperjenzaw CRS fid-doża rakkodata, l-aktar sinjali u sintomi komuni ($\geq 10\%$) tas-CRS kien jinkludu deni (100%) u pressjoni baxxa (14%). Barra l-użu tal-kortikosterojdi, tocilizumab intuża ghall-immaniġġjar tal-avveniment tas-CRS fi 12% tal-pazjenti.

Sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni

Fi studju GCT3013-01, ICANS seħħ f'4.7% (18/382) tal-pazjenti ttrattati b'epcoritamab; 3.1% esperjenzaw Grad 1 u 1.3% esperjenzaw Grad 2. Pazjent wieħed (0.3%) esperjenza avveniment ICANS ta' Grad 5 (fatali). Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel ICANS mill-bidu tat-trattament b'epcoritamab (Čiklu 1 Jum 1) kien 18-il jum (medda: 8 sa 141 jum). ICANS issolva f'94% (17/18) tal-pazjenti b'kura ta' appogġġ. Iż-żmien medjan għar-riżoluzzjoni tal-ICANS kien jumejn (medda: 1 sa 9 ijiem). Fit-18-il pazjent b'ICANS, il-bidu ta' ICANS kien qabel is-CRS fi 11% tal-pazjenti, kien fl-istess ħin tas-CRS f'44%, kien wara l-bidu tas-CRS fi 17%, u kien fl-assenza ta' CRS fi 28%.

Infezzjonijiet serji

Limfoma taċ-ċelluli B kbar

Fi studju GCT3013-01, infezzjonijiet serji ta' kwalunkwe grad seħħew f'25% (41/167) tal-pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli B kbar ittrattati b'epcoritamab. L-aktar infezzjonijiet serji frekwenti kienu jinkludu COVID-19 (6.6%), pnewmonja mill-COVID-19 (4.2%), pnewmonja (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 (Čiklu 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.

Limfoma follikulari

Fi studju GCT3013-01, infezzjonijiet serji ta' kwalunkwe grad seħħew fi 32% (68/215) tal-pazjenti b'limfoma follikulari ttrattati b'epcoritamab. L-aktar infezzjonijiet serji frekwenti kienu jinkludu COVID-19 (8.8%), pnewmonja mill-COVID-19 (5.6%), pnewmonja (3.7%), infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina (1.9%), u pnewmonja kkawżata minn *Pneumocystis jirovecii* (1.4%). Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel infezzjoni serja mill-bidu tat-trattament b'epcoritamab (Čiklu 1 Jum 1) kien 81 jum (medda: 1 sa 636 jum), b'tul medjan ta' 18-il jum (medda: 4 sa 249 jum). Avvenimenti ta' infezzjonijiet ta' Grad 5 seħħew fi 8 (3.7%) pazjenti, li 6 (2.8%) minnhom kienu attribwiti għall-COVID-19 jew pnewmonja mill-COVID-19.

Newtropenia

Fi studju GCT3013-01, newtropenia ta' kwalunkwe grad seħħet fi 28% (105/382) tal-pazjenti, inkluzi 23% ta' avvenimenti ta' Grad 3-4. Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel avveniment ta' newtropenia/tnaqqis fl-ġħadd tan-newtropili kien 65 jum (medda: 2 sa 750 jum), b'tul medjan ta' 15-il jum (medda: 2 sa 415-il jum). Mill-105 pazjenti li kellhom avvenimenti ta' newtropenia/tnaqqis fl-ġħadd tan-newtropili, 61% irċevew G-CSF biex jittrattaw l-avvenimenti.

Sindrome ta' liži tat-tumur

Fi studju GCT3013-01, TLS seħħ f'1.0% (4/382) tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien 18-il jum (medda: 8 sa 33 jum), u t-tul medjan kien 3 ijiem (medda: 2 sa 4 ijiem).

Aggravament tat-tumur

Fl-istudju GCT3013-01, aggravament tat-tumur seħħ f'1.6% (6/382) tal-pazjenti, u f'kollha kien ta' grad 2. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 19.5-il jum (medda ta' 9 sa 34 jum), u t-tul medjan kien ta' 9 ijiem (medda ta' 1 sa 50 jum).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doža eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiči, aġenti antineoplastiči oħra, kodici ATC: L01FX27

Mekkaniżmu 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-involviment simultanju ta' ċelluli tal-kanċer li jesprimu CD20 u ċelluli T endoġeni li jesprimu CD3 minn epcoritamab li jinduci l-attivazzjoni speċifika taċ-ċelluli T u l-qtil medjet minn ċelluli T ta' ċelluli li jesprimu CD20.

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

Effetti farmakodinamiċi

Epcoritamab ikkawża tnaqqis rapidu u sostnuta taċ-ċelluli B li jiċċirkolaw (definit bħala ghadd 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) b'DLBCL u 50% tal-individwi (n=56) b'FL li kellhom ċelluli B li jiċċirkolaw traċċabbli fil-bidu tat-trattament. Tnaqqis temporanju fiċ-ċelluli T li jiċċirkolaw għie osservat immedjata wara kull doža f'Čiklu 1 u segwita minn espansjoni taċ-ċelluli T f'ċikli sussegwenti.

Fi studju GCT3013-01, wara l-għoti ta' epcoritamab taħt il-ġilda skont l-iskeda rakkomandata taż-żieda fid-doža maqsuma f'2 stadji f'pazjenti b'LBCCL, żidiet temporanji u modesti ta' livelli fiċ-ċirkolazzjoni ta' čitokini magħżula (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2, u IL-10) seħħew l-aktar wara l-ewwel doža shiħa (48 mg), bl-oħla livelli bejn jum 1 sa 4 ijiem wara d-doža. Il-livelli taċ-čitokini reġgħu lura għal-linjal bażi qabel id-doža shiħa li kien imiss, madankollu elevazzjonijiet taċ-čitokini setgħu jiġi osservati wkoll wara Ċiklu 1.

Fi studju GCT3013-01, wara l-għoti ta' epcoritamab taħt il-ġilda skont l-iskeda rakkomandata taż-żieda fid-doža maqsuma fi 3 stadji f'pazjenti b'FL, il-livelli medjani ta' IL-6 assoċjati mar-riskju ta' CRS baqgħu baxxi b'mod konsistenti wara kull doža f'Čiklu 1 u lil hinn, b'mod partikolari wara l-ewwel doža shiħa, meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew żieda fid-doža maqsuma f'2 stadji.

Immunogenicità

L-antikorpi kontra l-mediċina (ADA, *anti-drug antibodies*) instabu b'mod komuni. L-incidenza ta' ADAs li feġġew mit-trattament bl-iskeda taż-żieda fid-doža maqsuma f'2 stadji (0.16/0.8/48 mg) fil-

popolazzjoni kkombinata ta' DLBCL u FL kienet 3.4% (3.4% požittivi, 93.9% negattivi u 2.7% indeterminati, N=261 pazjent evalwabbi) u 3.3% (3.3% požittivi, 95% negattivi u 1.7% indeterminati, N=60 pazjent evalwabbi), fi studji GCT3013-01 u GCT3013-04, rispettivament.

L-inċidenza ta' ADAs li feġġew mit-trattament bl-iskeda taż-żieda fid-doża maqsuma fi 3 stadji (0.16/0.8/3/48 mg) fil-koorti tal-ottimizzazzjoni ta' FL kienet 7% (7% požittivi, 91.5% negattivi u 1.4% indeterminati, N=71 pazjent evalwabbi) fi studju GCT3013-01. Individwu huwa kklassifikat bhala indeterminat jekk il-pazjent ikun ikkonfermat li huwa požittiv għall-ADA fil-linja baži iżda ma jkun hemm l-ebda rekord požittiv ikkonfermat waqt it-trattament jew jekk it-titru tar-rekord ikkonfermat ta' požittività għall-ADA waqt it-trattament ikun daqs dak tal-linja baži jew inqas.

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 gewx evalwati.

Effikaċja klinika u sigurtà

Limfoma diffuża taċ-ċelluli B kbar

L-istudju GCT3013-01 kien studju open-label, multi-koorti, multiċentriku, ta' fergħa waħda li evalwa epcoritamab bhala monoterapija f'pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli B kbar (LBCL) rikaduta jew refrattorja wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika, inkluża limfoma diffuża 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), inkluži pazjenti b'DLBCL (N = 139, 12-il pazjent minnhom kellhom riarranġamenti 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 inkluži fl-istudju kien jeħtieg li jkollhom neoplażma taċ-ċelluli B maturi CD20+ dokumentata skont il-klassifika tal-2016 tad-WHO jew il-klassifika tal-2008 tad-WHO abbaži ta' rapport ta' patologija rappreżentattiv, trapjant awtologu preċedenti ta' ċelluli staminali ematopojetiċi (HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation) li ma rnexxiex jew li ma kinux eliġibbli għal HSCT awtologu, pazjenti li kellhom l-ghadd tal-limfoċiti $< 5 \times 10^9/L$, u pazjenti b'mill-inqas terapija 1 preċedenti b'antikorpi monoklonali anti-CD20.

L-istudju eskluda pazjenti b'limfoma b'involviment tas-sistema nervuża centrali (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-krejatinina inqas minn 45 mL/min, b'alanine aminotransferase > 3 darbiet 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 rċevel mill-inqas doża waħda ta' epcoritamab SC f'ċikli ta' 4 għimħat, jiġifieri, 28 jum. Il-monoterapija b'epcoritamab nghat替 skont l-iskeda rakkodata taż-żieda fid-doża maqsuma f'2 stadji kif ġej:

- Čiklu 1: epcoritamab 0.16 mg f'Jum 1, 0.8 mg f'Jum 8, 48 mg f'Jum 15 u Jum 22
- Čikli 2-3: epcoritamab 48 mg f'Jum 1, 8, 15, u 22
- Čikli 4-9: epcoritamab 48 mg f'Jum 1 u 15
- Čikli 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-karatteristici fil-linja baži jidhru fit-Tabella 8.

Tabella 8 Demografija u l-karatteristiċi fil-linjal baži ta' pazjenti b'DLBCL fl-istudu 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 (%)	
Bojud	84 (60)
Asjatiċi	27 (19)
Ohrajn	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-dijanjoži 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 Ĝenetiċi/Tliet Varjazzjonijiet Ĝenetiċi (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 konsekutivi 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)

^aPazjent jitqies bhala refrattorju primarju jekk il-pazjent huwa refrattorju għat-terapija ta' kontra l-limfoma tal-ewwel linja.

^bPazjent 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 kelli marda li reġgħet seħħet fi żmien ≥ 6 xhur wara li tkun tlestiet it-terapija.

^cSkont il-Klassifikazzjoni Ann Arbor tal-Istadji.

^d Analizi FISH post hoc tal-laboratorju ċentrali twettqet fuq sezzjonijiet dijanostici disponibbli tat-tessut tat-tumur fil-linjal baži minn 88 pazjent b'DLBCL.

Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kien ir-rata ta' rispons ġeneral (ORR, overall response rate) determinata mill-kriterji Lugano (2014) kif evalwata mill-Kumitat ta' Reviżjoni Indipendent (IRC, Independent Review Committee). Iż-żmien medjan ta' segwit kien 15.7 xhur (medda: 0.3 sa 23.5 xahar). It-tul medjan tal-esponent kien 4.1 xhur (medda: 0 sa 23 xahar).

Tabella 9 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)
(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' reviżjoni indipendent; ORR = rata ta' rispons globali; PR = rispons parzjali; TTR = ħin għar-rispons

^aIddeterminat mill-kriterji Lugano (2014) kif evalwat minn kumitat ta' reviżjoni indipendent (IRC)

^bInkluži 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).

Limfoma follikulari

Studju GCT3013-01 kien prova open-label, multi-koorti, multiċentrika, ta' fergha waħda li evalwat epcoritamab bħala monoterapija f'pazjenti b'limfoma follikulari (FL) rikaduta jew refrattorja wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika. L-istudju jinkludi parti ta' eskalazzjoni tad-doża, parti ta' espansjoni u parti ta' ottimizzazzjoni taż-żieda fid-doża maqsuma fi 3 stadji. Il-parti ta' espansjoni tal-istudju inkludiet koorti ta' limfoma mhux Hodgkin aggressiva (aNHL), koorti ta' NHL indolenti (iNHL) u koorti ta' limfoma taċ-ċelluli mantle (MCL). Il-koorti pivotali tal-iNHL kien jinkludi pazjenti b'FL. Il-pazjenti li ġew inkluži fl-istudju kien jeħtieg li jkollhom neoplażma taċ-ċelluli B maturi CD20+ dokumentata skont il-klassifika tal-2016 tad-WHO jew il-klassifika tal-2008 tad-WHO abbaži ta' rapport ta' patologija rappreżentattiv b'FL 1-3A istoloġika u kkonfermata fid-dijanjozi inizjali mingħajr evidenza klinika jew patologika tat-trasformazzjoni. Il-pazjenti kollha kellhom mard rikadut jew refrattorju ghall-aħħar linja ta' terapija precedenti u kienu ġew ittrattati minn qabel b'mill-inqas 2 linji ta' terapija antineoplastika sistemika, inkluži mill-inqas terapija waħda b'antikorpi monoklonali kontra CD20 u aġġent alkiliku jew lenalidomide. L-istudju eskluda pazjenti b'involviment tas-CNS tal-limfoma, bi trapjant ta' HSCT alloġeniku jew ta' organu solidu, b'mard infettiv attiv kontinwu, kwalunkwe pazjent b'immunità indebolita magħrufa taċ-ċelluli T, bi tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn 45 mL/min, b'alanine aminotransferase >3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal u bi frizzjoni ta' tfigħ il-barra kardijaku inqas minn 45%. L-effikaċja ġiet evalwata f'128 pazjent li kienu rċeew epcoritamab minn taħt il-għilda (SC) f'ċikli ta' 4 ġimġħat, jiġifieri, 28 jum. Epcoritamab ingħata bħala monoterapija skont skeda taż-żieda fid-doża maqsuma f'2 stadji kif ġej:

- Ċiklu 1: epcoritamab 0.16 mg f'Jum 1, 0.8 mg f'Jum 8, 48 mg f'Jum 15 u 48 mg f'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 tossiċċità mhux aċċettabbli.

In-numru medjan ta' čikli mibdija kien 8 u 60% rċevew 6 čikli.

Id-demografija u l-karatteristici fil-linja baži jidhru fit-Tabella 10.

Tabella 10: Demografija u karatteristici fil-linja baži ta' pazjenti b'FL fl-istudju GCT3013-01

Karatteristici	(N = 128)
Età	
Medjan, snin (minimu, massimu)	65 (39, 84)
< 65 sena, n (%)	61 (48)
65 sa < 75 sena, n (%)	50 (39)
≥ 75 sena, n (%)	17 (13)
Irġiel, (%)	79 (62)
Razza, n (%)	
Bojud	77 (60)
Asjatici	7 (6)
Oħrajn	2 (1.6)
Mhux Irrappurtat	42 (33)
Status tal-prestazzjoni tal-ECOG; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Numru ta' linji preċedenti tat-terapiji, n (%)	
Medjan (minimu, massimu)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥4	40 (31)
Klassifikazzjoni Ann Arbor tal-Istadji; (%)	
Stadju III/IV	109 (85)
FLIPI fil-linja baži, n (%)	
2	31 (24)
3-5	78 (61)
Mard Bulky, n (%)	33 (26)
Terapija Preċedenti; n (%)	
Trapjant awtologu ta' ċelluli staminali	24 (19)
Terapija b'ċelluli tar-riċettur tal-antiġen kimeriku (CAR)-T	6 (5)
Terapija b'rituximab flimkien ma' lenalidomide	27 (21)
Inhibitur PI3K	29 (23)
Progressjoni tal-marda fī żmien 24 xahar tal-ewwel terapija sistemika	67 (52)
Refrattorju għal:	
≥ 2 linji konsekuttivi ta' terapija preċedenti kontra l-limfoma	70 (55)
L-aħħar linja ta' terapija antineoplastika sistemika	88 (69)
Terapija preċedenti b'antikorpi monoklonali kontra CD20	101 (79)
Kemm it-terapija b'antikorpi monoklonali kontra CD20 kif ukoll dik tal-alkilazzjoni	90 (70)

L-effikaċja ġiet stabilita abbaži ta' rata ta' rispons ġeneralni (ORR) determinata mill-kriterji Lugano (2014) kif evalwata mill-Kumitat ta' Reviżjoni Indipendent (IRC). Iz-żmien medjan ta' segwitu għal DOR kien 16.2-il xahar. Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 11.

Tabella 11: Riżultati tal-Effikaċja fl-Istudju GCT3013-01 f'Pazjenti b'FL

Punt ta' tmiem ^a Valutazzjoni tal-IRC	Epcoritamab (N=128)
ORR ^b , n (%)	106 (83)
(95% CI)	(75.1, 88.9)
CR ^b , n (%)	81 (63)
(95% CI)	(54.3, 71.6)
PR ^b , n (%)	25 (20)
(95% CI)	(13.1, 27.5)
DOR ^b	
Medjan (95% CI), xħur	21.4 (13.7, NR)
DOCR ^b	
Medjan (95% CI), xħur	NR (21.4, NR)
Stima ta' 12-il xahar, % (95% CI)	78.6 (67.3, 86.4)
TTR, medjan (medda), xħur	1.4 (1, 3)

CI = intervall ta' kunkfidenza; CR = respons komplut; DOR = tul tar-rispons; DOCR = it-tul tar-rispons komplut; IRC = kumitat ta' reviżjoni indipendent; ORR = rata ta' respons globali; PFS = sopravivenza hielsa mill-progressjoni; TTR = ħin għar-rispons

^a Iddeterminat mill-kriterji Lugano (2014) kif evalwat minn kumitat ta' reviżjoni indipendent (IRC)

^b Kien jinkludi pazjenti b'PD inizjali skont Lugano jew IR skont LYRIC li aktar tard kisbu PR/CR.

Iż-żmien medjan għal CR kien 1.5 xahar (medda: 1.2 sa 11.1-il xahar).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenċija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'epcoritamab f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' tumuri malinna taċ-ċelluli B maturi, kif imniżżejjel 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 tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenċija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġidida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieg.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika tal-popolazzjoni wara l-ghoti 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.

F'pazjenti b'LBCI fi studju GCT3013-01, ibbażat fuq esponenti stmati individwalment bl-użu ta' mudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni, wara d-doża SC rakkomandata ta' epcoritamab 48 mg skont l-iskeda rakkomandata taž-żieda fid-doża maqsuma f'2 stadji, 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-doža tgħidha. Is-C_{trough} f'Għimha 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 ġimxha). 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 ġimħat). Is-C_{trough} għall-iskeda q4W hija 1.2 (130%) mcg/mL.

Il-parametri tal-esponiment ta' epcoritamab f'pazjenti b'FL kieni konsistenti mal-parametri tal-esponiment li dehru fil-pazjenti b'LBCL. L-esponimenti għal epcoritamab huma simili bejn individwi b'FL li rċeew l-iskeda taż-żieda fid-doża maqsuma fi 3 stadji u l-iskeda taż-żieda fid-doża maqsuma f'2 stadji ħlief għal konċentrazzjonijiet minimi l-aktar baxxi b'mod temporanju, kif mistenni, f'Čiklu 1 Jum 15 wara t-tieni doża intermedja (3 mg) bl-iskeda taż-żieda fid-doża maqsuma fi 3 stadji meta mqabbla mal-ewwel doża sħiħa ta' 48 mg bl-iskeda taż-żieda fid-doża maqsuma f'2 stadji.

Assorbiment

L-ogħla konċentrazzjonijiet seħħew madwar 3-4 ijiem (T_{max}) f'pazjenti b'LBCL li kieni qed jirċievu d-doża sħiħa 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%) abbaži ta' mmudellar tal-PK tal-popolazzjoni.

Bijotrasformazzjoni

Il-mogħdiġja 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 aċċidi amminiċi permezz ta' mogħdijiet kataboliċi.

Eliminazzjoni

Epcoritamab huwa mistenni li jghaddi 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-dożagg.

Popolazzjoniċi speċjali

Ma kien osservat l-ebda effett klinikament importanti fuq il-farmakokinetika ta' epcoritamab (l-AUC f'Čiklu 1 kienet madwar is-36%) abbaži tal-età (20 sa 89 sena), is-sess, jew ir-razza/etniċità (Bojod, Asjatiċi, u oħra), indeboliment tal-kliewi hafif għal moderat bi tneħħija tal-krejatinina (CLcr ≥ 30 mL/min sa CLcr < 90 mL/min), u indeboliment tal-fwied hafif (bilirubina totali ≤ 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-popolazzjoniċi mhix magħrufa.

Bħal proteini terapewtiċi oħra, il-piż tal-ġisem (39 sa 172 kg) għandu effett statistikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' epcoritamab. Abbaži 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 muħwiex 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 tossici 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 epkoritamab kienu osservati fix-xadini cynomolgus. Dawn is-sejbiet kienu jinkludu sinjali kliniči 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-demm periferali, u tnaqqis riversibbli fiċ-ċellularità tal-limfojdi fit-tessuti tal-limfojdi sekondarji.

Mutaġeniċità

Ma sarux studji dwar il-mutaġeniċità b'epcoritamab.

Karċinoġeniċità

Ma sarux studji dwar il-karċinoġeniċità b'epcoritamab.

Indeboliment tal-fertilità

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

6. TAGħrif Farmaċewtiku

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jitħallat ma' prodotti mediċinali u/jew dilwenti oħra jnien hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux mistuħ

Sentejn.

Epcoritamab ippreparat

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu għiet 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-hinijiet 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'kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.

Imminimizza l-esponenti għad-dawl ta' binhar. Halli s-soluzzjoni ta' epcoritamab tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel l-ġhoti. Armi kull fdal tas-soluzzjoni ta' epcoritamab li ma tkunx intużat matul il-ħin tal-ħażin permess.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żommu kiesah 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.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm go fih

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

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġgar ieħor

Epcoritamab għandu jiġi ppreparat u jingħata minn fornitur tal-kura tas-saħħa bħala 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-ġhoti ta' epcoritamab iseħħi fuq perjodu ta' čikli ta' 28 jum, skont l-iskeda tad-dożagg 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 sħiħa ta' **48 mg - ebda dilwizzjoni meħtieġa**

Il-kunjett ta' Tepkinly ta' 48 mg jiġi bħala soluzzjoni lesta għall-użu li ma teħtiegx 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) | Ohrog kunjett wieħed ta' epcoritamab ta' 48 mg bit-tapp orangjo minn gol-frigg. |
| b) | Halli l-kunjett jilhaq it-temperatura tal-kamra għal mhux aktar minn siegħa. |
| c) | Dawwar il-kunjett ta' epcoritamab bil-mod. |

M'GHANDEKX thallat permezz tal-vortex jew thawwad bil-qawwa l-kunjett.

- | | |
|----|--|
| 2) | Iġbed id-doża |
| | Iġbed 0.8 mL ta' epcoritamab għal go siringa. |

- | | |
|----|--|
| 3) | Aghmel tikketta fuq is-siringa |
| | Aghmel tikketta fuq is-siringa bl-isem tal-prodott, bil-qawwa tad-doża (48 mg), bid-data u l-ħin tal-ġurnata. Dwar kif taħżeen epcoritamab ippreparat, ara sezzjoni 6.3. |

- | | |
|----|--|
| 4) | Il-kunjett u kwalunkwe fdal ta' epcoritamab li ma tkunx intużza għandu jintrema skont ir-rekwiżiti lokali. |
|----|--|

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-užu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu 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/1/23/1759/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Settembru 2023

Data tal-ahħar tiġid: 17 ta' Lulju 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Агензия Европея ghall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu/en>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOGIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ 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 MEDICINALI**
- E. OBBLIGU SPEĆIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI
JIĞU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-
SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOGIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-ĦRUĞ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijologika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabblī 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-UŽU

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott medicinali huma mniżzla 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-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġidida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza 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-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti dwar il-kontenut u l-format tal-karta tal-pazjent, inkluži l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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 tispjega lill-pazjenti dwar ir-riskji ta' CRS u ICANS.

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

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

Fiż-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' Dicembru 2023

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEK MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĞU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

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

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkonfermati s-sigurtà u l-effikaċċja ta' epcoritamab fit-trattament ta' DLBCL R/R wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika, għandhom jiġu sottomessi s-CSR primarju (inkluža l-analiżi tal-OS finali) u s-CSR finali għall-istudju GCT3013-05. <ul style="list-style-type: none"> - CSR tal-analiżi primarja (inkluža l-analiżi tal-OS finali) – data mistennija: Q2/2026 - CSR finali – data mistennija: Q1 2029. 	Q2/2026

Deskrizzjoni	Data mistennija
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 jissottommetti s-CSR finali għall-koorti pivotali aNHL tal-istudju GCT3013-01.	Q1/2029 Q3/2026
Sabiex jiġu kkonfermati s-sigurtà u l-effikaċja ta' epcoritamab fit-trattament ta' FL R/R wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika, għandhom jiġu sottomessi l-koorti pivotali ta' espansjoni ta' iNHL ta' Studju GCT3013-01 u l-koorti ta' ottimizzazzjoni ta' FL ta' Studju GCT3013-01 <ul style="list-style-type: none"> - CSRs finali għall-koorti pivotali ta' espansjoni ta' iNHL – data mistennija: Q2/2028 - CSR finali għall-koorti ta' ottimizzazzjoni ta' FL – data mistennija: Q3 2029 	Q2/2028 Q3/2029
Sabiex jiġi kkonfermat il-benefiċċju ta' epcoritamab f'FL R/R, l-MAH qed iwettaq studju ta' Fazi 3 (studju M20-638), biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' epcoritamab flimkien ma' R2 meta mqabbel ma' R2 wahdu f'individwi b'FL R/R wara mill-inqas kors wieħed ta' kimoimmunoterapija kontra CD20. Is-CSR finali se jiġi sottomess. CSR finali – data mistennija: Q4 2030	Q4/2030

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGħRIF

A. TIKKETTAR

TAGħrif li għandu jidher fuq il-pakkett ta' Barra

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Tepkinly 4 mg/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni
epcoritamab

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

Kunjett wieħed fih 4 mg ta' epcoritamab f'0.8 mL, f'konċentrazzjoni ta' 5 mg/mL.

3. LISTA TA' EČCIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni għall-injezzjoni
4 mg/0.8 mL
1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda

Għal użu ta' darba biss.

**Il-prodott medicinali għandu jiġi dilwit qabel l-użu taħt il-ġilda għal doži ta' 0.16 mg u 0.8 mg.
Mhi meħtieġa l-ebda dilwizzjoni għal doża ta' 3 mg.**

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

Iftaħ hawn

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

6. TWISIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN

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

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGħID FIS-SUQ**

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGħID FIS-SUQ

EU/1/23/1759/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****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

TAGħrif Minimu li Ghandu Jidher Fuq il-Pakketti ż-żgħar ewlenin

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Tepkinly 4 mg/0.8 mL 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)

TAGħrif li għandu jidher fuq il-pakkett ta' Barra

Kartuna ta' Barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Tepkinly 48 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
epcoritamab

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

Kunjett wieħed fih 48 mg ta' epcoritamab f' 0.8 mL, f'konċentrazzjoni ta' 60 mg/mL.

3. LISTA TA' EČCIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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.

Iftah hawn

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN

Żommu kiesaħi waqt il-ħażna u l-ġarr.
Tagħħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

EU/1/23/1759/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****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

TAGħrif Minimu li Ghandu Jidher Fuq il-Pakketti ż-żgħar ewlenin
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Tepkinly 48 mg injejżjoni
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' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tepkinly 4 mg/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni epcoritamab

▼ Dan il-prodott mediciċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġidida 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 taħżeen 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-demm imsejjah limfoma diffuża taċ-ċelluli B kbar (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) jew limfoma follikulari (FL) meta l-marda tkun reġgħet għiet lura jew ma rrisponditx għat-trattament preċedenti wara mill-inqas żewġ terapiji preċedenti.

Kif jaħdem Tepkinly

Epcoritamab huwa ddisinjat b'mod spċificu 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, ħalli 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 (imniżżla fis-sezzjoni 6).

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- għandek problemi attwali jew fil-passat kellek problemi bis-sistema nervuża tiegħek – bhal aċċessjonijiet
- għandek infel-żon
- 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 ikkollok xi dubju), kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Tepkinly.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikkollok sintomi ta' xi wieħed mill-effetti sekondarji mniżżla hawn taħt, 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 tieħu n-nifs/qtugħ ta' nifs, tkexkix ta' bard, taħbit tal-qalb mgħaġġel, uġiġi ta' ras u sturdament jew sturdament ġafna hafif assoċjata ma' mediċini li jistimulaw iċ-ċelluli T.
 - Qabel kull injejżzjoni taħt il-ġilda, tista' tingħata medicini li jgħinu biex jitnaqqsu l-effetti possibbli tas-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini.
- **ICANS (sindrome ta' newrotossičità 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, dghufija fil-muskoli, aċċessjonijiet, nefha ta' parti mill-moħħ u telf tal-memorja.
- **Infezzjonijiet** – jista' jkollok sinjal ta' infezzjoni, bħal deni ta' 38 °C jew aktar, tkexkix ta' bard, sogħla, jew uġiġi meta tghaddi l-awrina, li jistgħu jvarjaw skont fejn fil-ġisem tinstab l-infezzjoni.
- **Sindrome ta' liži tat-tumur** - xi nies jistgħu jiksbu livelli mhux tas-soltu ta' xi mluha fid-demm - ikkawżati mit-tkissir mgħaġġel taċ-ċelloli tal-kanċer waqt it-trattament. Dan jissejjah 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 injejżzjoni taħt il-ġilda, għandek tkun idratat sew u tista' tingħata medicini 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 jitkisser il-kanċer tiegħek, dan jista' jirreagixxi u jidher li jsir aghħar – din tissejjah “reazzjoni ta' aggravament tat-tumur”.

Tfal u adolexxenti

Tepkinly mhux rakkmandat 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-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu jew tuża, ħadid 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-ħnejjex.

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediciċina. 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 toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu Tepkinly u sa mill-anqas 4 xhur wara l-aħħar doža tiegħek ta' Tepkinly. Jekk toħroġ tqila matul dan iż-żmien, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih.

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

Treddiġħ

It-treddiġ ġħandu jieqaf waqt it-trattament b'Tepkinly u għal mill-anqas 4 xhur wara l-aħħar doža. Mhux magħruf jekk Tepkinly jghaddix 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

Minħabba sintomi possibbli ta' ICANS, għandek toqghod attent waqt is-sewqan, iċ-ċikliżmu jew l-użu ta' magni tqal jew potenzjalment perikoluži. Jekk bħalissa għandek sintomi bħal dawn, evita dawn l-aktivitajiet u kkuntattja lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek. Ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni dwar l-effetti sekondarji.

Tepkinly fih is-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment “hielsa mis-sodium”.

Tepkinly fih is-sorbitol

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

Tepkinly fih il-polysorbate

Din il-mediċina fiha 0.42 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett, ekwivalenti għal 0.4 mg/mL. Polysorbate 80 jista' jikkawża reazzjonijiet allerġi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allerġiji magħrufa.

3. Kif se jingħata Tepkinly

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

Tepkinly se jingħatalekk minn tabib jew infermier bħala injezzjoni taħbi il-ġilda. Tepkinly se jingħatalekk f'ċikli ta' 28 jum, fuq skeda ta' dožaġġ mogħtija lilek mit-tabib tiegħek.

Inti ser tingħata Tepkinly skont l-iskeda li ġejja

Čiklu	Skeda tad-dožaġġ
Čikli 1 sa 3	Kull ġimgħa
Čikli 4 sa 9	Kull ġimahnejn
Čikli 10 u lil hinn	Kull erba' ġimħat

Jista' jkun li tingħata mediċini oħra qabel ma tingħata 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-mediċini jistgħu jinkludu

- Kortikosterojdi – bħal dexamethasone, prednisolone jew ekwivalenti
- Antistaminiku – bħal diphenhydramine
- Paracetamol

Jekk għandek limfoma diffuża taċ-ċelluli B kbar (DLBCL)

L-ewwel doža shiha (48 mg) ta' Tepkinly se tingħatalek fiċ-Čiklu 1 Jum 15. It-tabib tiegħek se jimmonitorja kif qed jaħdem it-trattament tiegħek u jitlobok tibqa' fl-isptar għal 24 siegħa wara l-ewwel doža shiha (48 mg) għaliex dan huwa meta reazzjonijiet bħal CRS, ICANS u deni huma l-aktar probabbli li jseħħu.

Jekk għandek limfoma follikulari (FL)

L-ewwel doža shiha (48 mg) ta' Tepkinly se tingħatalek fiċ-Čiklu 1 Jum 22.

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

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

Jekk tinsa tuża Tepkinly

Jekk tinsa jew titlef l-appuntament mediku tiegħek, aghmel ieħor minnufih. Sabiex it-trattament ikun effettiv b'mod shiħ, huwa importanti ħafna li ma titlifx doža.

Jekk tieqaf tuża Tepkinly

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi tal-effetti sekondarji serji li ġejjin. Jista' jkollok wieħed biss jew xi whud 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 mgħaqgħel
- diffikultà biex tieħu n-nifs/qtugħi ta' nifs
- ugħiġi ta' ras

Sindrome ta' newrotossicità assocjata 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 ġimħat wara li tirċievi l-injezzjoni, jistgħu jkunu sottili fil-bidu. Xi whud minn dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjalji ta' reazzjoni immuni serja msejħha “sindrome ta’

newrotossicità assocjata 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-ġoggi

Effetti sekondarji oħra

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin jew jekk jaqilbu għall-agħar.

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

- infezzjoni virali
- pnevmonja (infezzjoni fil-pulmun)
- infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (infezzjoni tal-passaggi tan-nifs)
- tnaqqis fil-ġuħ
- uġiġħ fl-ġħadam, fil-ġoggi, fil-ligamenti u fil-muskoli
- uġiġħ madwar iż-żaqq
- uġiġħ ta' ras
- dardir
- dijarea
- raxx
- għeja
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni
- deni
- nefha

Jidhru fit-testijiet tad-demm

- livelli baxxi ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demm li jiġieldu l-infezzjoni (newtropenija)
- livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm, li jista' jikkawża għeja, għilda čara u qtugħ ta' nifs (anemija)
- livelli baxxi ta' plejtlits tad-demm, li jista' jwassal għal ħruġ ta' demm u tbengħil (tromboċi-topenija)
- tnaqqis f'tip ta' ċellula bajda tad-demm imsejjah limfoċita, li jista' jaffettwa l-kapaċità ta' għismek li jiġieled l-infezzjoni (limfopenija)

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- deni minħabba infezzjoni meta jkollok livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demm (newtropenija bid-deni)

- nodi limfatiċi minfuħin u sensittivi, uġiġħ fis-sider, sogħla jew diffikultà biex tieħu n-nifs, uġiġħ fis-sit tat-tumur (aggravament tat-tumur)
- infelizzjonijiet ikkawżati minn fungus (ikkawżati minn tip ta' mikrobu li jissejjaħ fungu)
- infelizzjonijiet fil-ġilda
- reazzjoni ta' periklu ghall-ħajja li l-ġisem ikollu għal infelizzjoni (sepsis)
- tkissir malajr taċ-ċelluli tat-tumur li jirriżulta f'bidliet kimiċi fid-demm u fi ħsara ghall-organi, inkluži l-kliewi, il-qalb, u l-fwied (sindrome tal-liżi tat-tumur)
- taħbit irregolari tal-qalb
- fluwidu żejjed madwar il-pulmun li jista' jagħmilha diffiċli biex tieħu n-nifs (effuzjoni plewrali)
- rimettar
- ġakk (prurite)

Jidhru fit-testijiet tad-demm

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju 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' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżeen Tepkinly

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

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunċett u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi ghall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Żommu kiesah waqt il-ħażna u l-garr (2°C sa 8°C).
- Tagħmlux fil-friża.
- Żomm il-kunċett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tepkinly 4 mg/0.8 mL huwa soluzzjoni li tista' tiġi dilwit qabel l-użu.
- **Il-prodott mediċinali għandu jiġi dilwit qabel l-użu taħt il-ġilda għal doži ta'**
0.16 mg u 0.8 mg.
- **Mhi meħtieġa l-ebda dilwizzjoni għal doža ta'**
3 mg.
- Jekk ma tintużax immedjatamente, 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 ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$) mill-bidu tal-preparazzjoni tad-doža sal-ġhoti.
- Halli s-soluzzjoni tishon għat-temperatura tal-kamra qabel l-użu.

It-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek se jarmu kwalunkwe mediċina li ma tkunx intużat, kif jitkolbu l-liġiġiet 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'konċentrazzjoni ta' 5 mg/mL.
- L-eċċipjenti l-oħra huma sodium acetate trihydrate, acetic acid, sorbitol (E420), polysorbate 80, ilma ghall-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 pprovdu f'kunjett tal-ħġiegħ.

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 jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżtant lokali tad-Dtentur 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

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

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ A.E.
Τηλ: +30 214 4165 555

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

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

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Din il-mediċina ngħatat ‘appovazzjoni kondizzjonali’. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-mediċina. L-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġidha dwar din il-mediċina mill-anqas kull sena u ser taġġgorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettroniċi oħra dwar mard rari u kura.

L-ahħar fuljett ta' tagħrif u kard tal-pazjent approvati ta' din il-mediċina huma disponibbli billi tiskennja l-kodiċi QR inkluż f'dan il-fuljett u fuq il-kartuna b'apparat/smartphone. L-istess informazzjoni tinsab ukoll fuq il-URL li ġej: www.tepkinly.eu

Kodiċi QR li għandu jiġi inkluż

Biez 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-Ägenzija Ewropea ghall-Mediċini.

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

Epcoritamab jitħejja u jingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda.

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

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

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

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 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) Oħrog kunjett wieħed ta' Tepkinly 4 mg/0.8 mL bit-tapp **blu ċar** minn ġol-frigġ.
 - b) Halli l-kunjett jilhaq it-temperatura tal-kamra għal mhux aktar minn siegħha.
 - c) Dawwar il-kunjett ta' Tepkinly bil-mod.

M'GHANDEKX thallat permezz tal-vortex jew thawwad bil-qawwa l-kunjett.

- 2) Wettaq l-ewwel dilwizzjoni
 - a) Agħmel 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) Agħmel 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) Igħbed id-doża
Igħbed **1.0 mL tal-epcoritamab dilwit** mill-kunjett **dilwizzjoni B** għal go siringa. Il-kunjett **dilwizzjoni B** m'għadux meħtieġ u għandu jintrema.
- 5) Agħmel tikketta fuq is-siringa
Agħmel 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) Ohrog kunjett wiehed ta' Tepkinly 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' Tepkinly bil-mod.

M'GHANDEKX thallat permezz tal-vortex jew thawwad bil-qawwa l-kunjett.

2) Wettaq id-dilwizzjoni

- a) Agħmel tikketta fuq kunjett ta' daqs xieraq bil-kliem "**dilwizzjoni A**".
- b) Ittrasferixxi **0.8 mL ta' Tepkinly** għal gol-kunjett **dilwizzjoni A**.
- c) Ittrasferixxi **4.2 mL ta' sodium chloride u 9 mg/mL (0.9%)** ta' soluzzjoni sterili għal gol-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) Igbed id-doża

- a) Igbed **1.0 mL tal-epcoritamab dilwit** mill-kunjett **dilwizzjoni A** għal go siringa. Il-kunjett **dilwizzjoni A** m'għadux meħtieġ u għandu jintrema.

4) Agħmel tikketta fuq is-siringa

Agħmel tikketta fuq is-siringa bl-isem tal-prodott, bil-qawwa tad-doża (0.8 mg), bid-data u l-hin tal-ġurnata.

5) Il-kunjett u kwalunkwe fdal ta' Tepkinly li ma jkunx intuża għandu jintrema skont ir-rekwiżiti lokali.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni tat-tieni doża intermedja ta' 3 mg (Mhi meħtieġa l-ebda dilwizzjoni**)**

Doża ta' 3 mg ta' epcoritamab hija meħtieġa għal pazjenti b'FL biss.

1) Ipprepara kunjett ta' Tepkinly

- a) Ohrog kunjett wiehed ta' Tepkinly 4 mg/0.8 mL bit-tapp **blu car** minn gol-frigg.
- b) Halli l-kunjett jilhaq it-temperatura tal-kamra għal mhux aktar minn siegha.
- c) Dawwar il-kunjett ta' Tepkinly bil-mod.

M'GHANDEKX thallat permezz tal-vortex, jew thawwad bil-qawwa l-kunjett.

2) Igbed id-doża

Igbed **0.6 mL ta' epcoritamab** għal go siringa.

3) Agħmel tikketta fuq is-siringa

Agħmel tikketta fuq is-siringa bil-qawwa tad-doża (3 mg), bid-data u l-hin tal-ġurnata.

4) Il-kunjett u kwalunkwe fdal ta' Tepkinly li ma jkunx intuża għandu jintrema skont ir-rekwiżiti lokali.

Traċċabilità

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

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tepkinly 48 mg soluzzjoni għall-injezzjoni epcoritamab

▼ Dan il-prodott mediciċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġidida 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 taħżeen 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-demm imsejjaħ limfoma diffuża taċ-ċelluli B kbar (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) jew limfoma follikulari (FL) meta l-marda tkun reġgħet għiet lura jew ma rrisponditx għat-trattament preċedenti wara mill-inqas żewġ terapiji preċedenti.

Kif jaħdem Tepkinly

Epcoritamab huwa ddisinjat b'mod spċificu 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, ħalli s-sistema immuni tiegħek tkun tista' toqtol iċ-ċelloli tal-kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Tepkinly

Tużax Tepkinly

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

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- għandek problemi attwali jew fil-passat kellek problemi bis-sistema nervuża tiegħek – bħal aċċessjonijiet
- għandek infeljxjoni
- 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 ikkollok xi dubju), kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Tepkinly.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikkollok sintomi ta' xi wieħed mill-effetti sekondarji mniżżla hawn taħt, 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 tieħu n-nifs/qtugħ ta' nifs, tkexkix ta' bard, taħbit tal-qalb mgħaġġel, uġiġi ta' ras u sturdament jew sturdament ġafif assoċjata ma' mediċini li jistimulaw iċ-ċelluli T.
 - Qabel kull injezzjoni taħt il-ġilda, tista' tingħata mediċini li jghinu 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, dghufija fil-muskoli, aċċessjonijiet, nefha ta' parti mill-moħħ u telf tal-memorja.
- **Infezzjonijiet** – jista' jkollok sinjalji ta' infezzjoni, bħal deni ta' 38 °C jew aktar, tkexkix ta' bard, sogħla, jew uġiġi meta tghaddi l-awrina, li jistgħu jvarjaw skont fejn fil-ġisem tinstab l-infezzjoni.
- **Sindrome ta' liži tat-tumur** - xi nies jistgħu jiksbu livelli mhux tas-soltu ta' xi mluha fid-demm - ikkawżati mit-tkissir mgħaġġel taċ-ċelloli tal-kanċer waqt it-trattament. Dan jissejjah 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 jghinu biex jitnaqqsu livelli għoljin ta' aċċidu uriku u biex jitnaqqsu l-effetti possibbli tas-sindrome ta' liži tat-tumur.
 - **Aggravament tat-tumur** – hekk kif jitkisser il-kanċer tiegħek, dan jista' jirreagixxi u jidher li jsir aghħar – din tissejjah “reazzjoni ta' aggravament tat-tumur”.

Tfal u adolexxenti

Tepkinly mhux rakkmandat 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-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu jew tuża, ħadid 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-ħnejjex.

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar 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 toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu Tepkinly u sa mill-anqas 4 xhur wara l-aħħar doža tiegħek ta' Tepkinly. Jekk toħroġ tqila matul dan iż-żmien, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih.

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

Treddiġħ

It-treddiġ ġħandu jieqaf waqt it-trattament b'Tepkinly u għal mill-anqas 4 xhur wara l-aħħar doža. Mhux magħruf jekk Tepkinly jghaddix 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

Minħabba sintomi possibbli ta' ICANS, għandek toqghod attent waqt is-sewqan, iċ-ċikliżmu jew l-użu ta' magni tqal jew potenzjalment perikoluži. Jekk bħalissa għandek sintomi bħal dawn, evita dawn l-aktivitajiet u kkuntattja lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek. Ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni dwar l-effetti sekondarji.

Tepkinly fih is-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment “hielsa mis-sodium”.

Tepkinly fih is-sorbitol

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

Tepkinly fih il-polysorbate

Din il-mediċina fiha 0.42 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett, ekwivalenti għal 0.4 mg/mL. Polysorbate 80 jista' jikkawża reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allerġiċi magħrufa.

3. Kif se jingħata Tepkinly

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

Tepkinly se jingħatalekk minn tabib jew infermier bħala injezzjoni taħbi il-ġilda. Tepkinly se jingħatalekk f'ċikli ta' 28 jum, fuq skeda ta' dožaġġ mogħtija lilek mit-tabib tiegħek.

Inti ser tingħata Tepkinly skont l-iskeda li ġejja

Čiklu	Skeda tad-dožaġġ
Čikli 1 sa 3	Kull ġimgħa
Čikli 4 sa 9	Kull ġimahnejn
Čikli 10 u lil hinn	Kull erba' ġimħat

Jista' jkun li tingħata mediċini oħra qabel ma tingħata 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-mediċini jistgħu jinkludu

- Kortikosterojdi – bħal dexamethasone, prednisolone jew ekwivalenti
- Antistaminiku – bħal diphenhydramine
- Paracetamol

Jekk għandek limfoma diffuża taċ-ċelluli B kbar (DLBCL)

L-ewwel doža shiha (48 mg) ta' Tepkinly se tingħatalek fiċ-Čiklu 1 Jum 15. It-tabib tiegħek se jimmonitorja kif qed jaħdem it-trattament tiegħek u jitlobok tibqa' fl-isptar għal 24 siegħa wara l-ewwel doža shiha (48 mg) għaliex dan huwa meta reazzjonijiet bħal CRS, ICANS u deni huma l-aktar probabbli li jseħħu.

Jekk għandek limfoma follikulari (FL)

L-ewwel doža shiha (48 mg) ta' Tepkinly se tingħatalek fiċ-Čiklu 1 Jum 22.

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

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

Jekk tinsa tuża Tepkinly

Jekk tinsa jew titlef l-appuntament mediku tiegħek, aghmel ieħor minnufih. Sabiex it-trattament ikun effettiv b'mod shiħ, huwa importanti ħafna li ma titlifx doža.

Jekk tieqaf tuża Tepkinly

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi tal-effetti sekondarji serji li ġejjin. Jista' jkollok wieħed biss jew xi whud 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 mgħaqgħel
- diffikultà biex tieħu n-nifs/qtugħi ta' nifs
- ugħiġi ta' ras

Sindrome ta' newrotossicità assocjata 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 ġimħat wara li tirċievi l-injezzjoni, jistgħu jkunu sottili fil-bidu. Xi whud minn dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjalji ta' reazzjoni immuni serja msejħha “sindrome ta’

newrotossicità assocjata maç-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-ġoggi

Effetti sekondarji oħra

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin jew jekk jaqilbu għall-agħar.

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

- infezzjoni virali
- pnevmonja (infezzjoni fil-pulmun)
- infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (infezzjoni tal-passaggi tan-nifs)
- tnaqqis fil-ġuħ
- uġiġħ fl-ġħadam, fil-ġoggi, fil-ligamenti u fil-muskoli
- uġiġħ madwar iż-żaqq
- uġiġħ ta' ras
- dardir
- dijarea
- raxx
- għeja
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni
- deni
- nefha

Jidhru fit-testijiet tad-demm

- livelli baxxi ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demm li jiġieldu l-infezzjoni (newtropenija)
- livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm, li jista' jikkawża għeja, għilda čara u qtugħ ta' nifs (anemija)
- livelli baxxi ta' plejtlits tad-demm, li jista' jwassal għal ħruġ ta' demm u tbengħil (tromboċiopenija)
- tnaqqis f'tip ta' ċellula bajda tad-demm imsejjah limfoċita, li jista' jaffettwa l-kapaċità ta' għismek li jiġieled l-infezzjoni (limfopenija)

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- deni minħabba infezzjoni meta jkollok livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demm (newtropenija bid-deni)

- nodi limfatiċi minfuħin u sensittivi, uġiġħ fis-sider, sogħla jew diffikultà biex tieħu n-nifs, uġiġħ fis-sit tat-tumur (aggravament tat-tumur)
- infelizzjonijiet ikkawżati minn fungus (ikkawżati minn tip ta' mikrobu li jissejjaħ fungu)
- infelizzjonijiet fil-ġilda
- reazzjoni ta' periklu ghall-ħajja li l-ġisem ikollu għal infelizzjoni (sepsis)
- tkissir malajr taċ-ċelluli tat-tumur li jirriżulta f'bidliet kimiċi fid-demm u fi ħsara ghall-organi, inkluži l-kliewi, il-qalb, u l-fwied (sindrome tal-liżi tat-tumur)
- taħbit irregolari tal-qalb
- fluwidu żejjed madwar il-pulmun li jista' jagħmilha diffiċli biex tieħu n-nifs (effuzjoni plewrali)
- rimettar
- ġakk (prurite)

Jidhru fit-testijiet tad-demm

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħżeen Tepkinly

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

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina 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 kiesah 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 kkonċentrata u għandu jiġi dilwit qabel l-użu.
- Jekk ma tintużax immedjatamente, 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 ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$) mill-bidu tal-preparazzjoni tad-doża sal-ġhoti.
- Halli s-soluzzjoni tad-dilwizzjoni tishon għat-temperatura tal-kamra qabel l-użu.

It-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek se jarmu kwalunkwe mediċina li ma tkunx intużat, kif jitkolbu l-liġġiet lokali. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fihi Tepkinly

- Is-sustanza attiva hi epcoritamab. Kull kunjett ta' 0.8 mL fi 48 mg ta' epcoritamab f'konċentrazzjoni 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 fihi is-sodium” u “Tepkinly fihi 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-ħġieg.

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 jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Dtentur 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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

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

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

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

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

L-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-mediċina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettroniċi oħra dwar mard rari u kura.

L-ahħar fuljett ta' tagħrif u kard tal-pazjent approvati ta' din il-mediċina huma disponibbli billi tiskennja l-kodiċi QR inkluż f'dan il-fuljett u fuq il-kartuna b'apparat/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 jogħġgbok 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 ghall-Mediċini.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss ghall-professjonisti tal-kura tas-saħħha:

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

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

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

Il-kunjett Tepkinly 48 mg jiġi bħala soluzzjoni lesta ghall-użu li ma teħtieġx 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 wieħed ta' Tepkinly 48 mg bit-tapp oranġjo minn ġol-frigġ.
b)	Halli l-kunjett jilhaq it-temperatura tal-kamra għal mhux aktar minn siegħha.
c)	Dawwar il-kunjett ta' Tepkinly bil-mod.
M'GHANDEKX 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)	Aghmel tikketta fuq is-siringa Aghmel tikketta fuq is-siringa bl-isem tal-prodott, bil-qawwa tad-doża (48 mg), bid-data u l-ħin tal-gurnata.
4)	Il-kunjett u kwalunkwe fdal ta' Tepkinly li ma jkunx intuża għandu jintrema skont ir-rekwiżiti lokali.

Hażna għal Tepkinly ippreparat

- Uża immedjatament jew aħżeen is-soluzzjoni ta' Tepkinly fi friġġ 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' tinhażen sa 12-il siegħa f'temperatura tal-kamra mill-bidu tal-preparazzjoni tad-doża sal-ġhoti.
- Imminimizza l-esponenti għad-dawl ta' binhar.
- Halli s-soluzzjoni ta' Tepkinly tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel l-ġhoti.
- Armi kull fdal tas-soluzzjoni ta' Tepkinly li ma tkunx intużat matul il-ħin tal-ħażin permess.

Traċċabilità

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