PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 0,8 ml injekčná liekovka obsahuje 4 mg epkoritamabu s koncentráciou 5 mg/ml.

Každá injekčná liekovka obsahuje nadbytočný objem, čo umožňuje odobrať predpísané množstvo.

Epkoritamab je humanizovaný imunoglobulín G1 (IgG1) – bišpecifická protilátka proti antigénom CD3 a CD20, ktorá sa produkuje v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO) technológiou rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom
Každá injekčná liekovka Tepkinly obsahuje 21,9 mg sorbitolu a 0,42 mg polysorbátu 80.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Bezfarebný až svetložltý roztok, pH 5,5 a osmolalita približne 211 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tepkinly je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby.

Tepkinly je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcim alebo refraktérnym folikulovým lymfómom (FL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tepkinly sa musí podávať len pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka kvalifikovaného na používanie protinádorovej liečby. Pred podaním epkoritamabu v 1. cykle má byť k dispozícii aspoň 1 dávka tocilizumabu na použitie v prípade CRS. Do 8 hodín od použitia predchádzajúcej dávky tocilizumabu má byť k dispozícii ďalšia dávka tocilizumabu.

Dávkovanie

Odporúčaná premedikácia a schéma dávkovania

Tepkinly sa má podávať podľa nasledovnej schémy zvyšovania dávky v 28-dňových cykloch uvedených v tabuľke 1 pre pacientov s difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek

a v tabuľke 2 pre pacientov s folikulovým lymfómom.

Tabuľka 1 Schéma 2-stupňového zvyšovania dávky Tepkinly pre pacientov s difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek

Schéma dávkovania	Cyklus liečby	Dni	Dávka epkoritamabu (mg)[a]
Týždenne	Cyklus 1	1	0,16 mg (zvyšujúca sa dávka 1)
		8	0,8 mg (zvyšujúca sa dávka 2)
		15	48 mg (prvá úplná dávka)
		22	48 mg
Týždenne	Cykly 2 – 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Každé dva týždne	Cykly 4 – 9	1, 15	48 mg
Každé štyri týždne	Cykly 10 +	1	48 mg
[a]0,16 mg je úvodná dávka, 0,8 mg je stredná dávka a 48 mg je úplná dávka.			

Tabuľka 2 Schéma 3-stupňového zvyšovania dávky Tepkinly pre pacientov s folikulovým lymfómom

Schéma dávkovania	Cyklus liečby	Dni	Dávka epkoritamabu (mg)[a]
Týždenne	Cyklus 1	1	0,16 mg (zvyšujúca sa dávka 1)
		8	0,8 mg (zvyšujúca sa dávka 2)
		15	3 mg (zvyšujúca sa dávka 3)
		22	48 mg (prvá úplná dávka)
Týždenne	Cykly 2 – 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Každé dva týždne	Cykly 4 – 9	1, 15	48 mg
Každé štyri týždne	Cykly 10 +	1	48 mg
[a]0,16 mg je úvodná dávka, 0,8 mg je stredná dávka, 3 mg je druhá stredná dávka a 48 mg je úplná dávka.			

Tepkinly sa má podávať do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Podrobnosti o odporúčanej premedikácii na predchádzanie syndrómu uvoľňovania cytokínov (cytokine release syndrome, CRS) sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Premedikácia epkoritamabu

Cyklus	Pacient vyžadujúci premedikáciu	Premedikácia	Podávanie
Cyklus 1	Všetci pacienti	Dexametazón[b] (15 mg perorálne alebo intravenózne) alebo prednizolón (100 mg perorálne alebo intravenózne) alebo ekvivalent	• 30 – 120 minút pred každým týždenným podaním epkoritamabu • A počas troch po sebe nasledujúcich dní po každom týždennom podaní epkoritamabu v cykle 1
		• Difenhydramín (50 mg perorálne alebo intravenózne) alebo ekvivalent • Paracetamol (650 až 1 000 mg perorálne)	• 30 – 120 minút pred každým týždenným podaním epkoritamabu
Cyklus 2 a ďalšie	Pacienti, u ktorých sa vyskytol CRS 2. alebo 3. stupňa[a] pri predchádzajúcej dávke	• Dexametazón[b] (15 mg perorálne alebo intravenózne) alebo	• 30 – 120 minút pred ďalším podaním epkoritamabu po

Cyklus	Pacient vyžadujúci premedikáciu	Premedikácia	Podávanie
		prednizolón (100 mg perorálne alebo intravenózne) alebo ekvivalent	udalosti CRS 2. alebo 3. stupňa[a] • A počas troch po sebe nasledujúcich dní po ďalšom podaní epkoritamabu, pokiaľ sa epkoritamab nebude podávať bez následného CRS akéhokoľvek stupňa
[a]Pacientom sa po udalosti CRS 4. stupňa podávanie epkoritamabu natrvalo ukončí. [b]Na základe optimalizačnej štúdie GCT3013-01 je preferovaným kortikosteroidom na profylaxiu CRS dexametazón.			

Dôrazne sa odporúča profylaxia proti pneumónii spôsobenej *Pneumocystis jirovecii* (PCP) a infekciám vírusom herpesu, najmä počas súbežného používania steroidov.

Tepkinly sa má podávať adekvátne hydratovaným pacientom.

Dôrazne sa odporúča, aby všetci pacienti počas cyklu 1 dodržiavali nasledujúce pokyny týkajúce sa tekutín, pokiaľ to nie je z medicínskeho hľadiska kontraindikované:

- príjem 2 – 3 l tekutín v priebehu 24 hodín pred každým podaním epkoritamabu;
- 24 hodín pred každým podaním epkoritamabu vysadiť antihypertenzívne lieky;
- podanie 500 ml izotonických intravenóznych (IV) tekutín v deň podania epkoritamabu pred podaním dávky a
- príjem 2 – 3 l tekutín v priebehu 24 hodín po každom podaní epkoritamabu.

U pacientov so zvýšeným rizikom klinického syndrómu z rozpadu nádoru (clinical tumour lysis syndrome, CTLS) sa odporúča hydratácia a profylaktická liečba liekom na zníženie hladiny kyseliny močovej.

Pacienti majú byť monitorovaní na prejavy a príznaky CRS a/alebo syndrómu neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) po podaní epkoritamabu a majú sa liečiť podľa aktuálnych odporúčaní pre prax. Pacientov treba poučiť o prejavoch a príznakoch spojených s CRS a ICANS a o tom, aby vyhľadali okamžitú zdravotnú starostlivosť, ak sa kedykoľvek vyskytnú prejavy alebo príznaky (pozri časť 4.4).

Po podaní dávky 48 mg 15. deň cyklu 1 majú byť pacienti s DLBCL hospitalizovaní počas 24 hodín, aby sa monitorovali prejavy a príznaky CRS a/alebo ICANS.

<u>Úpravy dávky a manažment nežiaducich reakcií</u>

Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)
U pacientov liečených epkoritamabom sa môže rozvinúť CRS.
Vyhodnoťte a liečte iné príčiny horúčky, hypoxie a hypotenzie. Pri podozrení na CRS postupujte podľa odporúčaní uvedených v tabuľke 4. Pacienti, u ktorých sa vyskytne CRS, majú byť počas ďalšieho plánovaného podávania epkoritamabu častejšie monitorovaní.

Tabuľka 4 Stupne CRS a odporúčania na ich manažment

Stupeň[a]	Odporúčaná liečba	Úprava dávkovania epkoritamabu
1. stupeň • Horúčka (teplota ≥ 38 °C)	Poskytnite podpornú starostlivosť, napr. antipyretiká a intravenóznu hydratáciu Je možné podať dexametazón[b]	Vysaďte epkoritamab do vyriešenia CRS udalosti

Stupeň[a]	Odporúčaná liečba	Úprava dávkovania epkoritamabu
	V prípade pokročilého veku, vysokej nádorovej záťaže, cirkulujúcich nádorových buniek, horúčky refraktérnej na antipyretiká • Sa má zvážiť anticytokínová liečba, tocilizumab[d] Pri CRS so súbežným ICANS pozri **tabuľku 5**	
2. stupeň • Horúčka (teplota ≥ 38 °C) a • Hypotenzia nevyžadujúca vazopresívne lieky a/alebo • Hypoxia vyžadujúca kyslík s nízkym prietokom[e] nosovou kanylou alebo metódou blow-by	Poskytnite podpornú starostlivosť, ako antipyretiká a intravenóznu hydratáciu Má sa zvážiť podanie dexametazónu[b] Odporúča sa anticytokínová liečba, tocilizumab[d] Ak je CRS refraktérny na dexametazón a tocilizumab: • majú sa podať alternatívne imunosupresíva[g] a metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne až do klinického zlepšenia Pri CRS so súbežným ICANS pozri **tabuľku 5**	Vysaďte epkoritamab do vyriešenia CRS udalosti
3. stupeň • Horúčka (teplota ≥ 38 °C) a • Hypotenzia vyžadujúca vazopresívny liek s vazopresínom alebo bez neho a/alebo • Hypoxia vyžadujúca kyslík s vysokým prietokom[f] nosovou kanylou, tvárovou maskou, maskou bez dýchacej trubice alebo venturiho maskou	Poskytnite podpornú starostlivosť, ako antipyretiká a intravenóznu hydratáciu Má sa podávať dexametazón[c] Odporúča sa anticytokínová liečba, tocilizumab[d] Ak je CRS refraktérny na dexametazón a tocilizumab: • majú sa podať alternatívne imunosupresíva[g] a metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne až do klinického zlepšenia Pri CRS so súbežným ICANS pozri **tabuľku 5**	Vysaďte epkoritamab do vyriešenia CRS udalosti V prípade CRS 3. stupňa trvajúceho dlhšie ako 72 hodín sa má ukončiť podávanie epkoritamabu Ak sa vyskytnú viac ako 2 samostatné prípady CRS 3. stupňa, aj keď každý prípad ustúpi do 72 hodín na 2. stupeň, podávanie epkoritamabu sa má ukončiť
4. stupeň • Horúčka (teplota ≥ 38 °C)	Poskytnite podpornú starostlivosť, napr. antipyretiká a intravenóznu hydratáciu Má sa podať dexametazón[c]	Podávanie epkoritamabu natrvalo ukončite

Stupeň[a]	Odporúčaná liečba	Úprava dávkovania epkoritamabu
a • Hypotenzia vyžadujúca ≥ 2 vazopresívne lieky (bez vazopresínu) a/alebo • Hypoxia vyžadujúca pretlakovú ventiláciu (napr. CPAP, BiPAP, intubácia a mechanická ventilácia)	Odporúča sa anticytokínová liečba, tocilizumab[d] Ak je CRS refraktérny na dexametazón a tocilizumab: • majú sa podať alternatívne imunosupresíva[g] a metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne až do klinického zlepšenia Pri CRS so súbežným ICANS pozri **tabuľku 5**	
[a]Stupeň CRS podľa konsenzuálnych kritérií ASTCT [b]Dexametazón sa má podávať v dávke 10 – 20 mg za deň (alebo ekvivalent) [c]Dexametazón sa má podávať v dávke 10 – 20 mg intravenózne každých 6 hodín [d]Tocilizumab 8 mg/kg intravenózne počas 1 hodiny (nesmie sa prekročiť 800 mg na dávku). Ak je potrebné, opakujte podanie tocilizumabu po najmenej 8 hodinách. Maximálne 2 dávky v 24-hodinovom období [e]Kyslík s nízkym prietokom je definovaný ako kyslík podávaný rýchlosťou < 6 l/min [f]Kyslík s vysokým prietokom je definovaný ako kyslík podávaný rýchlosťou ≥ 6 l/min [g] Riegler L et al.(2019)		

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (*ICANS)*

Pacienti majú byť monitorovaní na prejavy a príznaky ICANS. Majú sa vylúčiť iné príčiny neurologických príznakov. Pri podozrení na ICANS manažujte podľa odporúčaní v tabuľke 4.

Tabuľka 5 Stupne ICANS a odporúčania na ich manažment

Stupeň[a]	Odporúčaná liečba	Úprava dávkovania epkoritamabu
1. stupeň[b] Skóre ICE[c] 7 – 9 [b] alebo znížená úroveň vedomia[b]: spontánne prebudenie	Liečba dexametazónom[d] Zvážte nesedatívne protizáchvatové lieky (napr. levetiracetam) do vyriešenia ICANS Žiadny súbežný CRS: • Anticytokínová liečba sa neodporúča Pri ICANS so súbežným CRS: • Liečba dexametazónom[d] • Vyberte alternatívy[e] imunosupresíva tocilizumabu, ak je to možné	Vysaďte epkoritamab do vyriešenia udalosti
2. stupeň[b] Skóre ICE[c] 3 – 6 alebo znížená úroveň vedomia[b]: prebudenie na hlas	Liečba dexametazónom[f] Zvážte nesedatívne protizáchvatové lieky (napr. levetiracetam) do vyriešenia ICANS Žiadny súbežný CRS*:* • Anticytokínová liečba sa neodporúča	Vysaďte epkoritamab do vyriešenia udalosti

Stupeň[a]	Odporúčaná liečba	Úprava dávkovania epkoritamabu
	Pri ICANS so súbežným CRS*:* • Liečba dexametazónom[d] • Vyberte alternatívy[e] imunosupresíva tocilizumabu, ak je to možné	
3. stupeň[b] Skóre ICE[c] 0 – 2 alebo znížená úroveň vedomia[b]: prebudenie iba na dotykový stimul alebo záchvaty[b] buď: • akýkoľvek klinický záchvat, fokálny alebo generalizovaný, ktorý rýchlo odznie alebo • nekonvulzívne záchvaty na elektroencefalograme (EEG), ktoré odznejú po intervencii, alebo zvýšený intrakraniálny tlak: fokálny/lokálny edém[b] pri neurozobrazení[c]	Liečba dexametazónom[g] • ak nedochádza k odpovedi, začnite podávať metylprednizolón 1 000 mg/deň Zvážte nesedatívne protizáchvatové lieky (napr. levetiracetam) do vyriešenia ICANS Žiadny súbežný CRS*:* • Anticytokínová liečba sa neodporúča Pri ICANS so súbežným CRS*:* • Liečba dexametazónom ○ Ak nedochádza k odpovedi, začnite podávať metylprednizolón 1 000 mg/deň • Vyberte alternatívy[e] imunosupresíva tocilizumabu, ak je to možné	Epkoritamab natrvalo vysaďte
4. stupeň[b] Skóre ICE[c, b] 0 alebo znížená úroveň vedomia[b] buď: • pacienta nie je možné prebudiť alebo vyžaduje intenzívne alebo opakované dotykové stimuly na prebratie, alebo • strnulosť alebo kóma alebo záchvaty[b] buď: • život ohrozujúci dlhotrvajúci záchvat (> 5 minút), alebo • opakované klinické alebo elektrické záchvaty bez návratu	Liečba dexametazónom[g] • ak nedochádza k odpovedi, začnite podávať metylprednizolón 1 000 mg/deň Zvážte nesedatívne protizáchvatové lieky (napr. levetiracetam) do vyriešenia ICANS Žiadny súbežný CRS*:* • Anticytokínová liečba sa neodporúča Pri ICANS so súbežným CRS*:* • Liečba dexametazónom ○ Ak nedochádza k odpovedi, začnite podávať metylprednizolón 1 000 mg/deň • Vyberte alternatívy[e] imunosupresíva tocilizumabu, ak je to možné	Epkoritamab natrvalo vysaďte

Stupeň[a]	Odporúčaná liečba	Úprava dávkovania epkoritamabu
do východiskového stavu medzi nimi alebo motorické nálezy[b]: • hlboká fokálna motorická slabosť, ako napríklad hemiparéza alebo paraparéza alebo zvýšený vnútrolebečný tlak/opuch mozgu[b] s prejavmi/príznakmi ako napríklad: • difúzny opuch mozgu pri neurozobrazení alebo • decerebračná alebo dekortikačná poloha alebo • obrna VI kraniálneho nervu alebo • papiloedém alebo • Cushingova triáda		

[a]Stupeň ICANS podľa konsenzuálneho hodnotenia ICANS podľa ASTCT
[b]Stupeň ICANS sa určuje podľa najzávažnejšej udalosti (skóre ICE, úroveň vedomia, záchvaty, motorické nálezy, zvýšený ICP/opuch mozgu), ktorú nie je možné pripísať žiadnej inej príčine
[c]Ak je možné pacienta prebudiť a je schopný podstúpiť hodnotenie encefalopatie súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICE), zhodnoťte nasledovné: orientácia (orientácia pokiaľ ide o rok, mesiac, mesto, nemocnicu = 4 body), pomenovanie (pomenovanie 3 objektov, napr. ukážte na hodiny, pero, gombík = 3 body), sledovanie príkazov (napr. „ukážte mi 2 prsty" alebo „zatvorte oči a vyplazte jazyk" = 1 bod), písanie (schopnosť napísať štandardnú vetu = 1 bod) a pozornosť (počítať od 100 zostupne po desiatkach = 1 bod). Ak nie je pacient bdelý a nie je schopný podstúpiť hodnotenie ICE (ICANS 4. stupňa) = 0 bodov.
[d]Dexametazón sa má podávať v dávke 10 mg intravenózne každých 12 hodín
[e]Riegler L et al.(2019)
[f]Dexametazón 10 – 20 mg intravenózne každých 12 hodín
[g]Dexametazón 10 – 20 mg intravenózne každých 6 hodín

Tabuľka 6 Odporúčané úpravy dávky pre iné nežiaduce reakcie

Nežiaduca rekcia[1]	Závažnosť[1]	Krok
Infekcie (pozri časť 4.4)	1. – 4. stupeň	• Pozastavte podávanie epkoritamabu u pacientov s aktívnou infekciou, kým infekcia neustúpi • Pri 4. stupni zvážte trvalé ukončenie podávania epkoritamabu
Neutropénia alebo febrilná neutropénia (pozri časť 4.8)	Absolútny počet neutrofilov menej ako 0,5 x 10^9/l	• Pozastavte podávanie epkoritamabu, kým nie je absolútny počet neutrofilov 0,5 x 10^9/l alebo vyšší
Trombocytopénia (pozri časť 4.8)	Počet krvných doštičiek menej ako 50 x 10^9/l	• Pozastavte podávanie epkoritamabu, kým nie je počet krvných doštičiek 50 x 10^9/l alebo vyšší
Iné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8)	3. stupeň alebo vyšší	• Pozastavte podávanie epkoritamabu, kým toxicita neustúpi na 1. stupeň alebo na východiskovú úroveň
[1]Založené na všeobecných kritériách Národného onkologického inštitútu pre nežiaduce udalosti (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), verzia 5.0.		

<u>Vynechaná alebo oneskorená dávka</u>

Difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek
Vyžaduje sa opätovný úvodný cyklus (rovnaký ako cyklus 1 so štandardnou profylaxiou CRS):

- ak medzi úvodnou dávkou (0,16 mg) a strednou dávkou (0,8 mg) uplynulo viac ako 8 dní alebo
- ak medzi strednou dávkou (0,8 mg) a prvou úplnou dávkou (48 mg) uplynulo viac ako 14 dní alebo
- ak medzi úplnými dávkami (48 mg) uplynulo viac ako 6 týždňov.

Po opätovnom úvodnom cykle má pacient pokračovať v liečbe 1. dňom nasledujúceho naplánovaného liečebného cyklu (nasledujúcom po cykle, v ktorom došlo k oneskoreniu dávky).

Folikulový lymfóm
Vyžaduje sa opätovný úvodný cyklus (rovnaký ako cyklus 1 so štandardnou profylaxiou CRS):

- ak medzi úvodnou dávkou (0,16 mg) a strednou dávkou (0,8 mg) uplynulo viac ako 8 dní alebo
- ak medzi strednou dávkou (0,8 mg) a druhou strednou dávkou (3 mg) uplynulo viac ako 8 dní alebo
- ak medzi druhou strednou dávkou (3 mg) a prvou úplnou dávkou (48 mg) uplynulo viac ako 14 dní alebo
- ak medzi dvoma úplnými dávkami (48 mg) uplynulo viac ako 6 týždňov.

Po opätovnom úvodnom cykle má pacient pokračovať v liečbe 1. dňom nasledujúceho naplánovaného liečebného cyklu (nasledujúcom po cykle, v ktorom došlo k oneskoreniu dávky).

<u>Osobitné skupiny pacientov</u>

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa úprava dávky nepovažuje za potrebnú. Epkoritamab sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek až ochorením obličiek v konečnom štádiu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek až ochorením obličiek v konečnom štádiu nie je možné uviesť žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene sa úpravy dávky nepovažujú za potrebné. Epkoritamab sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (definovanou ako celkový bilirubín > 3-násobok ULN a akékoľvek AST) a u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (definovanou ako celkový bilirubín > 1,5- až 3-násobok ULN a akékoľvek AST) sú údaje obmedzené. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene nie je možné uviesť žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 5.1 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tepkinly u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.
K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tepkinly je na subkutánne použitie. Má sa podávať len subkutánnou injekciou, ideálne do dolnej časti brucha alebo stehna. Odporúča sa striedanie miest podania injekcie z ľavej strany na pravú alebo opačne, najmä počas schémy týždenného podávania (t. j. cykly 1 – 3).

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)

U pacientov, ktorí dostávajú epkoritamab sa vyskytol CRS, ktorý môže byť život ohrozujúci alebo fatálny. Najčastejšie prejavy a príznaky CRS zahŕňajú horúčku, hypotenziu a hypoxiu. Ďalšie prejavy a príznaky CRS u viac ako dvoch pacientov zahŕňajú zimnicu, tachykardiu, bolesť hlavy a dyspnoe.

Väčšina udalostí CRS sa vyskytla v cykle 1 a boli spojené s prvou úplnou dávkou epkoritamabu. Na zníženie rizika CRS podávajte profylakticky kortikosteroidy (pozri časť 4.2).

Po podaní epkoritamabu majú byť pacienti monitorovaní na prejavy a príznaky CRS.

Pri prvých prejavoch alebo príznakoch CRS sa má podľa potreby zahájiť podporná liečba tocilizumabom a/alebo kortikosteroidmi (pozri časť 4.2, tabuľka 4). Pacientov treba poučiť o prejavoch a príznakoch spojených s CRS a o tom, aby kontaktovali svojho zdravotníckeho

pracovníka a vyhľadali okamžitú zdravotnú starostlivosť, ak sa kedykoľvek vyskytnú prejavy alebo príznaky. Liečba CRS môže vyžadovať dočasné oneskorenie alebo vysadenie epkoritamabu v závislosti od závažnosti CRS (pozri časť 4.2).

Po podaní dávky 48 mg 15. deň cyklu 1 majú byť pacienti s DLBCL hospitalizovaní počas 24 hodín, aby sa monitorovali prejavy a príznaky CRS.

Hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH)

U pacientov, ktorí dostávali epkoritamab, bola hlásená hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH), vrátane fatálnych prípadov. HLH je život ohrozujúci syndróm charakterizovaný horúčkou, kožnou vyrážkou, lymfadenopatiou, hepato- a/alebo splenomegáliou a cytopéniou. HLH sa má zvážiť, ak je prejav CRS atypický alebo dlhotrvajúci. Pacienti majú byť monitorovaní na prejavy a príznaky HLH. Pri podozrení na HLH sa musí podávanie epkoritamabu prerušiť, má sa vykonať diagnostické vyšetrenie a začať liečba HLH.

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

U pacientov, ktorí dostávali epkoritamab sa vyskytol ICANS vrátane fatálnych udalostí. ICANS sa môže prejavovať ako afázia, zmenená úroveň vedomia, porucha kognitívnych schopností, motorická slabosť, záchvaty a opuch mozgu.

Väčšina prípadov ICANS sa vyskytla počas cyklu 1 liečby epkoritamabom, avšak niektoré mali oneskorený nástup.

Po podaní epkoritamabu majú byť pacienti monitorovaní na prejavy a príznaky ICANS.

Pri prvých prejavoch alebo príznakoch ICANS sa má podľa potreby zahájiť liečba kortikosteroidmi a nesedatívnymi protizáchvatovými liekmi (pozri časť 4.2, tabuľka 5). Pacientov treba poučiť o prejavoch a príznakoch ICANS a o tom, že nástup udalostí môže byť oneskorený. Pacientov treba poučiť o tom, aby kontaktovali svojho zdravotníckeho pracovníka a vyhľadali okamžitú zdravotnú starostlivosť, ak sa kedykoľvek vyskytnú prejavy alebo príznaky. Epkoritamab sa má odložiť alebo vysadiť podľa odporúčaní (pozri časť 4.2).

Po podaní dávky 48 mg 15. deň cyklu 1 majú byť pacienti s DLBCL hospitalizovaní počas 24 hodín, aby sa monitorovali prejavy a príznaky ICANS.

Závažné infekcie

Liečba epkoritamabom môže viesť k zvýšenému riziku infekcií. U pacientov liečených epkoritamabom boli v klinických štúdiách pozorované závažné alebo fatálne infekcie (pozri časť 4.8).

Je potrebné vyhnúť sa podávaniu epkoritamabu pacientom s klinicky významnými aktívnymi systémovými infekciami.
Podľa potreby sa má pred začiatkom liečby epkoritamabom a počas nej podávať profylaktická antimikrobiálna liečba (pozri časť 4.2). Pacienti majú byť monitorovaní na prejavy a príznaky infekcie pred podaním epkoritamabu a po ňom a majú byť primerane liečení. V prípade febrilnej neutropénie sa má u pacientov vyhodnotiť prítomnosť infekcie a majú sa im podať antibiotiká, tekutiny a iná podporná starostlivosť podľa lokálnych odporúčaní.

U pacientov liečených epkoritamabom, ktorí boli predtým liečení aj inými imunosupresívnymi liekmi, boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) vrátane fatálnych prípadov. Ak sa počas liečby epkoritamabom objavia neurologické príznaky naznačujúce PML, liečba epkoritamabom sa má prerušiť a majú sa začať príslušné diagnostické opatrenia.

Syndróm z rozpadu nádoru (Tumour Lysis Syndrome, TLS)

U pacientov liečených epkoritamabom boli hlásené prípady TLS (pozri časť 4.8). U pacientov so zvýšeným rizikom TLS sa odporúča hydratácia a profylaktická liečba liekom na zníženie hladiny kyseliny močovej. U pacientov sa majú monitorovať prejavy a príznaky TLS, zvlášť u pacientov s vysokou nádorovou záťažou alebo rýchlo proliferujúcim nádorom a u pacientov so zníženou funkciou obličiek. U pacientov sa majú monitorovať chemické parametre v krvi a prípadné odchýlky sa majú urýchlene manažovať.

Vzplanutie nádoru

U pacientov liečených epkoritamabom bolo hlásené vzplanutie nádoru (pozri časť 4.8). Prejavy môžu zahŕňať lokalizovanú bolesť a opuch. V súlade s mechanizmom účinku epkoritamabu je nádorové vzplanutie pravdepodobne spôsobené prílevom T-buniek do nádorových miest po podaní epkoritamabu.

Neboli identifikované žiadne špecifické rizikové faktory pre vzplanutie nádoru, avšak u pacientov s objemnými nádormi, ktoré sa nachádzajú v tesnej blízkosti dýchacích ciest a/alebo životne dôležitého orgánu, existuje zvýšené riziko ohrozenia a morbidity v dôsledku masívneho efektu sekundárneho vzplanutia nádoru. Pacienti liečení epkoritamabom majú byť monitorovaní a hodnotení z hľadiska vzplanutia nádoru v kritických anatomických miestach.

CD20-negatívne ochorenie

Údaje o pacientoch s CD20-negatívnym DLBCL a pacientoch s CD20-negatívnym FL liečených epkoritamabom sú obmedzené a je možné, že pacienti s CD20-negatívnym DLBCL a pacienti s CD20-negatívnym FL môžu mať menší prínos v porovnaní s pacientmi s CD20-pozitívnym DLBCL a pacientmi s CD20-pozitívnym FL. Je potrebné zvážiť potenciálne riziká a prínosy spojené s liečbou pacientov s CD20-negatívnym DLBCL a FL epkoritamabom.

Karta pacienta

Lekár musí pacienta informovať o riziku CRS a ICANS a o všetkých prejavoch a príznakoch CRS a ICANS. Pacienti musia byť poučení, aby v prípade výskytu prejavov a príznakov CRS a/alebo ICANS okamžite vyhľadali lekársku pomoc. Pacientom treba poskytnúť kartu pacienta a poučiť ich, aby ju vždy nosili pri sebe. V tejto karte sú opísané príznaky CRS a ICANS, ktoré by mali pacienta v prípade výskytu podnietiť k okamžitému vyhľadaniu lekárskej pomoci.

Imunizácia

Počas liečby epkoritamabom sa nemajú podávať živé a/alebo živé oslabené vakcíny. U pacientov, ktorí dostali živé vakcíny, sa neuskutočnili žiadne štúdie.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 21,9 mg sorbitolu v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 27,33 mg/ml.

Tento liek obsahuje 0,42 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,4 mg/ml. Polysorbát 80 môže spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Prechodné zvýšenie hladiny niektorých prozápalových cytokínov epkoritamabom môže potlačiť aktivity enzýmov CYP450. Pri začatí liečby epkoritamabom u pacientov liečených substrátmi CYP450 s úzkym terapeutickým indexom sa má zvážiť monitorovanie liečby.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby počas liečby epkoritamabom a počas najmenej 4 mesiacov po poslednej dávke používali účinnú antikoncepciu. Pred začatím liečby epkoritamabom overte stav gravidity u žien vo fertilnom veku.

Gravidita

Na základe mechanizmu účinku môže epkoritamab pri podávaní gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu vrátane B-bunkovej lymfocytopénie a zmien normálnych imunitných odpovedí. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití epkoritamabu u gravidných žien. S epkoritamabom sa neuskutočnili žiadne reprodukčné štúdie na zvieratách. Protilátky IgG1, ako napríklad epkoritamab, môžu prechádzať placentou, čo môže viesť k expozícii plodu. Gravidné ženy poučte o možnom riziku pre plod.
Epkoritamab sa neodporúča počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Laktácia

Nie je známe, či sa epkoritamab vylučuje do ľudského mlieka ani či má vplyv na tvorbu mlieka. Keďže je známe, že protilátky IgG sú v mlieku prítomné, môže dochádzať k expozícii novorodenca epkoritamabu laktačným prenosom. Laktácia sa má počas liečby epkoritamabom a počas najmenej 4 mesiacov po poslednej dávke ukončiť.

Fertilita

S epkoritamabom sa nevykonali žiadne štúdie fertility (pozri časť 5.3). Účinok epkoritamabu na mužskú a ženskú fertilitu nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Epkoritamab má významný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnosť vzniku ICANS sú pacienti ktorí dostávajú epkoritamab vystavení riziku zmeny úrovne vedomia (pozri časť 4.4). Pacienti majú byť poučení, aby boli pri vedení vozidiel, bicyklovaní alebo používaní ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov opatrní (alebo sa im vyhli, ak sa vyskytnú príznaky).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť epkoritamabu bola hodnotená v nerandomizovanej štúdii s jedným ramenom GCT3013-01 u 382 pacientov s relapsujúcim alebo refraktérnym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (N = 167), folikulovým lymfómom (N = 129) a folikulovým lymfómom (schéma 3-stupňového zvyšovania dávky N = 86) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby a zahŕňala všetkých pacientov, ktorí boli zaradení na dávku 48 mg a dostali aspoň jednu dávku epkoritamabu. Počas klinických štúdií a po uvedení na trh boli pri epkoritamabe hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie.

Medián trvania expozície epkoritamabom bol 4,9 mesiaca (rozsah: < 1 až 30 mesiacov).

Najčastejšie nežiaduce reakcie (≥ 20 %) boli CRS, reakcie v mieste podania injekcie, únava, vírusová infekcia, neutropénia, muskuloskeletálna bolesť, horúčka a hnačka.

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 50 % pacientov. Najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou (≥ 10 %) bol syndróm uvoľňovania cytokínov (34 %). U štrnástich pacientov (3,7 %) sa vyskytla fatálna nežiaduca reakcia (pneumónia u 9 (2,4 %) pacientov, vírusová infekcia u 4 (1,0 %) pacientov a ICANS u 1 (0,3 %) pacienta).

Nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu liečby sa vyskytli u 6,8 % pacientov. K prerušeniu liečby epkoritamabom z dôvodu pneumónie došlo u 14 (3,7 %) pacientov, vírusovej infekcie u 8 (2,1 %) pacientov, únavy u 2 (0,5 %) pacientov a každého z CRS, ICANS alebo hnačky u 1 (0,3 %) pacienta.

K oneskoreniam dávky z dôvodu nežiaducich reakcií došlo u 42 % pacientov. Nežiaduce reakcie vedúce k oneskoreniam dávky (≥ 3 %) boli vírusové infekcie (17 %), CRS (11 %), neutropénia (5,2 %), pneumónia (4,7 %), infekcia horných dýchacích ciest (4,2 %) a horúčka (3,7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na epkoritamab z klinických štúdií (tabuľka 7) sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a sú založené na nasledovných konvenciách: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a veľmi zriedkavé (< 1/10 000).
V každej skupine frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 7 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s relapsujúcim alebo refraktérnym LBCL alebo FL liečených epkoritamabom

Trieda orgánových systémov/preferovaný termín alebo nežiaduca reakcia	Všetky stupne	3. – 4. stupeň
Infekcie a nákazy		
Vírusová infekcia[a]	Veľmi časté	Časté
Pneumónia[b]	Veľmi časté	Časté
Infekcia horných dýchacích ciest[c]	Veľmi časté	Časté
Plesňová infekcia[d]	Časté	
Sepsa[e]	Časté	Časté
Celulitída	Časté	Časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		
Vzplanutie nádoru	Časté	
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Neutropénia[f]	Veľmi časté	Veľmi časté
Anémia[g]	Veľmi časté	Časté
Trombocytopénia[h]	Veľmi časté	Časté
Lymfopénia	Veľmi časté	Časté
Febrilná neutropénia	Časté	Časté
Poruchy imunitného systému		
Syndróm uvoľňovania cytokínov[j]	Veľmi časté	Časté
Poruchy metabolizmu a výživy		
Znížená chuť do jedla	Veľmi časté	Menej časté
Hypokaliémia	Časté	Časté
Hypofosfatémia	Časté	Časté
Hypomagneziémia	Časté	Menej časté
Syndróm z rozpadu nádoru[k]	Časté	Menej časté
Poruchy nervového systému		

Trieda orgánových systémov/preferovaný termín alebo nežiaduca reakcia	Všetky stupne	3. – 4. stupeň
Bolesť hlavy	Veľmi časté	Menej časté
Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami[j]	Časté	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
Srdcová arytmia[l]	Časté	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Pleurálny výpotok	Časté	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Hnačka	Veľmi časté	Menej časté
Bolesť brucha[m]	Veľmi časté	Časté
Nevoľnosť	Veľmi časté	Menej časté
Vracanie	Časté	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Vyrážka[n]	Veľmi časté	
Svrbenie	Časté	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Muskuloskeletálna bolesť[o]	Veľmi časté	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Reakcie v mieste podania injekcie[q]	Veľmi časté	
Únava[p]	Veľmi časté	Časté
Horúčka[r]	Veľmi časté	Časté
Edém[s]	Veľmi časté	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Zvýšená alanínaminotransferáza	Časté	Časté
Zvýšená aspartátaminotransferáza	Časté	Časté
Zvýšený kreatinín v krvi	Časté	
Znížený sodík[t] v krvi	Časté	Menej časté
Zvýšená alkalická fosfatáza	Časté	

Nežiaduce reakcie boli hodnotené podľa kritérií NCI CTCAE verzia 5.0

[a]Vírusová infekcia zahŕňa COVID-19, cytomegalovírusovú chorioretinitídu, cytomegalovírusovú kolitídu, cytomegalovírusovú infekciu, reaktiváciu cytomegalovírusovej infekcie, vírusovú gastroenteritídu, herpes simplex, reaktiváciu vírusu herpes simplex, infekciu herpes vírusom, herpes zoster, orálny herpes, post-akútny COVID-19 syndróm a infekciu vírusom varicella zoster

[b]Pneumónia zahŕňa pneumóniu COVID-19 a pneumóniu

[c]Infekcia horných dýchacích ciest zahŕňa laryngitídu, faryngitídu, infekciu respiračným syncyciálnym vírusom, rinitídu, rinovírusovú infekciu a infekciu horných dýchacích ciest

[d]Plesňová infekcia zahŕňa kandidovú infekciu, ezofageálnu kandidózu, orálnu kandidózu a orofaryngeálnu kandidózu

[e]Sepsa zahŕňa bakteriémiu, sepsu a septický šok

[f]Neutropénia zahŕňa neutropéniu a znížený počet neutrofilov

[g]Anémia zahŕňa anémiu a zníženú hladinu feritínu v sére

[h]Trombocytopénia zahŕňa znížený počet krvných doštičiek a trombocytopéniu

[i]Lymfopénia zahŕňa znížený počet lymfocytov a lymfopéniu

[j]Udalosti hodnotené na základe konsenzuálnych kritérií Americkej spoločnosti pre transplantáciu a bunkovú terapiu (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT)

[k]Klinický syndróm z rozpadu nádoru bol hodnotený na základe Cairo-Bishop
[l]Srdcové arytmie zahŕňajú bradykardiu, sínusovú bradykardiu, sínusovú tachykardiu, supraventrikulárnu tachykardiu a tachykardiu
[m]Abdominálna bolesť zahŕňa abdominálny diskomfort, abdominálnu bolesť, bolesť v dolnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha a citlivosť brucha
[n]Vyrážka zahŕňa vyrážku, erytematóznu vyrážku, makulárnu vyrážku, makulo-papulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku, pustulárnu vyrážku a vezikulárnu vyrážku
[o]Muskuloskeletálna bolesť zahŕňa bolesť chrbta, bolesť kostí, bolesť v boku, muskuloskeletálnu bolesť na hrudníku, muskuloskeletálnu bolesť, myalgiu, bolesť krku, nekardiálnu bolesť na hrudníku, bolesť, bolesť končatín a bolesť chrbtice
[p]Reakcie v mieste podania injekcie zahŕňajú tvorbu modrín v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania injekcie, hypertrofiu v mieste podania injekcie, zápal v mieste podania injekcie, zdurenie v mieste podania injekcie, uzlík v mieste podania injekcie, edém v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, svrbenie v mieste podania injekcie, vyrážku v mieste podania injekcie, reakciu v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie a žihľavku v mieste podania injekcie
[q]Únava zahŕňa asténiu, únavu a letargiu
[r]Horúčka zahŕňa zvýšenú telesnú teplotu a horúčku
[s]Edém zahŕňa edém tváre, celkový edém, edém, periférny edém, periférny opuch, opuch a opuch tváre
[t]Znížený sodík v krvi zahŕňa zníženie sodíka v krvi a hyponatriémiu

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm uvoľňovania cytokínov

Schéma 2-stupňového zvyšovania dávky (veľkobunkový lymfóm z B-buniek a folikulový lymfóm)
V štúdii GCT3013-01 sa CRS akéhokoľvek stupňa vyskytol u 58 % (171/296) pacientov s veľkobunkovým lymfómom z B-buniek a folikulovým lymfómom liečených epkoritamabom v schéme 2-stupňového zvyšovania dávky. Incidencia 1. stupňa bola 35 %, 2. stupňa 21 % a 3. stupeň sa vyskytol u 2,4 % pacientov. Rekurentný CRS sa vyskytol u 21 % pacientov. CRS akéhokoľvek stupňa sa vyskytol u 9,8 % pacientov po úvodnej dávke (cyklus 1, 1. deň), u 13 % po strednej dávke (cyklus 1, 8. deň), u 51 % po prvej úplnej dávke (cyklus 1, 15. deň), u 6,5 % po druhej úplnej dávke (cyklus 1, 22. deň) a u 3,7 % po tretej úplnej dávke (cyklus 2, 1. deň) alebo neskôr. Medián času do nástupu CRS od poslednej podanej dávky epkoritamabu bol 2 dni (rozsah: 1 až 12 dní). Medián času do nástupu po prvej úplnej dávke bol 19,3 hodiny (rozsah: < 0,1 až 7 dní). CRS ustúpil u 99 % pacientov a medián trvania udalostí CRS bol 2 dni (rozsah 1 až 54 dní).

U 171 pacientov, u ktorých sa vyskytol CRS, najčastejšie prejavy a príznaky CRS zahŕňali horúčku (99 %), hypotenziu (32 %) a hypoxiu (16 %). Ďalšie prejavy a príznaky CRS u ≥ 3 % pacientov zahŕňali zimnicu (11 %), tachykardiu (vrátane sínusovej tachykardie (11 %)), bolesť hlavy (8,2 %), nevoľnosť (4,7 %) a vracanie (4,1 %). Súbežne s CRS sa u 4,1 % pacientov s CRS prechodne zvýšili hladiny pečeňových enzýmov (ALT alebo AST > 3 x ULN). Pokyny na monitorovanie a manažment sú uvedené v častiach 4.2 a 4.4.

Schéma 3-stupňového zvyšovania dávky (folikulový lymfóm)
V štúdii GCT3013-01 sa CRS akéhokoľvek stupňa vyskytol u 49 % (42/86) pacientov liečených epkoritamabom v odporúčanej schéme 3-stupňového zvyšovania dávky pre folikulový lymfóm. Incidencia 1. stupňa bola 40 % a 2. stupňa 9 %. Nehlásili sa žiadne udalosti CRS ≥ 3. stupňa. Rekurentný CRS sa vyskytol u 23 % pacientov. Väčšina udalostí CRS sa vyskytla počas cyklu 1, kde sa udalosť vyskytla u 48 % pacientov. V cykle 1 sa CRS vyskytol u 12 % pacientov po úvodnej dávke (cyklus 1, 1. deň), u 5,9 % pacientov po strednej dávke (cyklus 1, 8. deň), u 15 % pacientov po druhej strednej dávke (cyklus 1, 15. deň) a u 37 % pacientov po prvej úplnej dávke (cyklus 1, 22. deň). Medián času do nástupu CRS od poslednej podanej dávky epkoritamabu bol 59 hodín (rozsah: 1 až 8 dní). Medián času do nástupu po prvej úplnej dávke bol 61 hodín (rozsah: 1 až 8 dní). CRS ustúpil u 100 % pacientov a medián trvania udalostí CRS bol 2 dni (rozsah 1 až 14 dní).

Závažné nežiaduce reakcie spôsobené CRS sa vyskytli u 28 % pacientov liečených epkoritamabom. Oneskorenie dávky z dôvodu CRS sa vyskytlo u 19 % pacientov liečených epkoritamabom.

U 42 pacientov, u ktorých sa vyskytol CRS pri odporúčanej dávke, najčastejšie (≥ 10 %) prejavy a príznaky CRS zahŕňali horúčku (100 %) a hypotenziu (14 %). Okrem kortikosteroidov sa na zvládnutie CRS u 12 % pacientov použil tocilizumab.

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami

V štúdii GCT3013-01 sa ICANS vyskytol u 4,7 % (18/382) pacientov liečených epkoritamabom; u 3,1 % sa vyskytol 1. stupeň a u 1,3 % 2. stupeň. U jedného pacienta (0,3 %) sa vyskytla udalosť ICANS 5. stupňa (fatálna). Medián času do prvého nástupu ICANS od začiatku liečby epkoritamabom (cyklus 1, 1. deň) bol 18 dní (rozsah: 8 až 141 dní). ICANS ustúpil u 94 % (17/18) pacientov s podpornou starostlivosťou. Medián času do ústupu ICANS bol 2 dni (rozsah: 1 až 9 dní). U 18 pacientov s ICANS bol nástup ICANS pred CRS u 11 % pacientov, súbežne s CRS u 44 %, po nástupe CRS u 17 % a bez prítomnosti CRS u 28 %.

Závažné infekcie

Veľkobunkový lymfóm z B-buniek
V štúdii GCT3013-01 sa závažné infekcie akéhokoľvek stupňa vyskytli u 25 % (41/167) pacientov s veľkobunkovým lymfómom z B-buniek liečených epkoritamabom. Najčastejšie závažné infekcie zahŕňali COVID-19 (6,6 %), pneumóniu COVID-19 (4,2 %), pneumóniu (3,6 %), sepsu (2,4 %), infekciu horných dýchacích ciest (1,8 %), bakteriémia (1,2 %) a septický šok (1,2 %). Medián času do nástupu prvej závažnej infekcie od začiatku liečby epkoritamabom (1. deň 1. cyklu) bol 56 dní (rozsah: 4 až 631 dní) s mediánom trvania 15 dní (rozsah: 4 až 125 dní). Udalosti infekcií 5. stupňa sa vyskytli u 7 (4,2 %) pacientov.

Folikulový lymfóm
V štúdii GCT3013-01 sa závažné infekcie akéhokoľvek stupňa vyskytli u 32 % (68/215) pacientov s folikulovým lymfómom liečených epkoritamabom. Najčastejšie závažné infekcie zahŕňali COVID-19 (8,8 %), pneumóniu COVID-19 (5,6%), pneumóniu (3,7 %), infekciu močových ciest (1,9 %) a pneumóniu spôsobenú *Pneumocystis jirovecii* (1,4 %). Medián času do nástupu prvej závažnej infekcie od začiatku liečby epkoritamabom (1. deň 1. cyklu) bol 81 dní (rozsah: 1 až 636 dní) s mediánom trvania 18 dní (rozsah: 4 až 249 dní). Udalosti infekcií 5. stupňa sa vyskytli u 8 (3,7 %) pacientov, z ktorých 6 (2,8 %) bolo pripísaných COVID-19 alebo pneumónii COVID-19.

Neutropénia

V štúdii GCT3013-01 sa neutropénia akéhokoľvek stupňa vyskytla u 28 % (105/382) pacientov vrátane 23 % udalostí 3. - 4. stupňa. Medián času do nástupu prvej udalosti neutropénie/zníženého počtu neutrofilov bol 65 dní (rozsah: 2 až 750 dní) s mediánom trvania 15 dní (rozsah: 2 až 415 dní). Zo 105 pacientov s udalosťami neutropénie/zníženého počtu neutrofilov dostalo 61 % na liečbu týchto udalostí G-CSF.

Syndróm z rozpadu nádoru
V štúdii GCT3013-01 sa TLS vyskytol u 1,0 % (4/382) pacientov. Medián času do nástupu bol 18 dní (rozsah: 8 až 33 dní) a medián trvania bol 3 dni (rozsah: 2 až 4 dni).

Vzplanutie nádoru
V štúdii GCT3013-01 sa vzplanutie nádoru vyskytlo u 1,6 % (6/382) pacientov, pričom všetky boli 2. stupňa. Medián času do vzniku bol 19,5 dňa (rozsah 9 až 34 dní) a medián trvania bol 9 dní (rozsah 1 až 50 dní).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania monitorujte pacienta z hľadiska akýchkoľvek prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií a podajte príslušnú podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FX27

Mechanizmus účinku

Epkoritamab je humanizovaná bišpecifická protilátka IgG1, ktorá sa viaže k špecifickému extracelulárnemu epitopu CD20 na B-bunkách a CD3 na T-bunkách. Aktivita epkoritamabu závisí od súčasného naviazania CD20-exprimujúcich nádorových buniek a CD3-exprimujúcich endogénnych T-buniek epkoritamabom, ktoré indukuje aktiváciu špecifických T-buniek a T-bunkami sprostredkovaného zabíjania CD20-exprimujúcich buniek.

Oblasť Fc epkoritamabu je utlmená, aby sa predišlo od cieľa nezávislým imunitným efektorovým mechanizmom, ako napríklad od protilátok závislá bunková cytotoxicita (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), od komplementu závislá bunková cytotoxicita (complement-dependent cellular cytotoxicity, CDC) a od protilátok závislá bunková fagocytóza (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP).

Farmakodynamické účinky

Epkoritamab indukoval rýchlu a trvalú depléciu cirkulujúcich B-buniek (definovanú ako počty CD19 B-buniek ≤ 10 buniek/µl) u jedincov, ktorí mali detekovateľné B-bunky na začiatku liečby. U 21 % jedincov (n = 33) s DLBCL a 50 % jedincov (n = 56) s FL boli detekovateľné cirkulujúce protilátky proti B-bunkám na začiatku liečby. Okamžite po každej dávke v 1. cykle sa pozorovalo prechodné zníženie počtu cirkulujúcich T-buniek nasledované expanziou T-buniek v nasledujúcich cykloch.

V štúdii GCT3013-01 došlo u pacientov s LBCL po subkutánnom podaní epkoritamabu v odporúčanej schéme 2-stupňového zvyšovania dávky k prechodným a miernym zvýšeniam cirkulujúcich hladín vybraných cytokínov (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 a IL-10) najmä po prvej úplnej dávke (48 mg) s maximálnymi hladinami 1 až 4 dni po podaní dávky. Hladiny cytokínov sa pred ďalšou úplnou dávkou vrátili na počiatočnú hodnotu, avšak zvýšenia cytokínov bolo možné pozorovať aj po cykle 1. V štúdii GCT3013-01 zostal po subkutánnom podaní epkoritamabu v odporúčanej schéme 3-stupňového zvyšovania dávky u pacientov s FL medián hladín IL-6 spojených s rizikom CRS konzistentne nízky po každej dávke v cykle 1 a neskôr, najmä po prvej úplnej dávke, a to v porovnaní s pacientmi liečenými schémou 2-stupňového zvyšovania dávky.

Imunogenicita

Protilátky proti lieku (Anti-drug antibodies, ADA) boli bežne detegované. V štúdii GCT3013-01 bol výskyt ADA vyvolaných liečbou pri schéme 2-stupňového zvyšovania dávky (0,16/0,8/48 mg) v kombinovanej populácii DLBCL a FL 3,4 % (3,4 % pozitívnych, 93,9 % negatívnych a 2,7 % neurčitých, N = 261 hodnotiteľných pacientov) a v štúdii CGT3013-04 bol 3,3 % (3,3 % pozitívnych, 95 % negatívnych a 1,7 % neurčitých, N = 60 hodnotiteľných pacientov).

V štúdii GCT3013-01 bol výskyt ADA vyvolaných liečbou pri schéme 3-stupňového zvyšovania dávky (0,16/0,8/3/48 mg) v optimalizačnej kohorte FL 7 % (7 % pozitívnych, 91,5 % negatívnych a 1,4 % neurčitých, N = 71 hodnotiteľných pacientov). Jedinec bol klasifikovaný ako neurčitý, ak sa u pacienta na začiatku štúdie potvrdila pozitivita titra protilátok ADA, ale pozitivita nebola potvrdená v zázname počas liečby, alebo ak bola potvrdená pozitivita titra protilátok ADA v zázname počas liečby rovnaká alebo nižšia ako na začiatku štúdie.

Neboli pozorované žiadne dôkazy o vplyve ADA na farmakokinetiku, účinnosť alebo bezpečnosť, avšak údaje sú stále obmedzené. Neutralizačné protilátky neboli hodnotené.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek
Štúdia GCT3013-01 bola otvorená, multikohortná, multicentrická štúdia s jedným ramenom, ktorá hodnotila epkoritamab ako monoterapiu u pacientov s relapsujúcim alebo refraktérnym veľkobunkovým B-lymfómom (LBCL) vrátane difúzneho veľkobunkového B-lymfómu (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby. Štúdia zahŕňa časť zvyšovania dávky a časť rozšíreného sledovania. Časť rozšíreného sledovania zahŕňala kohortu s agresívnym non-Hodgkinovým lymfómom (aNHL), kohortu s indolentným NHL (iNHL) a kohortu s lymfómom z plášťových buniek (MCL). Pilotná kohorta aNHL pozostávala z pacientov s LBCL (N = 157) vrátane pacientov s DLBCL (N = 139, 12 pacientov malo prestavby MYC, BCL2 a/alebo BCL6, t. j. DH/TH) s lymfómom z B-buniek vysokého rizika (HGBCL) (N = 9), s folikulovým lymfómom stupňa 3B (FL) (N = 5) a pacientov s primárnym mediastinálnym lymfómom z B-buniek (PMBCL) (N = 4). V kohorte s DLBCL malo 29 % (40/139) pacientov transformovaný DLBCL, ktorý vznikol z indolentného lymfómu. Pacienti zaradení do štúdie museli mať zdokumentovaný novotvar zo zrelých CD20+ B-buniek podľa WHO klasifikácie 2016 alebo WHO klasifikácie 2008 na základe reprezentatívnej patologickej správy, neúspešnú predchádzajúcu autológnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) alebo neboli na autológnu HSCT vhodní, pacienti, ktorí mali počet lymfocytov $< 5 \times 10^9$/l a pacienti s aspoň 1 predchádzajúcou liečbou monoklonálnou protilátkou anti-CD20.
Zo štúdie boli vyradení pacienti s lymfómom postihujúcim centrálnu nervovú sústavu (CNS), predchádzajúcou alogénnou HSCT alebo transplantáciou solídnych orgánov, pretrvávajúcimi chronickými infekčnými ochoreniami, akýkoľvek pacienti so známou poruchou T-bunkovej imunity, klírensom kreatinínu menej ako 45 ml/min, hladinou alanínaminotransferázy > 3-násobok horného limitu normy, ejekčnou frakciou srdca menej ako 45 % a známym klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením. Účinnosť bola hodnotená u 139 pacientov s DLBCL, ktorí dostali aspoň jednu s.c. dávku epkoritamabu v cykloch po 4 týždňoch, t. j. 28 dní. Monoterapia epkoritamabom bola pri odporúčanej schéme 2-stupňového zvyšovania dávky podávaná nasledovne:

- Cyklus 1: epkoritamab 0,16 mg v 1. deň, 0,8 mg v 8. deň, 48 mg v 15 deň a 22. deň
- Cykly 2 – 3: epkoritamab 48 mg v 1., 8., 15. a 22. deň
- Cykly 4 – 9: epkoritamab 48 mg v 1. a 15. deň
- Cyklus 10 a neskoršie: epkoritamab 48 mg v 1. deň

Pacienti pokračovali v používaní epkoritamabu do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Demografické a východiskové charakteristiky sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8 Demografické a východiskové charakteristiky pacientov s DLBCL v štúdii GCT3013-01

Charakteristiky	**(N = 139)**
Vek	
Medián, roky (min., max.)	66 (22, 83)
< 65 rokov, n (%)	66 (47)
65 až < 75 rokov, n (%)	44 (32)

Charakteristiky	**(N = 139)**
≥ 75 rokov, n (%)	29 (21)
Muži, n (%)	85 (61)
Rasa n (%)	
Belosi	84 (60)
Aziati	27 (19)
Iná	5 (4)
Nehlásené	23 (17)
Výkonnostný stav ECOG, n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Štádium ochorenia[c] v čase stanovenia diagnózy, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Počet predchádzajúcich línií protilymfómovej liečby	
Medián (min., max.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Anamnéza ochorenia DLBCL, n (%)	
De novo DLBCL	97 (70)
DLBCL transformovaný z indolentného lymfómu	40 (29)
Analýza FISH podľa centrálneho laboratória[d], N = 88	
Double-hit/triple-hit lymfóm, n (%)	12 (14)
Predchádzajúca autológna HSCT	26 (19)
Predchádzajúca liečba, n (%)	
Predchádzajúca CAR-T	53 (38)
Primárne refraktérne ochorenie[a]	82 (59)
Refraktérne na ≥ 2 po sebe nasledujúcim líniám predchádzajúcej protilymfómovej liečby[b]	104 (75)
Refraktérne na poslednú líniu systémovej antineoplastickej liečby[b]	114 (82)
Refraktérne na predchádzajúcu anti-CD20 liečbu	117 (84)
Refraktérne na CAR-T	39 (28)

[a]Pacient sa pokladá za primárne refraktérneho, ak je pacient refraktérny na prvolíniovú protilymfómovú liečbu.
[b]Pacient sa považuje za refraktérneho, ak u pacienta dôjde k progresii ochorenia počas liečby alebo progresii ochorenia do < 6 mesiacov po dokončení liečby. Pacient sa považuje za relapsujúceho, ak u pacienta došlo k rekurencii ochorenia ≥ 6 mesiacov po dokončení liečby.
[c]Podľa štádií Ann Arbor.
[d]Post hoc analýza FISH centrálnym laboratóriom sa vykonala na dostupných diagnostických východiskových sekciách nádorového tkaniva od 88 pacientov s DLBCL.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola celková miera odpovede (overal response rate, ORR) stanovená podľa kritérií Lugano (2014) na základe hodnotenia nezávislou hodnotiacou komisiou (IRC). Medián času sledovania bol 15,7 mesiaca (rozsah: 0,3 až 23,5 mesiaca). Medián trvania expozície bol 4,1 mesiaca (rozsah: 0 až 23 mesiacov).

Tabuľka 9 Výsledky účinnosti v štúdii GCT3013-01 u pacientov s DLBCL[a]

Koncový ukazovateľ Hodnotenie IRC	Epkoritamab (N = 139)
ORR[b], n (%)	86 (62)
(95 % CI)	(53,3; 70)
CR[b], n (%)	54 (39)
(95 % CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16,3; 30,9)
DOR[b]	
Medián (95 % CI), mesiace	15,5 (9,7; NR)
DOCR[b]	
Medián (95 % CI), mesiace	NR (12,0; NR)
TTR, medián (rozsah), mesiace	1,4 (1; 8,4)
CI = interval spoľahlivosti, CR = kompletná remisia, DOR = trvanie odpovede, DOCR = trvanie kompletnej remisie, IRC = nezávislá hodnotiaca komisia, ORR =celková miera odpovede, PR = parciálna odpoveď, TTR = čas do odpovede [a]Stanovené kritériami Lugano (2014) podľa hodnotenia nezávislej hodnotiacej komisie (IRC) [b]Zahŕňa pacientov s počiatočnou PD podľa kritérií Lugano alebo IR podľa kritérií LYRIC, ktorí neskôr dosiahli PR/CR.	

Medián času do CR bol 2,6 mesiaca (rozsah: 1,2 až 10,2 mesiaca).

Folikulový lymfóm
Štúdia GCT3013 01 bola otvorená, multikohortná, multicentrická štúdia s jedným ramenom, ktorá hodnotila epkoritamab ako monoterapiu u pacientov s relapsujúcim alebo refraktérnym folikulovým lymfómom (FL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby. Štúdia zahŕňala časť zvyšovania dávky, časť rozšíreného sledovania a časť optimalizácie 3-stupňového zvyšovania dávky. Časť rozšíreného sledovania zahŕňala kohortu s agresívnym non-Hodgkinovým lymfómom (aNHL), kohortu s indolentným NHL (iNHL) a kohortu s lymfómom z plášťových buniek (MCL). Pilotná kohorta iNHL zahŕňala pacientov s FL. Pacienti zaradení do štúdie museli mať zdokumentovaný novotvar zo zrelých CD20+ B-buniek podľa WHO klasifikácie 2016 alebo WHO klasifikácie 2008 na základe reprezentatívnej patologickej správy s histologicky potvrdeným FL 1 – 3A pri počiatočnej diagnóze bez klinických alebo patologických dôkazov transformácie. Všetci pacienti mali relapsujúce alebo refraktérne ochorenie na poslednú predchádzajúcu líniu liečby a predtým boli liečení najmenej 2 líniami systémovej antineoplastickej liečby vrátane najmenej 1 liečby obsahujúcej monoklonálnu protilátku anti-CD20 a alkylačné činidlo alebo lenalidomid. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s lymfómom postihujúcim CNS, alogénnou HSCT alebo transplantáciou solídnych orgánov, pretrvávajúcimi chronickými infekčnými ochoreniami, akýkoľvek pacienti so známou poruchou T-bunkovej imunity, klírensom kreatinínu menej ako 45 ml/min, hladinou alanínaminotransferázy > 3-násobok horného limitu normy a ejekčnou frakciou srdca menej ako 45 %. Účinnosť bola hodnotená u 128 pacientov, ktorí dostali subkutánnu (s.c.) dávku epkoritamabu v cykloch po 4 týždňoch, t. j. 28 dní. Monoterapia epkoritamabom bola pri odporúčanej schéme 2-stupňového zvyšovania dávky podávaná nasledovne:

- Cyklus 1: epkoritamab 0,16 mg v 1. deň, 0,8 mg v 8. deň, 48 mg v 15. deň a 22. deň
- Cykly 2 – 3: epkoritamab 48 mg v 1., 8., 15. a 22. deň
- Cykly 4 – 9: epkoritamab 48 mg v 1. a 15. deň
- Cyklus 10 a neskoršie: epkoritamab 48 mg v 1. deň

Pacienti pokračovali v užívaní epkoritamabu do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Medián počtu začatých cyklov bol 8 a 60% dostalo 6 cyklov.

Demografické a východiskové charakteristiky sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10 Demografické a východiskové charakteristiky pacientov s FL v štúdii GCT3013-01

Charakteristiky	**(N = 128)**
Vek	
Medián, roky (min., max.)	65 (39, 84)
< 65 rokov, n (%)	61 (48)
65 až < 75 rokov, n (%)	50 (39)
≥ 75 rokov, n (%)	17 (13)
Muži, (%)	79 (62)
Rasa, n (%)	
Belosi	77 (60)
Aziati	7 (6)
Iná	2 (1,6)
Nereportovaná	42 (33)
Výkonnostný stav ECOG, n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Počet predchádzajúcich línií liečby, n (%)	
Medián (min., max.)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Štádium podľa Ann Arbor, (%)	
Štádium III/IV	109 (85)
FLIPI vo východiskovom stave, n (%)	
2	31(24)
3 – 5	78 (61)
Rozsiahla nádorová masa (bulky disease), n (%)	33 (26)
Prechádzajúca liečba, n (%)	
Autológna transplantácia kmeňových buniek	24 (19)
Liečba T-bunkami s chimérickým antigénovým receptorom (CAR)	6 (5)
Liečba rituximabom plus lenalidomidom	27 (21)
Inhibítor PI3K	29 (23)
Progresia ochorenia v priebehu 24 mesiacov od prvej systémovej liečby	67 (52)
Refraktérni na:	
≥ 2 po sebe nasledujúce línie predchádzajúcej protilymfómovej liečby	70 (55)
poslednú líniu systémovej antineoplastickej liečby	88 (69)
predchádzajúcu liečbu anti-CD20 monoklonálnou protilátkou	101 (79)
liečbu anti-CD20 monoklonálnou protilátkou aj alkylátorom	90 (70)

Účinnosť sa stanovila na základe celkovej miery odpovede (ORR) stanovenej podľa kritérií Lugano (2014) na základe hodnotenia nezávislou hodnotiacou komisiou (IRC). Medián času sledovania pre DOR bol 16,2 mesiaca. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 11.

Tabuľka 11 Výsledky účinnosti v štúdii GCT3013-01 u pacientov s FL

Koncový ukazovateľ[a] Hodnotenie IRC	Epkoritamab (N = 128)
ORR[b], n (%)	106 (83)
(95% CI)	(75,1; 88,9)
CR[b], n (%)	81 (63)
(95 % CI)	(54,3; 71,6)
PR[b], n (%)	25 (20)
(95 % CI)	(13,1; 27,5)
DOR[b]	
Medián (95 % CI), mesiace	21,4 (13,7; NR)
DOCR[b]	
Medián (95 % CI), mesiace	NR (21,4; NR)
12-mesačný odhad, % (95 % CI)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, medián (rozsah), mesiace	1,4 (1; 3)
CI = interval spoľahlivosti, CR = kompletná remisia, DOR = trvanie odpovede, DOCR = trvanie kompletnej remisie, IRC = nezávislá hodnotiaca komisia, ORR = celková miera odpovede, PFS = prežívanie bez progresie, TTR = čas do odpovede [a]Stanovené kritériami Lugano (2014) podľa hodnotenia nezávislej hodnotiacej komisie (IRC) [b]Zahŕňa pacientov s počiatočnou PD podľa kritérií Lugano alebo IR podľa kritérií LYRIC, ktorí neskôr dosiahli PR/CR.	

Medián času do CR bol 1,5 mesiaca (rozsah: 1,2 až 11,1 mesiaca).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s epkoritamabom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu zrelých B-bunkových malignít v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom (PIP) pre schválenú indikáciu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Schválenie s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Populačná farmakokinetika po subkutánnom podaní epkoritamabu bola opísaná dvojkompartmentovým modelom so subkutánnou absorpciou prvého rádu a cielene sprostredkovanou elimináciou lieku. Bola pozorovaná stredná až vysoká farmakokinetická variabilita epkoritamabu a bola charakterizovaná variabilitou medzi jedincami (IIV) v rozsahu od 25,7 % do 137,5 % variačného koeficientu (VK) pre farmakokinetické parametre epkoritamabu.

U pacientov s LBCL v štúdii GCT3013-01 bol na základe modelovania populačnej farmakokinetiky podľa jednotlivo odhadovaných expozícií po odporúčanej schéme 2-stupňového zvyšovania s.c. dávky epkoritamabu 48 mg geometrický priemer (% VK) C_{max} epkoritamabu 10,8 µg/ml (41,7 %) a AUC_{0-7d} je 68,9 dňa*µg/ml (45,1 %) na konci schémy týždenného dávkovania. C_{trough} v 12. týždni je 8,4 (53,3 %) µg/ml. Geometrický priemer (% VK) C_{max} epkoritamabu je 7,52 µg/ml (41,1 %) a AUC_{0-14d} je 82,6 dňa*µg/ml (49,3 %) na konci schémy dávkovania jedenkrát za dva týždne. C_{trough} pre schému dávkovania jedenkrát za dva týždne je 4,1 (73,9 %) µg/ml. Geometrický priemer (% VK) C_{max} epkoritamabu je 4,76 µg/ml (51,6 %) a AUC_{0-28d} je 74,3 dňa*µg/ml (69,5 %) v ustálenom stave

pri schéme dávkovania jedenkrát za štyri týždne. C_{trough} pre schému dávkovania jedenkrát za štyri týždne je 1,2 (130 %) µg/ml.

Parametre expozície epkoritamabom u pacientov s FL boli v súlade s parametrami expozície pozorovanými u pacientov s LBCL. Expozície epkoritamabom sú podobné medzi pacientmi s FL, ktorí boli liečení schémou 3-stupňového zvyšovania dávky a schémou 2-stupňového zvyšovania dávky, s výnimkou prechodne nižších minimálnych koncentrácií, ako sa očakávalo, v 1. cykle 15. deň po druhej strednej dávke (3 mg) pri schéme 3-stupňového zvyšovania dávky v porovnaní s prvou úplnou 48 mg dávkou pri schéme 2-stupňového zvyšovania dávky.

Absorpcia

U pacientov s LBCL, ktorí dostávali úplnú dávku 48 mg sa maximálne koncentrácie vyskytli približne po 3 – 4 dňoch (T_{max}).

Distribúcia

Geometrický priemer (% VK) centrálneho distribučného objemu je podľa modelovania populačnej farmakokinetiky 8,27 l (27,5 %) a zdanlivý distribučný objem v ustálenom stave je 25,6 l (81,8 %).

Biotransformácia

Metabolická dráha epkoritamabu nebola priamo skúmaná. Ako u ostatných proteínových liekov, očakáva sa, že epkoritamab bude degradovaný na malé peptidy a aminokyseliny prostredníctvom katabolických dráh.

Eliminácia

Očakáva sa, že epkoritamab podstupuje klírens sprostredkovaný saturovateľným cieľom. Geometrický priemer (% VK) klírensu (l/deň) je 0,441 (27,8 %). Polčas rozpadu epkoritamabu je závislý od koncentrácie. Geometrický priemer polčasu rozpadu úplnej dávky epkoritamabu (48 mg) odvodený od modelu populačnej farmakokinetiky bol v rozsahu od 22 do 25 dní v závislosti od frekvencie dávkovania.

Špecifické populácie

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku epkoritamabu (AUC cyklu 1 do približne 36 %) na základe veku (20 až 89 rokov), pohlavia alebo rasy/etnickej príslušnosti (belosi, aziati a iní), ľahkej alebo stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek s klírensom kreatinínu (CLcr ≥ 30 ml/min až CLcr < 90 ml/min) ani ľahkej poruchy funkcie pečene (celkový bilirubín ≤ ULN a AST > ULN alebo celkový bilirubín 1- až 1,5-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) po započítaní rozdielov súvisiacich s telesnou hmotnosťou. Neboli skúmaní žiadni pacienti s ťažkým ochorením obličiek alebo ochorením obličiek v konečnom štádiu (CLcr < 30 ml/min) ani s ťažkou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST).
U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1,5- až 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST, N = 1) sú veľmi obmedzené údaje. Preto je v týchto populáciách farmakokinetika epkoritamabu neznáma.

Ako u ostatných terapeutických proteínov, telesná hmotnosť (39 až 172 kg) má štatisticky významný účinok na farmakokinetiku epkoritamabu. Na základe analýzy odpovede na expozíciu a klinických údajov berúc do úvahy expozície u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou (t. j. 46 kg) alebo vysokou telesnou hmotnosťou (t. j. 105 kg) a naprieč všetkými kategóriami telesnej hmotnosti (< 65 kg, 65 – < 85, ≥ 85) nebol účinok na expozície klinicky významný.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika epkoritamabu u pediatrických pacientov nebola stanovená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Farmakológia a/alebo toxikológia u zvierat

S epkoritamabom sa u zvierat nevykonali žiadne štúdie reprodukčnej ani vývojovej toxicity. U makakov boli pozorované účinky vo všeobecnosti zhodné s farmakologickým mechanizmom účinku epkoritamabu. Tieto nálezy zahŕňali nežiaduce klinické prejavy súvisiace s dávkou (vrátane vracania, zníženej aktivity a mortality pri vysokých dávkach) a uvoľňovanie cytokínov, vratné hematologické zmeny, reverzibilná deplécia B-buniek v periférnej krvi a reverzibilnú zníženú lymfoidnú celularitu v sekundárnych lymfatických tkanivách.

Mutagenita

S epkoritamabom sa nevykonali žiadne štúdie mutagenity.

Karcinogenita

S epkoritamabom sa nevykonali žiadne štúdie karcinogenity.

Poškodenie fertility

S epkoritamabom sa u zvierat nevykonali žiadne štúdie fertility, ale epkoritamab nespôsobil žiadne toxikologické zmeny v reprodukčných orgánoch samcov ani samíc makakov v dávkach až do 1 mg/kg/týždeň v štúdii intravenóznej celkovej toxicity trvajúcej 5 týždňov. Expozície AUC (časovo spriemerované za 7 dní) pri vysokej dávke u makakov boli podobné tým u pacientov (AUC_{0-7d}), ktorí dostávali odporúčanú dávku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Trihydrát octanu sodného
Kyselina octová
Sorbitol (E420)
Polysorbát 80
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi a/alebo rozpúšťadlami okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

2 roky

Zriedený alebo pripravený epkoritamab

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C vrátane až 12 hodín pri izbovej teplote (20 – 25 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa má produkt použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za dĺžku a podmienky uchovávania počas používania je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností

nemá byť doba uchovávania dlhšia ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Minimalizujte expozíciu dennému svetlu. Pred podaním nechajte roztok epkoritamabu zahriať na izbovú teplotu. Nepoužitý roztok epkoritamabu po uplynutí povoleného času uchovávania zlikvidujte.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení/prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka typu I s brómbutylovou gumovou zátkou potiahnutou fluóropolymérom v kontaktnom mieste a hliníkovým tesnením s plastovým svetlomodrým odklápacím viečkom obsahujúca injekčný roztok 4 mg na 0,8 ml.

Každá škatuľa obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava epkoritamabu
Pred prípravou epkoritamabu si musíte pozorne prečítať celú túto časť. **Niektoré dávky** (úvodná dávka (0,16 mg) a stredná dávka (0,8 mg)) epkoritamabu sa musia pred podaním **zriediť**. Epkoritamab sa môže riediť dvoma rôznymi spôsobmi, a to buď pomocou injekčnej liekovky alebo pomocou injekčnej striekačky.
Musia sa dodržiavať všetky pokyny uvedené nižšie, pretože nesprávna príprava môže viesť k nesprávnej dávke.

Epkoritamab musí pripraviť a podať zdravotnícky pracovník ako subkutánnu injekciu.
Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie.

Každá injekčná liekovka obsahuje nadbytočný objem, čo umožňuje odobrať predpísané množstvo.

Podávanie epkoritamabu prebieha počas 28-dňových cyklov podľa schémy dávkovania uvedenej v časti 4.2.

Epkoritamab sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby. Injekčný roztok má byť bezfarebný až slabo žltý. Roztok nepoužívajte, ak má zmenenú farbu alebo je zakalený alebo sú prítomné cudzie častice.

Epkoritamab sa musí pripravovať aseptickým spôsobom. Filtrácia zriedeného roztoku sa nevyžaduje.

Príprava zriedeného epkoritamabu pomocou prázdnej sterilnej injekčnej liekovky
Pokyny na prípravu 0,16 mg úvodnej dávky - **sú potrebné 2 riedenia – pomocou prázdnej sterilnej injekčnej liekovky**
Na každý krok prenosu použite injekčnú striekačku, injekčnú liekovku a ihlu vhodnej veľkosti.

1) Pripravte injekčnú liekovku s epkoritamabom
   a) Vyberte jednu 4 mg/0,8 ml injekčnú liekovku s epkoritamabom so **svetlomodrým** viečkom z chladničky.
   b) Injekčnú liekovku nechajte zohriať na izbovú teplotu najviac 1 hodinu.
   c) Injekčnú liekovku s epkoritamabom jemne premiešajte.

Injekčnou liekovkou **NEKRÚŽTE** ani ňou **SILNO NETRASTE**.

2)	Vykonajte prvé riedenie. a) Označte prázdnu injekčnú liekovku vhodnej veľkosti ako **„riedenie A"**. b) Preneste **0,8 ml epkoritamabu** do injekčnej liekovky **riedenie A**. c) Preneste **4,2 ml 0,9 % (9 mg/ml) sterilného roztoku chloridu sodného** do injekčnej liekovky **riedenie A**. d) Injekčnú liekovku **riedenie A** jemne miešajte počas 30 – 45 sekúnd.
3)	Vykonajte druhé riedenie a) Označte prázdnu injekčnú liekovku vhodnej veľkosti ako **„riedenie B"**. b) Preneste **2 ml roztoku** z injekčnej liekovky **riedenie A** do injekčnej liekovky **riedenie B**. Injekčná liekovka **riedenie A** už viac nebude potrebná a má sa zlikvidovať. c) Preneste **8 ml 0,9 % (9 mg/ml) sterilného roztoku chloridu sodného** do injekčnej liekovky **riedenie B** na prípravu konečnej koncentrácie 0,16 mg/ml. d) Injekčnú liekovku **riedenie B** jemne miešajte počas 30 – 45 sekúnd.
4)	Odoberte dávku Odoberte **1 ml zriedeného epkoritamabu** z injekčnej liekovky **riedenie B** do injekčnej striekačky. Injekčná liekovka **riedenie B** už viac nebude potrebná a má sa zlikvidovať.
5)	Označte injekčnú striekačku Injekčnú striekačku označte názvom lieku, silou dávky (0,16 mg), dátumom a časom prípravy. Skladovanie zriedeného epkoritamabu, pozri časť 6.3
6)	Injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť epkoritamabu zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami

Pokyny na prípravu 0,8 mg strednej dávky - **je potrebné 1 riedenie – pomocou prázdnej sterilnej injekčnej liekovky**

Na každý krok prenosu použite injekčnú striekačku, injekčnú liekovku a ihlu vhodnej veľkosti.

1)	Pripravte injekčnú liekovku s epkoritamabom a) Vyberte jednu 4 mg/0,8 ml injekčnú liekovku s epkoritamabom so **svetlomodrým** viečkom z chladničky. b) Injekčnú liekovku nechajte zohriať na izbovú teplotu najviac 1 hodinu. c) Injekčnú liekovku s epkoritamabom jemne premiešajte. Injekčnou liekovkou **NEKRÚŽTE** ani ňou **SILNO NETRASTE**.
2)	Vykonajte riedenie a) Označte injekčnú liekovku vhodnej veľkosti ako **„riedenie A"**. b) Preneste **0,8 ml epkoritamabu** do injekčnej liekovky **riedenie A**. c) Preneste **4,2 ml 0,9 % (9 mg/ml) sterilného roztoku chloridu sodného** do injekčnej liekovky **riedenie A** na prípravu konečnej koncentrácie 0,8 mg/ml. d) Injekčnú liekovku **riedenie A** jemne miešajte počas 30 – 45 sekúnd.
3)	Odoberte dávku Odoberte **1 ml zriedeného roztoku epkoritamabu** z injekčnej liekovky **riedenie A** do injekčnej striekačky na subkutánnu injekciu. Injekčná liekovka **riedenie A** už viac nebude potrebná a má sa zlikvidovať.
4)	Označte injekčnú striekačku Injekčnú striekačku označte názvom lieku, silou dávky (0,8 mg), dátumom a časom prípravy. Uchovávanie zriedeného a pripraveného epkoritamabu, pozri časť 6.3
5)	Injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť epkoritamabu zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

Príprava zriedeného epkoritamabu pomocou sterilnej injekčnej striekačky

Pokyny na prípravu 0,16 mg úvodnej dávky - **sú potrebné 2 riedenia - pomocou sterilnej injekčnej striekačky**

Na každý krok prenosu použite injekčnú striekačku a ihlu vhodnej veľkosti.

1)	Pripravte injekčnú liekovku s epkoritamabom a. Vyberte jednu 4 mg/0,8 ml injekčnú liekovku s epkoritamabom so **svetlomodrým** viečkom z chladničky. b. Injekčnú liekovku nechajte zohriať na izbovú teplotu najviac 1 hodinu. c. Injekčnú liekovku s epkoritamabom jemne premiešajte. Injekčnou liekovkou **NEKRÚŽTE** ani ňou **SILNO NETRASTE**.
2)	Vykonajte prvé riedenie. a. Označte injekčnú striekačku vhodnej veľkosti ako **„riedenie A"**. b. Natiahnite **4,2 ml 0,9 % (9 mg/ml) sterilného roztoku chloridu sodného** do injekčnej striekačky **riedenie A**. Do injekčnej striekačky natiahnite približne 0,2 ml vzduchu. c. Do novej injekčnej striekačky označenej ako **„striekačka 1"** natiahnite **0,8 ml epkoritamabu**. d. Spojte tieto dve injekčné striekačky a vstreknite **0,8 ml epkoritamabu** do injekčnej striekačky **riedenie A**. Počiatočne zriedený roztok obsahuje 0,8 mg/ml epkoritamabu. e. Jemne premiešajte prevrátením spojených injekčných striekačiek o 180 stupňov 5-krát. f. Odpojte injekčné striekačky a zlikvidujte **striekačku 1**.
3)	Vykonajte druhé riedenie a. Označte injekčnú striekačku vhodnej veľkosti ako **„riedenie B"**. b. Natiahnite **8 ml 0,9 % (9 mg/ml) sterilného roztoku chloridu sodného** do injekčnej striekačky **riedenie B**. Do injekčnej striekačky natiahnite približne 0,2 ml vzduchu. c. Označte ďalšiu injekčnú striekačku vhodnej veľkosti ako **„striekačka 2"**. d. Pripojte **striekačku 2** k injekčnej striekačke **riedenie A** a preneste **2 ml roztoku** do **striekačky 2**. Injekčná striekačka **riedenie A** už viac nebude potrebná a má sa zlikvidovať. e. Pripojte **striekačku 2** k injekčnej striekačke **riedenie B** a vstreknite **2 ml roztoku** do injekčnej striekačky **riedenie B**, aby bola konečná koncentrácia 0,16 mg/ml. f. Jemne premiešajte prevrátením spojených injekčných striekačiek o 180 stupňov 5-krát. g. Odpojte injekčné striekačky a zlikvidujte **striekačku 2**.
4)	Odoberte dávku Pripojte novú injekčnú striekačku k injekčnej striekačke **riedenie B** a preneste do novej striekačky **1 ml zriedeného epkoritamabu**. Injekčná striekačka **riedenie B** už viac nebude potrebná a má sa zlikvidovať.
5)	Označte injekčnú striekačku Injekčnú striekačku označte názvom lieku, silou dávky (0,16 mg), dátumom a časom prípravy.
6)	Injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť epkoritamabu zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami

Pokyny na prípravu 0,8 mg strednej dávky **-je potrebné 1 riedenie - pomocou sterilnej injekčnej striekačky**

Na každý krok prenosu použite injekčnú striekačku a ihlu vhodnej veľkosti.

1)	Pripravte injekčnú liekovku s epkoritamabom a. Vyberte jednu 4 mg/0,8 ml injekčnú liekovku s epkoritamabom so **svetlomodrým** viečkom z chladničky. b. Injekčnú liekovku nechajte zohriať na izbovú teplotu najviac 1 hodinu. c. Injekčnú liekovku s epkoritamabom jemne premiešajte. Injekčnou liekovkou **NEKRÚŽTE** ani ňou **SILNO NETRASTE**.
2)	Vykonajte riedenie a. Označte injekčnú striekačku vhodnej veľkosti ako **„riedenie A"**. b. Natiahnite **4,2 ml 0,9 % (9 mg/ml) sterilného roztoku chloridu sodného** do injekčnej striekačky **riedenie A**. Do injekčnej striekačky natiahnite približne 0,2 ml vzduchu. c. Do novej injekčnej striekačky označenej ako **„striekačka 1"** natiahnite **0,8 ml epkoritamabu**. d. Spojte tieto dve injekčné striekačky a vstreknite **0,8 ml epkoritamabu** do injekčnej striekačky **riedenie A**, aby bola konečná koncentrácia 0,8 mg/ml. e. Jemne premiešajte prevrátením spojených injekčných striekačiek o 180 stupňov 5-krát. f. Odpojte injekčné striekačky a zlikvidujte **striekačku 1.**
3)	Odoberte dávku Pripojte novú injekčnú striekačku k injekčnej striekačke **riedenie A** a preneste do novej striekačky **1 ml zriedeného epkoritamabu**. Injekčná striekačka **riedenie A** už viac nebude potrebná a má sa zlikvidovať.
4)	Označte injekčnú striekačku Injekčnú striekačku označte názvom lieku, silou dávky (0,8 mg), dátumom a časom prípravy.
5)	Injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť epkoritamabu zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

Príprava 3 mg dávky epkoritamabu

<u>Pokyny na prípravu 3 mg druhej strednej dávky – **nie je potrebné žiadne riedenie**</u>
Dávka epkoritamabu 3 mg sa vyžaduje len u pacientov s FL (pozri časť 4.2).

1)	Pripravte injekčnú liekovku s epkoritamabom a. Vyberte jednu injekčnú liekovku s epkoritamabom 4 mg/0,8 ml so **svetlomodrým** viečkom z chladničky. b. Injekčnú liekovku nechajte zohriať na izbovú teplotu najviac 1 hodinu. c. Injekčnú liekovku s epkoritamabom jemne premiešajte. Injekčnou liekovkou **NEKRÚŽTE** ani ňou **SILNO NETRASTE**.
2)	Odoberte dávku Odoberte **0,6 ml epkoritamabu** do injekčnej striekačky.
3)	Označte injekčnú striekačku Injekčnú striekačku označte názvom lieku, silou dávky (3 mg), dátumom a časom prípravy. Skladovanie pripraveného epkoritamabu, pozri časť 6.3.
4)	Injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť epkoritamabu zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1759/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. september 2023
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. júl 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu/en.

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Tepkinly 48 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 0,8 ml injekčná liekovka obsahuje 48 mg epkoritamabu s koncentráciou 60 mg/ml.

Každá injekčná liekovka obsahuje nadbytočný objem, čo umožňuje odobrať predpísané množstvo.

Epkoritamab je humanizovaný imunoglobulín G1 (IgG1) – bišpecifická protilátka proti antigénom CD3 a CD20 produkovaná v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO) technológiou rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom
Každá injekčná liekovka Tepkinly obsahuje 21,9 mg sorbitolu a 0,42 mg polysorbátu 80.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Bezfarebný až svetložltý roztok, pH 5,5 a osmolarita približne 211 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tepkinly je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby.

Tepkinly je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcim alebo refraktérnym folikulovým lymfómom (FL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tepkinly sa musí podávať len pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka kvalifikovaného na používanie protinádorovej liečby. Pred podaním epkoritamabu v 1. cykle má byť k dispozícii aspoň 1 dávka tocilizumabu na použitie v prípade CRS. Do 8 hodín od použitia predchádzajúcej dávky tocilizumabu má byť k dispozícii ďalšia dávka tocilizumabu.

Dávkovanie

Odporúčaná premedikácia a schéma dávkovania

Tepkinly sa má podávať podľa nasledovnej schémy zvyšovania dávky v 28-dňových cykloch uvedených v tabuľke 1 pre pacientov s difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek a v tabuľke 2 pre pacientov s folikulovým lymfómom.

Tabuľka 1 Schéma 2-stupňového zvyšovania dávky Tepkinly pre pacientov s difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek

Schéma dávkovania	Cyklus liečby	Dni	Dávka epkoritamabu (mg)[a]
Týždenne	Cyklus 1	1	0,16 mg (zvyšujúca sa dávka 1)
		8	0,8 mg (zvyšujúca sa dávka 2)
		15	48 mg (prvá úplná dávka)
		22	48 mg
Týždenne	Cykly 2 – 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Každé dva týždne	Cykly 4 – 9	1, 15	48 mg
Každé štyri týždne	Cykly 10+	1	48 mg
[a]0,16 mg je úvodná dávka, 0,8 mg je stredná dávka a 48 mg je úplná dávka.			

Tabuľka 2 Schéma 3-stupňového zvyšovania dávky Tepkinly pre pacientov s folikulovým lymfómom

Schéma dávkovania	Cyklus liečby	Dni	Dávka epkoritamabu (mg)[a]
Týždenne	Cyklus 1	1	0,16 mg (zvyšujúca sa dávka 1)
		8	0,8 mg (zvyšujúca sa dávka 2)
		15	3 mg (zvyšujúca sa dávka 3)
		22	48 mg (prvá úplná dávka)
Týždenne	Cykly 2 – 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Každé dva týždne	Cykly 4 – 9	1, 15	48 mg
Každé štyri týždne	Cykly 10 +	1	48 mg
[a]0,16 mg je úvodná dávkam, 0,8 mg je stredná dávka, 3 mg je druhá stredná dávka a 48 mg je úplná dávka.			

Tepkinly sa má podávať do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Podrobnosti o odporúčanej premedikácii na prechádzanie syndrómu uvoľňovania cytokínov (cytokine release syndrome, CRS) sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Premedikácia epkoritamabu

Cyklus	Pacient vyžadujúci premedikáciu	Premedikácia	Podávanie
Cyklus 1	Všetci pacienti	Dexametazón[b] (15 mg perorálne alebo intravenózne) alebo prednizolón (100 mg perorálne alebo intravenózne) alebo ekvivalent	• 30 – 120 minút pred každým týždenným podaním epkoritamabu • A počas troch po sebe nasledujúcich dní po každom týždennom podaní epkoritamabu v cykle 1
		• Difenhydramín (50 mg perorálne alebo intravenózne) alebo ekvivalent • Paracetamol (650 až 1 000 mg perorálne)	• 30 – 120 minút pred každým týždenným podaním epkoritamabu

Cyklus 2 a neskôr	Pacienti, u ktorých sa vyskytol CRS 2. alebo 3. stupňa[a] pri predchádzajúcej dávke	• Dexametazón[b] (15 mg perorálne alebo intravenózne) alebo prednizolón (100 mg perorálne alebo intravenózne) alebo ekvivalent	• 30 – 120 minút pred ďalším podaním epkoritamabu po udalosti CRS 2. alebo 3. stupňa[a] • A počas troch po sebe nasledujúcich dní po ďalšom podaní epkoritamabu, pokiaľ sa epkoritamab nebude podávať bez následného CRS akéhokoľvek stupňa
[a]Pacientom sa po udalosti CRS 4. stupňa podávanie epkoritamabu natrvalo ukončí. [b]Na základe optimalizačnej štúdie GCT3013-01 je preferovaným kortikosteroidom na profylaxiu CRS dexametazón.			

Dôrazne sa odporúča profylaxia proti pneumónii spôsobenej *Pneumocystis jirovecii* (PCP) a infekciám vírusom herpesu, najmä počas súbežného používania steroidov.

Tepkinly sa má podávať adekvátne hydratovaným pacientom.

Dôrazne sa odporúča, aby všetci pacienti počas cyklu 1 dodržiavali nasledujúce pokyny týkajúce sa tekutín, pokiaľ to nie je z medicínskeho hľadiska kontraindikované:

- príjem 2 – 3 l tekutín v priebehu 24 hodín pred každým podaním epkoritamabu;
- 24 hodín pred každým podaním epkoritamabu vysadiť antihypertenzívne lieky;
- podanie 500 ml izotonických intravenóznych (IV) tekutín v deň podania epkoritamabu pred podaním dávky a
- príjem 2 – 3 l tekutín v priebehu 24 hodín po každom podaní epkoritamabu.

U pacientov so zvýšeným rizikom klinického syndrómu z rozpadu nádoru (CTLS) sa odporúča hydratácia a profylaktická liečba liekom na zníženie hladiny kyseliny močovej.

Pacienti majú byť monitorovaní na prejavy a príznaky CRS a/alebo syndrómu neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) po podaní epkoritamabu a majú sa liečiť podľa aktuálnych odporúčaní pre prax. Pacientov treba poučiť o prejavoch a príznakoch spojených s CRS a ICANS a o tom, aby vyhľadali okamžitú zdravotnú starostlivosť, ak sa kedykoľvek vyskytnú prejavy alebo príznaky (pozri časť 4.4).

Po podaní dávky 48 mg 15. deň cyklu 1 majú byť pacienti s DLBCL hospitalizovaní počas 24 hodín, aby sa sledovali prejavy a príznaky CRS a/alebo ICANS.

<u>Úpravy dávky a manažment nežiaducich reakcií</u>

Syndróm uvoľňovania cytokínov (*CRS)*
U pacientov liečených epkoritamabom sa môže rozvinúť CRS.
Vyhodnoťte a liečte iné príčiny horúčky, hypoxie a hypotenzie. Pri podozrení na CRS postupujte podľa odporúčaní uvedených v tabuľke 4. Pacienti, u ktorých sa vyskytne CRS, majú byť počas ďalšieho plánovaného podávania epkoritamabu častejšie monitorovaní.

Tabuľka 4 Stupne CRS a odporúčania na ich manažment

Stupeň[a]	Odporúčaná liečba	Úprava dávkovania epkoritamabu
1. stupeň • Horúčka (teplota ≥ 38 °C)	Poskytnite podpornú starostlivosť, napr. antipyretiká a intravenóznu hydratáciu Je možné podať dexametazón[b] V prípade pokročilého veku, vysokej nádorovej záťaže, cirkulujúcich nádorových buniek, horúčky refraktérnej na antipyretiká • Sa má zvážiť anticytokínová liečba, tocilizumab[d] Pri CRS so súbežným ICANS pozri **tabuľku 5**	Vysaďte epkoritamab do vyriešenia CRS udalosti
2. stupeň • Horúčka (teplota ≥ 38 °C) a • Hypotenzia nevyžadujúca vazopresívne lieky a/alebo • Hypoxia vyžadujúca kyslík s nízkym prietokom[e] nosovou kanylou alebo metódou blow-by	Poskytnite podpornú starostlivosť, ako antipyretiká a intravenóznu hydratáciu Má sa zvážiť podanie dexametazónu[b] Odporúča sa anticytokínová liečba, tocilizumab[d] Ak je CRS refraktérny na dexametazón a tocilizumab: • majú sa podať alternatívne imunosupresíva[g] a metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne až do klinického zlepšenia Pri CRS so súbežným ICANS, pozri **tabuľku 5**	Vysaďte epkoritamab do vyriešenia CRS udalosti
3. stupeň • Horúčka (teplota ≥ 38 °C) a • Hypotenzia vyžadujúca vazopresívny liek s vazopresínom alebo bez neho	Poskytnite podpornú starostlivosť, ako antipyretiká a intravenóznu hydratáciu Má sa podávať dexametazón[c] Odporúča sa anticytokínová liečba, tocilizumab[d]	Vysaďte epkoritamab do vyriešenia CRS udalosti V prípade CRS 3. stupňa trvajúceho dlhšie ako 72 hodín sa má ukončiť podávanie epkoritamabu Ak sa vyskytnú viac ako 2 samostatné prípady CRS 3. stupňa,

Stupeň[a]	Odporúčaná liečba	Úprava dávkovania epkoritamabu
a/alebo • Hypoxia vyžadujúca kyslík s vysokým prietokom[f] nosovou kanylou, tvárovou maskou, maskou bez dýchacej trubice alebo venturiho maskou	Ak je CRS refraktérny na dexametazón a tocilizumab: • majú sa podať alternatívne imunosupresíva[g] a metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne až do klinického zlepšenia. Pri CRS so súbežným ICANS, pozri **tabuľku 5**	aj keď každý prípad ustúpi do 72 hodín na 2. stupeň, podávanie epkoritamabu sa má ukončiť
4. stupeň • Horúčka (teplota ≥ 38 °C) a Hypotenzia vyžadujúca ≥ 2 vazopresívne lieky (bez vazopresínu) a/alebo • Hypoxia vyžadujúca pretlakovú ventiláciu (napr. CPAP, BiPAP, intubácia a mechanická ventilácia)	Poskytnite podpornú starostlivosť, ako antipyretiká a intravenóznu hydratáciu Má sa podávať dexametazón[c] Odporúča sa anticytokínová liečba, tocilizumab[d] Ak je CRS refraktérny na dexametazón a tocilizumab: • majú sa podať alternatívne imunosupresíva[g] a metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne až do klinického zlepšenia Pri CRS so súbežným ICANS, pozri **tabuľku 5**	Epkoritamab natrvalo ukončite

[a]Stupeň CRS podľa konsenzuálnych kritérií ASTCT
[b]Dexametazón sa má podávať v dávke 10 – 20 mg za deň (alebo ekvivalent)
[c]Dexametazón sa má podávať v dávke 10 – 20 mg intravenózne každých 6 hodín
[d]Tocilizumab 8 mg/kg intravenózne počas 1 hodiny (nesmie sa prekročiť 800 mg na dávku). Ak je potrebné, opakujte podanie tocilizumabu po najmenej 8 hodinách. Maximálne 2 dávky v priebehu 24 hodín
[e]Kyslík s nízkym prietokom je definovaný ako kyslík podávaný rýchlosťou < 6 l/min
[f]Kyslík s vysokým prietokom je definovaný ako kyslík podávaný rýchlosťou ≥ 6 l/min
[g]Riegler L et al.(2019)

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

Pacienti majú byť monitorovaní na prejavy a príznaky ICANS. Majú sa vylúčiť iné príčiny neurologických príznakov. Pri podozrení na ICANS manažujte podľa odporúčaní uvedených v tabuľke 4.

Tabuľka 5 Stupne ICANS a odporúčania na ich manažment

Stupeň[a]	Odporúčaná liečba	Úprava dávky epkoritamabu
1. stupeň[b] Skóre ICE [c] 7 – 9 [b] alebo znížená úroveň vedomia[b]: spontánne prebudenie	Liečba dexametazónom[d] Zvážte nesedatívne protizáchvatové lieky (napr. levetiracetam) do vyriešenia ICANS Žiadny súbežný CRS: • Anticytokínová liečba sa neodporúča Pri ICANS so súbežným CRS: • Liečba dexametazónom[d] • Vyberte alternatívy[e] imunosupresíva tocilizumabu, ak je to možné	Vysaďte epkoritamab do vyriešenia udalosti
2. stupeň[b] Skóre ICE[c] 3 – 6 alebo znížená úroveň vedomia[b]: prebudenie na hlas	Liečba dexametazónom[f] Zvážte nesedatívne protizáchvatové lieky (napr. levetiracetam) do vyriešenia ICANS Žiadny súbežný CRS: • Anticytokínová liečba sa neodporúča Pri ICANS so súbežným CRS: • Liečba dexametazónom[d] • Vyberte alternatívy[e] imunosupresíva tocilizumabu, ak je to možné	Vysaďte epkoritamab do vyriešenia udalosti
3. stupeň[b] Skóre ICE[c] 0 – 2 alebo znížená úroveň vedomia [b]: prebudenie len na dotykový stimul alebo záchvaty[b] buď: • akýkoľvek klinický záchvat, fokálny alebo generalizovaný, ktorý rýchlo odoznie alebo • nekonvulzívne záchvaty na elektroencefalograme (EEG), ktoré sa vyriešia po intervencii, alebo zvýšený intrakraniálny tlak: fokálny/lokálny edém[b] pri neurozobrazení[c]	Liečba dexametazónom[g] • Ak nedochádza k odpovedi, začnite podávať metylprednizolón 1 000 mg/deň Zvážte nesedatívne protizáchvatové lieky (napr. levetiracetam) do vyriešenia ICANS Žiadny súbežný CRS: • Anticytokínová liečba sa neodporúča Pri ICANS so súbežným CRS: • Liečba dexametazónom ○ Ak nedochádza k odpovedi, začnite podávať metylprednizolón 1 000 mg/deň • Vyberte alternatívy[e] imunosupresíva tocilizumabu, ak je to možné	Epkoritamab natrvalo vysaďte
4. stupeň[b] Skóre ICE[c, b] 0 alebo znížená úroveň vedomia[b] buď: • pacienta nie je možné prebudiť alebo vyžaduje	Liečba dexametazónom[g] • Ak nedochádza k odpovedi, začnite podávať metylprednizolón 1 000 mg/deň Zvážte nesedatívne protizáchvatové lieky (napr. levetiracetam) do vyriešenia ICANS	Epkoritamab natrvalo vysaďte

Stupeň[a]	Odporúčaná liečba	Úprava dávky epkoritamabu
intenzívne alebo opakované dotykové stimuly na prebudenie, alebo • strnulosť alebo kóma alebo záchvaty[b] buď: • život ohrozujúci dlhotrvajúci záchvat (> 5 minút), alebo • opakované klinické alebo elektrické záchvaty bez návratu do východiskového stavu medzi nimi alebo motorické nálezy[b]: • hlboká fokálna motorická slabosť, ako hemiparéza alebo paraparéza, alebo zvýšený intrakraniálny tlak/opuch mozgu[b] s prejavmi/príznakmi, ako napr.: • difúzny opuch mozgu pri neurozobrazení alebo • decerebračná alebo dekortikačná poloha alebo • obrna VI kraniálneho nervu alebo • papiloedém alebo • Cushingova triáda	Žiadny súbežný CRS: • Anticytokínová liečba sa neodporúča Pri ICANS so súbežným CRS: • Liečba dexametazónom ○ Ak nedochádza k odpovedi, začnite podávať metylprednizolón 1 000 mg/deň • Vyberte alternatívy[e] imunosupresíva tocilizumabu, ak je to možné	

[a]Stupeň ICANS podľa konsenzuálneho hodnotenia ICANS podľa ASTCT
[b]Stupeň ICANS sa určuje podľa najzávažnejšej udalosti (skóre ICE, úroveň vedomia, záchvaty, motorické nálezy, zvýšený ICP/opuch mozgu), ktorú nie je možné pripísať žiadnej inej príčine
[c]Ak je možné pacienta prebudiť a je schopný podstúpiť hodnotenie encefalopatie súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICE), zhodnoťte nasledovné: orientácia (orientácia pokiaľ ide o rok, mesiac, mesto, nemocnicu = 4 body), pomenovanie (pomenovanie 3 objektov, napr. ukážte na hodiny, pero, gombík = 3 body), sledovanie príkazov (napr. „ukážte mi 2 prsty" alebo „zatvorte oči a vyplazte jazyk" = 1 bod), písanie (schopnosť napísať štandardnú vetu = 1 bod) a pozornosť (počítať od 100 zostupne po desiatkach = 1 bod). Ak nie je možné pacienta prebudiť a nie je schopný podstúpiť hodnotenie ICE (ICANS 4. stupňa) = 0 bodov.
[d]Dexametazón sa má podávať v dávke 10 mg intravenózne každých 12 hodín
[e]Riegler L et al.(2019)
[f]Dexametazón 10 – 20 mg intravenózne každých 12 hodín
[g]Dexametazón 10 – 20 mg intravenózne každých 6 hodín

Tabuľka 6 Odporúčané úpravy dávky pre iné nežiaduce reakcie

Nežiaduca rekcia[1]	Závažnosť[1]	Krok
Infekcie (pozri časť 4.4)	1. – 4. stupeň	• Pozastavte podávanie epkoritamabu u pacientov s aktívnou infekciou, kým infekcia neustúpi • Pri 4. stupni zvážte trvalé ukončenie podávania epkoritamabu
Neutropénia alebo febrilná neutropénia (pozri časť 4.8)	Absolútny počet neutrofilov menej ako 0,5 x 10^9/l	• Pozastavte podávanie epkoritamabu, kým nie je absolútny počet neutrofilov 0,5 x 10^9/l alebo vyšší
Trombocytopénia (pozri časť 4.8)	Počet krvných doštičiek menej ako 50 x 10^9/l	• Pozastavte podávanie epkoritamabu, kým nie je počet krvných doštičiek 50 x 10^9/l alebo vyšší
Iné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8)	3. stupeň alebo vyšší	• Pozastavte podávanie epkoritamabu, kým toxicita neustúpi na 1. stupeň alebo na východiskovú úroveň
[1]Založené na všeobecných kritériách Národného onkologického inštitútu pre nežiaduce udalosti (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), verzia 5.0.		

Vynechaná alebo oneskorená dávka

Difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek
Vyžaduje sa opätovný úvodný cyklus (rovnaký ako cyklus 1 so štandardnou profylaxiou CRS):

- ak medzi úvodnou dávkou (0,16 mg) a strednou dávkou (0,8 mg) uplynulo viac ako 8 dní alebo
- ak medzi strednou dávkou (0,8 mg) a prvou úplnou dávkou (48 mg) uplynulo viac ako 14 dní alebo
- ak medzi plnými dávkami (48 mg) uplynulo viac ako 6 týždňov.

Po opätovnom úvodnom cykle má pacient pokračovať v liečbe od 1. dňa nasledujúceho plánovaného liečebného cyklu (nasledujúceho po cykle, počas ktorého došlo k oneskoreniu dávky).

Folikulový lymfóm
Vyžaduje sa opätovný úvodný cyklus (rovnaký ako cyklus 1 so štandardnou profylaxiou CRS):

- ak medzi úvodnou dávkou (0,16 mg) a strednou dávkou (0,8 mg) uplynulo viac ako 8 dní alebo
- ak medzi strednou dávkou (0,8 mg) a druhou strednou dávkou (3 mg) uplynulo viac ako 8 dní alebo
- ak medzi druhou strednou dávkou (3 mg) a prvou úplnou dávkou (48 mg) uplynulo viac ako 14 dní alebo
- ak medzi dvoma úplnými dávkami (48 mg) uplynulo viac ako 6 týždňov.

Po opätovnom úvodnom cykle má pacient pokračovať v liečbe 1. dňom nasledujúceho naplánovaného liečebného cyklu (nasledujúcom po cykle, v ktorom došlo k oneskoreniu dávky).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa úpravy dávky nepovažuje za potrebnú. Epkoritamab sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek až ochorením obličiek v konečnom štádiu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek až ochorením obličiek v konečnom štádiu nie je možné uviesť žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene sa úpravy dávky nepovažujú za potrebné. Epkoritamab sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (definovanou ako celkový bilirubín > 3-násobok ULN a akékoľvek AST) a u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (definovanou ako celkový bilirubín > 1,5- až 3-násobok ULN a akékoľvek AST) sú údaje obmedzené. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene nie je možné uviesť žiadne odporúčania týkajúce sa dávky (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 5.1 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tepkinly u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.
K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tepkinly je na subkutánne použitie. Má sa podávať len subkutánnou injekciou, ideálne do dolnej časti brucha alebo stehna. Odporúča sa striedanie miest podania injekcie z ľavej strany na pravú alebo opačne, najmä počas schémy týždenného podávania (t. j. cykly 1 – 3).

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)

U pacientov, ktorí dostávajú epkoritamab sa vyskytol CRS, ktorý môže byť život ohrozujúci alebo fatálny. Najčastejšie prejavy a príznaky CRS zahŕňajú horúčku, hypotenziu a hypoxiu. Ďalšie prejavy a príznaky CRS u viac ako dvoch pacientov zahŕňajú zimnicu, tachykardiu, bolesť hlavy a dyspnoe.

Väčšina udalostí CRS sa vyskytla v cykle 1 a boli spojené s prvou úplnou dávkou epkoritamabu. Na zníženie rizika CRS podávajte profylakticky kortikosteroidy (pozri časť 4.2).

Po podaní epkoritamabu majú byť pacienti monitorovaní na prejavy a príznaky CRS.
Pri prvých prejavoch alebo príznakoch CRS sa má podľa potreby zahájiť podporná liečba tocilizumabom a/alebo kortikosteroidmi (pozri časť 4.2, tabuľka 4). Pacientov treba poučiť o prejavoch a príznakoch spojených s CRS a o tom, aby kontaktovali svojho zdravotníckeho pracovníka a vyhľadali okamžitú zdravotnú starostlivosť, ak sa kedykoľvek vyskytnú prejavy alebo

príznaky. Liečba CRS môže vyžadovať dočasné oneskorenie alebo vysadenie epkoritamabu v závislosti od závažnosti CRS (pozri časť 4.2).

Po podaní dávky 48 mg 15. deň cyklu 1 majú byť pacienti s DLBCL hospitalizovaní počas 24 hodín, aby sa monitorovali prejavy a príznaky CRS.

Hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH)

U pacientov, ktorí dostávali epkoritamab, bola hlásená hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH), vrátane fatálnych prípadov. HLH je život ohrozujúci syndróm charakterizovaný horúčkou, kožnou vyrážkou, lymfadenopatiou, hepato- a/alebo splenomegáliou a cytopéniou. HLH sa má zvážiť, ak je prejav CRS atypický alebo dlhotrvajúci. Pacienti majú byť monitorovaní na prejavy a príznaky HLH. Pri podozrení na HLH sa musí podávanie epkoritamabu prerušiť, má sa vykonať diagnostické vyšetrenie a začať liečba HLH.

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

U pacientov, ktorí dostávali epkoritamab sa vyskytol ICANS vrátane fatálnych udalostí. ICANS sa môže prejavovať ako afázia, zmenená úroveň vedomia, porucha kognitívnych schopností, motorická slabosť, záchvaty a opuch mozgu.

Väčšina prípadov ICANS sa vyskytla počas cyklu 1 liečby epkoritamabom, niektoré však mali neskorší nástup.

Po podaní epkoritamabu majú byť pacienti monitorovaní na prejavy a príznaky ICANS.

Pri prvých prejavoch alebo príznakoch ICANS sa má podľa potreby zahájiť liečba kortikosteroidmi a nesedatívnymi protizáchvatovými liekmi (pozri časť 4.2, tabuľka 5). Pacientov treba poučiť o prejavoch a príznakoch ICANS a o tom, že nástup udalostí môže byť oneskorený. Pacientov treba poučiť o tom, aby kontaktovali svojho zdravotníckeho pracovníka a vyhľadali okamžitú zdravotnú starostlivosť, ak sa kedykoľvek vyskytnú prejavy alebo príznaky. Epkoritamab sa má odložiť alebo vysadiť podľa odporúčaní (pozri časť 4.2).

Po podaní dávky 48 mg 15. deň cyklu 1 majú byť pacienti s DLBCL hospitalizovaní počas 24 hodín, aby sa monitorovali prejavy a príznaky ICANS.

Závažné infekcie

Liečba epkoritamabom môže viesť k zvýšenému riziku infekcií. U pacientov liečených epkoritamabom boli v klinických štúdiách pozorované závažné alebo fatálne infekcie (pozri časť 4.8).

Je potrebné vyhnúť sa podávaniu epkoritamabu pacientom s klinicky významnými aktívnymi systémovými infekciami.
Podľa potreby sa má pred začiatkom liečby epkoritamabom a počas nej podávať profylaktická antimikrobiálna liečba (pozri časť 4.2). Pacienti majú byť monitorovaní na prejavy a príznaky infekcie pred podaním epkoritamabu a po ňom a majú byť primerane liečení. V prípade febrilnej neutropénie sa má u pacientov vyhodnotiť prítomnosť infekcie a majú sa im podať antibiotiká, tekutiny a iná podporná starostlivosť podľa lokálnych odporúčaní.

U pacientov liečených epkoritamabom, ktorí boli predtým liečení aj inými imunosupresívnymi liekmi, boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) vrátane fatálnych prípadov. Ak sa počas liečby epkoritamabom objavia neurologické príznaky naznačujúce PML, liečba epkoritamabom sa má prerušiť a majú sa začať príslušné diagnostické opatrenia.
Syndróm z rozpadu nádoru (Tumour Lysis Syndrome,TLS)

U pacientov liečených epkoritamabom boli hlásené prípady TLS (pozri časť 4.8). U pacientov so zvýšeným rizikom TLS sa odporúča hydratácia a profylaktická liečba liekom na zníženie hladiny

kyseliny močovej. U pacientov sa majú monitorovať prejavy a príznaky TSC, zvlášť u pacientov s vysokou nádorovou záťažou alebo rýchlo proliferujúcim nádorom a u pacientov so zníženou funkciou obličiek. U pacientov sa majú monitorovať chemické parametre v krvi a prípadné odchýlky sa majú urýchlene manažovať.

Vzplanutie nádoru

U pacientov liečených epkoritamabom bolo hlásené vzplanutie nádoru (pozri časť 4.8). Prejavy môžu zahŕňať lokalizovanú bolesť a opuch. V súlade s mechanizmom účinku epkoritamabu je nádorové vzplanutie pravdepodobne spôsobené prílevom T-buniek do nádorových miest po podaní epkoritamabu.

Neboli identifikované žiadne špecifické rizikové faktory pre vzplanutie nádoru, avšak u pacientov s objemnými nádormi, ktoré sa nachádzajú v tesnej blízkosti dýchacích ciest a/alebo životne dôležitého orgánu, existuje zvýšené riziko ohrozenia a morbidity v dôsledku masívneho efektu sekundárneho vzplanutia nádoru. Pacienti liečení epkoritamabom majú byť monitorovaní a hodnotení z hľadiska vzplanutia nádoru v kritických anatomických miestach.

CD20-negatívne ochorenie

Údaje o pacientoch s CD20-negatívnym DLBCL a pacientoch s CD20-negatívnym FL liečených epkoritamabom sú obmedzené a je možné, že pacienti s CD20-negatívnym DLBCL a pacienti s CD20-negatívnym FL môžu mať menší prínos v porovnaní s pacientmi s CD20-pozitívnym DLBCL a pacientmi s CD20-pozitívnym FL. Je potrebné zvážiť potenciálne riziká a prínosy spojené s liečbou pacientov s CD20-negatívnym DLBCL and FL epkoritamabom.
Karta pacienta

Lekár musí pacienta informovať o riziku CRS a ICANS a o všetkých prejavoch a príznakoch CRS a ICANS. Pacienti musia byť poučení, aby v prípade výskytu prejavov a príznakov CRS a/alebo ICANS okamžite vyhľadali lekársku pomoc. Pacientom treba poskytnúť kartu pacienta a poučiť ich, aby ju vždy nosili pri sebe. V tejto karte sú opísané príznaky CRS a ICANS, ktoré by mali pacienta v prípade výskytu podnietiť k okamžitému vyhľadaniu lekárskej pomoci.

Imunizácia

Počas liečby epkoritamabom sa nemajú podávať živé a/alebo živé oslabené vakcíny. U pacientov, ktorí dostali živé vakcíny, sa neuskutočnili žiadne štúdie.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 21,9 mg sorbitolu v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 27,33 mg/ml.

Tento liek obsahuje 0,42 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,4 mg/ml. Polysorbát 80 môže spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Prechodné zvýšenie hladiny niektorých prozápalových cytokínov epkoritamabom môže potlačiť aktivity enzýmov CYP450. Pri začatí liečby epkoritamabom u pacientov liečených substrátmi CYP450 s úzkym terapeutickým indexom sa má zvážiť monitorovanie liečby.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby počas liečby epkoritamabom a počas najmenej 4 mesiacov po poslednej dávke používali účinnú antikoncepciu. Pred začatím liečby epkoritamabom overte stav gravidity u žien vo fertilnom veku.

Gravidita

Na základe mechanizmu účinku môže epkoritamab pri podávaní gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu vrátane B-bunkovej lymfocytopénie a zmien normálnych imunitných odpovedí. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití epkoritamabu u gravidných žien. S epkoritamabom sa nevykonali žiadne reprodukčné štúdie na zvieratách. Protilátky IgG1, ako napríklad epkoritamab, môžu prechádzať placentou, čo môže viesť k expozícii plodu. Gravidné ženy poučte o možnom riziku pre plod.
Epkoritamab sa neodporúča počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Laktácia

Nie je známe, či sa epkoritamab vylučuje do ľudského mlieka ani či má vplyv na tvorbu mlieka. Keďže je známe, že protilátky IgG sú v mlieku prítomné, môže dochádzať k expozícii novorodenca epkoritamabu laktačným prenosom. Laktácia sa má počas liečby epkoritamabom a počas najmenej 4 mesiacov po poslednej dávke ukončiť.

Fertilita

S epkoritamabom sa nevykonali žiadne štúdie fertility (pozri časť 5.3). Účinok epkoritamabu na mužskú a ženskú fertilitu nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Epkoritamab má významný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možnosť vzniku ICANS sú pacienti ktorí dostávajú epkoritamab vystavení riziku zmeny úrovne vedomia (pozri časť 4.4). Pacienti majú byť poučení, aby boli pri vedení vozidiel, bicyklovaní alebo používaní ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov opatrní (alebo sa im vyhli, ak sa vyskytnú príznaky).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť epkoritamabu bola hodnotená v nerandomizovanej štúdii s jedným ramenom GCT3013-01 u 382 pacientov s relapsujúcim alebo refraktérnym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (N = 167), folikulovým lymfómom (N = 129) a folikulovým lymfómom (schéma 3-stupňového zvyšovania dávky N = 86) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby a ktorá zahŕňala všetkých pacientov, ktorí boli zaradení na dávku 48 mg a dostali aspoň jednu dávku epkoritamabu. Počas klinických štúdií a po uvedení na trh boli pri epkoritamabe hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie.

Medián trvania expozície epkoritamabom bol 4,9 mesiaca (rozsah: < 1 až 30 mesiacov).

Najčastejšie nežiaduce reakcie (≥ 20 %) boli CRS, reakcie v mieste podania injekcie, únava, vírusová infekcia, neutropénia, muskuloskeletálna bolesť, horúčka a hnačka.

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 50 % pacientov. Najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou (≥ 10 %) bol syndróm uvoľňovania cytokínov (34 %). U štrnástich pacientov (3,7 %) sa vyskytla fatálna nežiaduca reakcia (pneumónia u 9 (2,4 %) pacientov, vírusová infekcia u 4 (1,0 %) pacientov a ICANS u 1 (0,3 %) pacienta).

Nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu liečby sa vyskytli u 6,8 % pacientov. K prerušeniu liečby epkoritamabom z dôvodu pneumónie došlo u 14 (3,7 %) pacientov, vírusovej infekcie u 8 (2,1 %) pacientov, únavy u 2 (0,5 %) pacientov a každého z CRS, ICANS alebo hnačky u 1 (0,3 %) pacienta.

K oneskoreniam dávky z dôvodu nežiaducich reakcií došlo u 42 % pacientov. Nežiaduce reakcie vedúce k oneskoreniam dávky (≥ 3 %) boli vírusové infekcie (17 %), CRS (11 %), neutropénia (5,2 %), pneumónia (4,7 %), infekcia horných dýchacích ciest (4,2 %) a horúčka (3,7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na epkoritamab z klinických štúdií (tabuľka 7) sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a sú založené na nasledovných konvenciách: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a veľmi zriedkavé (< 1/10 000).
V každej skupine frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 7 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s relapsujúcim alebo refraktérnym LBCL alebo FL liečených epkoritamabom

Trieda orgánových systémov/preferovaný termín alebo nežiaduca reakcia	Všetky stupne	3. – 4. stupeň
Infekcie a nákazy		
Vírusová infekcia[a]	Veľmi časté	Časté
Pneumónia[b]	Veľmi časté	Časté
Infekcia horných dýchacích ciest[c]	Veľmi časté	Časté
Plesňová infekcia[d]	Časté	
Sepsa[e]	Časté	Časté
Celulitída	Časté	Časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		
Vzplanutie nádoru	Časté	
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Neutropénia[f]	Veľmi časté	Veľmi časté
Anémia[g]	Veľmi časté	Časté
Trombocytopénia[h]	Veľmi časté	Časté
Lymfopénia	Veľmi časté	Časté
Febrilná neutropénia	Časté	Časté
Poruchy imunitného systému		
Syndróm uvoľňovania cytokínov[j]	Veľmi časté	Časté
Poruchy metabolizmu a výživy		
Znížená chuť do jedla	Veľmi časté	Menej časté
Hypokaliémia	Časté	Časté
Hypofosfatémia	Časté	Časté
Hypomagneziémia	Časté	Menej časté
Syndróm z rozpadu nádoru[k]	Časté	Menej časté
Poruchy nervového systému		
Bolesť hlavy	Veľmi časté	Menej časté
Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými	Časté	Menej časté

Trieda orgánových systémov/preferovaný termín alebo nežiaduca reakcia	Všetky stupne	3. – 4. stupeň
bunkami[j]		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
Srdcová arytmia[l]	Časté	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Pleurálny výpotok	Časté	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Hnačka	Veľmi časté	Menej časté
Bolesť brucha[m]	Veľmi časté	Časté
Nevoľnosť	Veľmi časté	Menej časté
Vracanie	Časté	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Vyrážka[n]	Veľmi časté	
Svrbenie	Časté	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Muskuloskeletálna bolesť[o]	Veľmi časté	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Reakcie v mieste podania injekcie[q]	Veľmi časté	
Únava[p]	Veľmi časté	Časté
Horúčka[r]	Veľmi časté	Časté
Edém[s]	Veľmi časté	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Zvýšená alanínaminotransferáza	Časté	Časté
Zvýšená aspartátaminotransferáza	Časté	Časté
Zvýšený kreatinín v krvi	Časté	
Znížený sodík[t] v krvi	Časté	Menej časté
Zvýšená alkalická fosfatáza	Časté	

Nežiaduce reakcie boli hodnotené podľa kritérií NCI CTCAE verzia 5.0

[a]Vírusová infekcia zahŕňa COVID-19, cytomegalovírusovú chorioretinitídu, cytomegalovírusovú kolitídu, cytomegalovírusovú infekciu, reaktiváciu cytomegalovírusovej infekcie, vírusovú gastroenteritídu, herpes simplex, reaktiváciu vírusu herpes simplex, infekciu herpes vírusom, herpes zoster, orálny herpes, post-akútny COVID-19 syndróm a infekciu vírusom varicella zoster

[b]Pneumónia zahŕňa pneumóniu COVID-19 a pneumóniu

[c]Infekcia horných dýchacích ciest zahŕňa laryngitídu, faryngitídu, infekciu respiračným syncyciálnym vírusom, rinitídu, rinovírusovú infekciu a infekciu horných dýchacích ciest

[d]Plesňová infekcia zahŕňa kandidovú infekciu, ezofageálnu kandidózu, orálnu kandidózu a orofaryngeálnu kandidózu

[e]Sepsa zahŕňa bakteriémiu, sepsu a septický šok

[f]Neutropénia zahŕňa neutropéniu a znížený počet neutrofilov

[g]Anémia zahŕňa anémiu a zníženú hladinu feritínu v sére

[h]Trombocytopénia zahŕňa znížený počet krvných doštičiek a trombocytopéniu

[i]Lymfopénia zahŕňa znížený počet lymfocytov a lymfopéniu

[j]Udalosti hodnotené na základe konsenzuálnych kritérií Americkej spoločnosti pre transplantáciu a bunkovú terapiu (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT)

[k]Klinický syndróm z rozpadu nádoru bol hodnotený na základe Cairo-Bishop
[l]Srdcové arytmie zahŕňajú bradykardiu, sínusovú bradykardiu, sínusovú tachykardiu, supraventrikulárnu tachykardiu a tachykardiu
[m]Abdominálna bolesť zahŕňa abdominálny diskomfort, abdominálnu bolesť, bolesť v dolnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha a citlivosť brucha
[n]Vyrážka zahŕňa vyrážku, erytematóznu vyrážku, makulárnu vyrážku, makulo-papulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku, pustulárnu vyrážku a vezikulárnu vyrážku
[o]Muskuloskeletálna bolesť zahŕňa bolesť chrbta, bolesť kostí, bolesť v boku, muskuloskeletálnu bolesť na hrudníku, muskuloskeletálnu bolesť, myalgiu, bolesť krku, nekardiálnu bolesť na hrudníku, bolesť, bolesť končatín a bolesť chrbtice
[p]Reakcie v mieste podania injekcie zahŕňajú tvorbu modrín v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania injekcie, hypertrofiu v mieste podania injekcie, zápal v mieste podania injekcie, zdurenie v mieste podania injekcie, uzlík v mieste podania injekcie, edém v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, svrbenie v mieste podania injekcie, vyrážku v mieste podania injekcie, reakciu v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie a žihľavku v mieste podania injekcie
[q]Únava zahŕňa asténiu, únavu a letargiu
[r]Horúčka zahŕňa zvýšenú telesnú teplotu a horúčku
[s]Edém zahŕňa edém tváre, celkový edém, edém, periférny edém, periférny opuch, opuch a opuch tváre
[t]Znížený sodík v krvi zahŕňa zníženie sodíka v krvi a hyponatriémiu

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm uvoľňovania cytokínov

Schéma 2-stupňového zvyšovania dávky (veľkobunkový lymfóm z B-buniek a folikulový lymfóm)
V štúdii GCT3013-01 sa CRS akéhokoľvek stupňa vyskytol u 58 % (171/296) pacientov s veľkobunkovým lymfómom z B-buniek a folikulovým lymfómom liečených epkoritamabom v schéme 2-stupňového zvyšovania dávky. Incidencia 1. stupňa bola 35 %, 2. stupňa 21 % a 3. stupeň sa vyskytol u 2,4 % pacientov. Rekurentný CRS sa vyskytol u 21 % pacientov. CRS akéhokoľvek stupňa sa vyskytol u 9,8 % pacientov po úvodnej dávke (cyklus 1, 1. deň), u 13 % po strednej dávke (cyklus 1, 8. deň), u 51 % po prvej úplnej dávke (cyklus 1, 15. deň), u 6,5 % po druhej úplnej dávke (cyklus 1, 22. deň) a u 3,7 % po tretej úplnej dávke (cyklus 2, 1. deň) alebo neskôr. Medián času do nástupu CRS od poslednej podanej dávky epkoritamabu bol 2 dni (rozsah: 1 až 12 dní). Medián času do nástupu po prvej úplnej dávke bol 19,3 hodiny (rozsah: < 0,1 až 7 dní). CRS ustúpil u 99 % pacientov a medián trvania udalostí CRS bol 2 dni (rozsah 1 až 54 dní).

U 171 pacientov, u ktorých sa vyskytol CRS, najčastejšie prejavy a príznaky CRS zahŕňali horúčku (99 %), hypotenziu (32 %) a hypoxiu (16 %). Ďalšie prejavy a príznaky CRS u ≥ 3 % pacientov zahŕňali zimnicu (11 %), tachykardiu (vrátane sínusovej tachykardie (11 %)), bolesť hlavy (8,2 %), nevoľnosť (4,7 %) a vracanie (4,1 %). Súbežne s CRS sa u 4,1 % pacientov s CRS prechodne zvýšili hladiny pečeňových enzýmov (ALT alebo AST > 3 x ULN). Pokyny na monitorovanie a manažment sú uvedené v častiach 4.2 a 4.4.

Schéma 3-stupňového zvyšovania dávky (folikulový lymfóm)
V štúdii GCT3013-01 sa CRS akéhokoľvek stupňa vyskytol u 49 % (42/86) pacientov liečených epkoritamabom v odporúčanej schéme 3-stupňového zvyšovania dávky pre folikulový lymfóm. Incidencia 1. stupňa bola 40 % a 2. stupňa 9 %. Nehlásili sa žiadne udalosti CRS ≥ 3. stupňa. Rekurentný CRS sa vyskytol u 23 % pacientov. Väčšina udalostí CRS sa vyskytla počas cyklu 1, kde sa udalosť vyskytla u 48 % pacientov. V cykle 1 sa CRS vyskytol u 12 % pacientov po úvodnej dávke (cyklus 1, 1. deň), u 5,9 % pacientov po strednej dávke (cyklus 1, 8. deň), u 15 % pacientov po druhej strednej dávke (cyklus 1, 15. deň) a u 37 % pacientov po prvej úplnej dávke (cyklus 1, 22. deň). Medián času do nástupu CRS od poslednej podanej dávky epkoritamabu bol 59 hodín (rozsah: 1 až 8 dní). Medián času do nástupu po prvej úplnej dávke bol 61 hodín (rozsah: 1 až 8 dní). CRS ustúpil u 100 % pacientov a medián trvania udalostí CRS bol 2 dni (rozsah 1 až 14 dní).

Závažné nežiaduce reakcie spôsobené CRS sa vyskytli u 28 % pacientov liečených epkoritamabom. Oneskorenie dávky z dôvodu CRS sa vyskytlo u 19 % pacientov liečených epkoritamabom.

U 42 pacientov, u ktorých sa vyskytol CRS pri odporúčanej dávke, najčastejšie (≥ 10 %) prejavy a príznaky CRS zahŕňali horúčku (100 %) a hypotenziu (14 %). Okrem kortikosteroidov sa na zvládnutie CRS u 12 % pacientov použil tocilizumab.

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami

V štúdii GCT3013-01 sa ICANS vyskytol u 4,7 % (18/382) pacientov liečených epkoritamabom; u 3,1 % sa vyskytol 1. stupeň a u 1,3 % 2. stupeň. U jedného pacienta (0,3 %) sa vyskytla udalosť ICANS 5. stupňa (fatálna). Medián času do prvého nástupu ICANS od začiatku liečby epkoritamabom (cyklus 1, 1. deň) bol 18 dní (rozsah: 8 až 141 dní). ICANS ustúpil u 94 % (17/18) pacientov s podpornou starostlivosťou. Medián času do ústupu ICANS bol 2 dni (rozsah: 1 až 9 dní).
U 18 pacientov s ICANS bol nástup ICANS pred CRS u 11 % pacientov, súbežne s CRS u 44 %, po nástupe CRS u 17 % a bez prítomnosti CRS u 28 %.

Závažné infekcie

Veľkobunkový lymfóm z B-buniek
V štúdii GCT3013-01 sa závažné infekcie akéhokoľvek stupňa vyskytli u 25 % (41/167) pacientov s veľkobunkovým lymfómom z B-buniek liečených epkoritamabom. Najčastejšie závažné infekcie zahŕňali COVID-19 (6,6 %), pneumóniu COVID-19 (4,2 %), pneumóniu (3,6 %), sepsu (2,4 %), bakteriémiu (1,2 %) a septický šok (1,2 %). Medián času do nástupu prvej závažnej infekcie od začiatku liečby epkoritamabom (1. deň 1. cyklu) bol 56 dní (rozsah: 4 až 631 dní) s mediánom trvania 15 dní (rozsah: 4 až 125 dní). Udalosti infekcií 5. stupňa sa vyskytli u 7 (4,2 %) pacientov.

Folikulový lymfóm
V štúdii GCT3013-01 sa závažné infekcie akéhokoľvek stupňa vyskytli u 32 % (68/215) pacientov s folikulovým lymfómom liečených epkoritamabom. Najčastejšie závažné infekcie zahŕňali COVID-19 (8,8 %), pneumóniu COVID-19 (5,6 %), pneumóniu (3,7 %), infekciu močových ciest (1,9 %) a pneumóniu spôsobenú *Pneumocystis jirovecii* (1,4 %). Medián času do nástupu prvej závažnej infekcie od začiatku liečby epkoritamabom (1. deň 1. cyklu) bol 81 dní (rozsah: 1 až 636 dní) s mediánom trvania 18 dní (rozsah: 4 až 249 dní). Udalosti infekcií 5. stupňa sa vyskytli u 8 (3,7 %) pacientov, z ktorých 6 (2,8 %) bolo pripísaných COVID-19 alebo pneumónii COVID-19.

Neutropénia

V štúdii GCT3013-01 sa neutropénia akéhokoľvek stupňa vyskytla u 28 % (105/382) pacientov vrátane 23 % udalostí 3. – 4. stupňa. Medián času do nástupu prvej udalosti neutropénie/zníženého počtu neutrofilov bol 65 dní (rozsah: 2 až 750 dní) s mediánom trvania 15 dní (rozsah: 2 až 415 dní). Zo 105 pacientov s udalosťami neutropénie/zníženého počtu neutrofilov dostalo 61 % na liečbu týchto udalostí G-CSF.

Syndróm z rozpadu nádoru
V štúdii GCT3013-01 sa TLS vyskytol u 1,0 % (4/382) pacientov. Medián času do nástupu bol 18 dní (rozsah: 8 až 33 dní) a medián trvania bol 3 dni (rozsah: 2 až 4 dni).

Vzplanutie nádoru
V štúdii GCT3013-01 sa vzplanutie nádoru vyskytlo u 1,6 % (6/382) pacientov, pričom všetky boli 2. stupňa. Medián času do vzniku bol 19,5 dňa (rozsah 9 až 34 dní) a medián trvania bol 9 dní (rozsah 1 až 50 dní).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania monitorujte pacienta z hľadiska akýchkoľvek prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií a podajte príslušnú podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FX27

Mechanizmus účinku

Epkoritamab je humanizovaná bišpecifická protilátka IgG1, ktorá sa viaže k špecifickému extracelulárnemu epitopu CD20 na B-bunkách a CD3 na T-bunkách. Aktivita epkoritamabu závisí od súčasného naviazania CD20-exprimujúcich nádorových buniek a CD3-exprimujúcich endogénnych T-buniek epkoritamabom, ktoré indukuje aktiváciu špecifických T-buniek a T-bunkami sprostredkovaného zabíjania CD20-exprimujúcich buniek.

Oblasť Fc epkoritamabu je utlmená, aby sa predišlo od cieľa nezávislým imunitným efektorovým mechanizmom, ako napríklad od protilátok závislá bunková cytotoxicita (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), od komplementu závislá bunková cytotoxicita (complement-dependent cellular cytotoxicity, CDC) a od protilátok závislá bunková fagocytóza (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP).

Farmakodynamické účinky

Epkoritamab indukoval rýchlu a trvalú depléciu cirkulujúcich B-buniek (definovanú ako počty CD19 B-buniek ≤ 10 buniek/µl) u jedincov, ktorí mali detekovateľné B-bunky na začiatku liečby. U 21 % jedincov(n=33) boli detekovateľné cirkulujúce protilátky proti B-bunkám na začiatku liečby. Okamžite po každej dávke v 1. cykle sa pozorovalo prechodné zníženie počtu cirkulujúcich T-buniek nasledované expanziou T-buniek v nasledujúcich cykloch.

V štúdii GCT3013-01 došlo u pacientov s LBCL po subkutánnom podaní epkoritamabu v odporúčanej schéme 2-stupňového zvyšovania dávky k prechodným a miernym zvýšeniam cirkulujúcich hladín vybraných cytokínov (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 a IL-10) najmä po prvej úplnej dávke (48 mg) s maximálnymi hladinami 1 až 4 dni po podaní dávky. Hladiny cytokínov sa pred ďalšou úplnou dávkou vrátili na počiatočnú hodnotu, avšak zvýšenia cytokínov bolo možné pozorovať aj po cykle 1. V štúdii GCT3013-01 zostal po subkutánnom podaní epkoritamabu v odporúčanej schéme 3-stupňového zvyšovania dávky u pacientov s FL medián hladín IL-6 spojených s rizikom CRS konzistentne nízky po každej dávke v cykle 1 a neskôr, najmä po prvej úplnej dávke, a to v porovnaní s pacientmi liečenými schémou 2-stupňového zvyšovania dávky.

Imunogenicita

Protilátky proti lieku (Anti-drug antibodies, ADA) boli bežne detegované. V štúdii GCT3013-01 bol výskyt ADA vyvolaných liečbou pri schéme 2-stupňového zvyšovania dávky (0,16/0,8/48 mg) v kombinovanej populácii DLBCL a FL 3,4 % (3,4 % pozitívnych, 93,9 % negatívnych a 2,7 % neurčitých, N = 261 hodnotiteľných pacientov) a v štúdii CGT3013-04 bol 3,3 % (3,3 % pozitívnych, 95 % negatívnych a 1,7 % neurčitých, N = 60 hodnotiteľných pacientov).
V štúdii GCT3013-01 bol výskyt ADA vyvolaných liečbou pri schéme 3-stupňového zvyšovania dávky (0,16/0,8/3/48 mg) v optimalizačnej kohorte FL 7 % (7 % pozitívnych, 91,5 % negatívnych a 1,4 % neurčitých, N = 71 hodnotiteľných pacientov). Jedinec bol klasifikovaný ako neurčitý, ak sa u pacienta na začiatku štúdie potvrdila pozitivita titra protilátok ADA, ale pozitivita nebola potvrdená

v zázname počas liečby, alebo ak bola potvrdená pozitivita titra protilátok ADA v zázname počas liečby rovnaká alebo nižšia ako na začiatku štúdie.

Neboli pozorované žiadne dôkazy o vplyve ADA na farmakokinetiku, účinnosť alebo bezpečnosť, avšak údaje sú stále obmedzené. Neutralizačné protilátky neboli hodnotené.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek
Štúdia GCT3013-01 bola otvorená, multikohortná, multicentrická štúdia s jedným ramenom, ktorá hodnotila epkoritamab ako monoterapiu u pacientov s relapsujúcim alebo refraktérnym veľkobunkovým B-lymfómom (LBCL) vrátane difúzneho veľkobunkového B-lymfómu (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby. Štúdia zahŕňa časť zvyšovania dávky a časť rozšíreného sledovania. Časť rozšíreného sledovania zahŕňala kohortu s agresívnym non-Hodgkinovým lymfómom (aNHL), kohortu s indolentným NHL (iNHL) a kohortu s lymfómom z plášťových buniek (MCL). Pilotná kohorta aNHL pozostávala z pacientov s LBCL (N = 157) vrátane pacientov s DLBCL (N = 139, 12 pacientov malo prestavby MYC, BCL2 a/alebo BCL6, t. j. DH/TH) s lymfómom z B-buniek vysokého rizika (HGBCL) (N = 9), s folikulovým lymfómom stupňa 3B (FL) (N = 5) a pacientov s primárnym mediastinálnym lymfómom z B-buniek (PMBCL) (N = 4). V kohorte s DLBCL malo 29 % (40/139) pacientov transformovaný DLBCL, ktorý vznikol z indolentného lymfómu. Pacienti zaradení do štúdie museli mať zdokumentovaný novotvar zo zrelých CD20+ B-buniek podľa WHO klasifikácie 2016 alebo WHO klasifikácie 2008 na základe reprezentatívnej patologickej správy, neúspešnú predchádzajúcu autológnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) alebo neboli na autológnu HSCT vhodní, pacienti, ktorí mali počet lymfocytov < 5×10^9/l a pacienti s aspoň 1 predchádzajúcou liečbou monoklonálnou protilátkou anti-CD20.
Zo štúdie boli vyradení pacienti s lymfómom postihujúcim centrálnu nervovú sústavu (CNS), predchádzajúcou alogénnou HSCT alebo transplantáciou solídnych orgánov, pretrvávajúcimi chronickými infekčnými ochoreniami, akýkoľvek pacienti so známou poruchou T-bunkovej imunity, klírensom kreatinínu menej ako 45 ml/min, hladinou alanínaminotransferázy > 3-násobok horného limitu normy, ejekčnou frakciou srdca menej ako 45 % a známym klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením. Účinnosť bola hodnotená u 139 pacientov s DLBCL, ktorí dostali aspoň jednu s.c. dávku epkoritamabu v cykloch po 4 týždňoch, t. j. 28 dní. Monoterapia epkoritamabom bola pri odporúčanej schéme 2-stupňového zvyšovania dávky podávaná nasledovne:

- Cyklus 1: epkoritamab 0,16 mg v 1. deň, 0,8 mg v 8. deň, 48 mg v 15 deň a 22. deň
- Cykly 2 – 3: epkoritamab 48 mg v 1., 8., 15. a 22. deň
- Cykly 4 – 9: epkoritamab 48 mg v 1. a 15. deň
- Cyklus 10 a neskoršie: epkoritamab 48 mg v 1. deň

Pacienti pokračovali v používaní epkoritamabu do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Demografické a východiskové charakteristiky sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8 Demografické a východiskové charakteristiky pacientov s DLBCL v štúdii GCT3013-01

Charakteristiky	**(N = 139)**
Vek	
Medián, roky (min., max.)	66 (22, 83)
< 65 rokov, n (%)	66 (47)
65 až < 75 rokov, n (%)	44 (32)
≥ 75 rokov, n (%)	29 (21)
Muži, n (%)	85 (61)
Rasa, n (%)	
Belosi	84 (60)

Charakteristiky	(N = 139)
Aziati	27 (19)
Iná	5 (4)
Nehlásené	23 (17)
Výkonnostný stav ECOG, n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Štádium ochorenia[c] v čase stanovenia diagnózy, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Počet predchádzajúcich línií protilymfómovej liečby	
Medián (min., max.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Anamnéza ochorenia DLBCL, n (%)	
De novo DLBCL	97 (70)
DLBCL transformovaný z indolentného lymfómu	40 (29)
Analýza FISH podľa centrálneho laboratória[d], N = 88	
Double-hit/triple-hit lymfóm, n (%)	12 (14)
Predchádzajúca autológna HSCT	26 (19)
Predchádzajúca liečba, n (%)	
Predchádzajúca CAR-T	53 (38)
Primárne refraktérne ochorenie[a]	82 (59)
Refraktérne na ≥ 2 po sebe nasledujúce línie predchádzajúcej protilymfómovej liečby[b]	104 (75)
Refraktérne na poslednú líniu systémovej antineoplastickej liečby[b]	114 (82)
Refraktérne na predchádzajúcu anti-CD20 liečbu	117 (84)
Refraktérne na CAR-T	39 (28)

[a]Pacient sa pokladá za primárne refraktérneho, ak je pacient refraktérny na prvolíniovú protilymfómovú liečbu.
[b]Pacient sa považuje za refraktérneho, ak u pacienta dôjde k progresii ochorenia počas liečby alebo progresii ochorenia do < 6 mesiacov po dokončení liečby. Pacient sa považuje za relapsujúceho, ak u pacienta došlo k rekurencii ochorenia ≥ 6 mesiacov po dokončení liečby.
[c]Podľa štádií Ann Arbor.
[d]Post hoc analýza FISH centrálnym laboratóriom sa vykonala na dostupných diagnostických východiskových sekciách nádorového tkaniva od 88 pacientov s DLBCL.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola celková miera odpovede (overal response rate, ORR) stanovená podľa kritérií Lugano (2014) na základe hodnotenia nezávislou hodnotiacou komisiou (IRC). Medián času sledovania bol 15,7 mesiaca (rozsah: 0,3 až 23,5 mesiaca). Medián trvania expozície bol 4,1 mesiaca (rozsah: 0 až 23 mesiacov).

Tabuľka 9 Výsledky účinnosti v štúdii GCT3013-01 u pacientov s DLBCL[a]

Koncový ukazovateľ Hodnotenie IRC	Epkoritamab (N = 139)
ORR[b],, n (%)	86 (62)
(95 % CI)	(53,3; 70)
CR[b],, n (%)	54 (39)
(95 % CI)	(30,7; 47,5)

Koncový ukazovateľ Hodnotenie IRC	Epkoritamab (N = 139)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16,3; 30,9)
DOR[b]	
Medián (95 % CI), mesiace	15,5 (9,7; NR)
DOCR[b]	
Medián (95 % CI), mesiace	NR (12,0; NR)
TTR, medián (rozsah), mesiace	1,4 (1; 8,4)
CI = interval spoľahlivosti, CR = kompletná remisia, DOR = trvanie odpovede, DOCR = trvanie kompletnej remisie, IRC = nezávislá hodnotiaca komisia, ORR =celková miera odpovede, PR = parciálna odpoveď, TTR = čas do odpovede [a]Stanovené kritériami Lugano (2014) podľa hodnotenia nezávislej hodnotiacej komisie (IRC) [b]Zahŕňa pacientov s počiatočnou PD podľa kritérií Lugano alebo IR podľa kritérií LYRIC, ktorí neskôr dosiahli PR/CR.	

Medián času do CR bol 2,6 mesiaca (rozsah: 1,2 až 10,2 mesiaca).

Folikulový lymfóm

Štúdia GCT3013-01 bola otvorená, multikohortná, multicentrická štúdia s jedným ramenom, ktorá hodnotila epkoritamab ako monoterapiu u pacientov s relapsujúcim alebo refraktérnym folikulovým lymfómom (FL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby. Štúdia zahŕňala časť zvyšovania dávky, časť rozšíreného sledovania a časť optimalizácie 3-stupňového zvyšovania dávky. Časť rozšíreného sledovania zahŕňala kohortu s agresívnym non-Hodgkinovým lymfómom (aNHL), kohortu s indolentným NHL (iNHL) a kohortu s lymfómom z plášťových buniek (MCL). Pilotná kohorta iNHL zahŕňala pacientov s FL. Pacienti zaradení do štúdie museli mať zdokumentovaný novotvar zo zrelých CD20+ B-buniek podľa WHO klasifikácie 2016 alebo WHO klasifikácie 2008 na základe reprezentatívnej patologickej správy s histologicky potvrdeným FL 1 – 3A pri počiatočnej diagnóze bez klinických alebo patologických dôkazov transformácie. Všetci pacienti mali relapsujúce alebo refraktérne ochorenie na poslednú predchádzajúcu líniu liečby a predtým boli liečení najmenej 2 líniami systémovej antineoplastickej liečby vrátane najmenej 1 liečby obsahujúcej monoklonálnu protilátku anti-CD20 a alkylačné činidlo alebo lenalidomid. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s lymfómom postihujúcim CNS, alogénnou HSCT alebo transplantáciou solídnych orgánov, pretrvávajúcimi chronickými infekčnými ochoreniami, akýkoľvek pacienti so známou poruchou T-bunkovej imunity, klírensom kreatinínu menej ako 45 ml/min, hladinou alanínaminotransferázy > 3-násobok horného limitu normy a ejekčnou frakciou srdca menej ako 45 %. Účinnosť bola hodnotená u 128 pacientov, ktorí dostali subkutánnu (s.c.) dávku epkoritamabu v cykloch po 4 týždňoch, t. j. 28 dní. Monoterapia epkoritamabom bola pri odporúčanej schéme 2-stupňového zvyšovania dávky podávaná nasledovne:

- Cyklus 1: epkoritamab 0,16 mg v 1. deň, 0,8 mg v 8. deň, 48 mg v 15. deň a 22. deň
- Cykly 2 – 3: epkoritamab 48 mg v 1., 8., 15. a 22. deň
- Cykly 4 – 9: epkoritamab 48 mg v 1. a 15. deň
- Cyklus 10 a neskoršie: epkoritamab 48 mg v 1. deň

Pacienti pokračovali v používaní epkoritamabu do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Medián počtu začatých cyklov bol 8 a 60% dostalo 6 cyklov .

Demografické a východiskové charakteristiky sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10 Demografické a východiskové charakteristiky pacientov s FL v štúdii GCT3013-01

Charakteristiky	(N = 128)
Vek	
Medián, roky (min., max.)	65 (39, 84)
< 65 rokov, n (%)	61 (48)
65 až < 75 rokov, n (%)	50 (39)
≥ 75 rokov, n (%)	17 (13)
Muži, (%)	79 (62)
Rasa, n (%)	
Belosi	77 (60)
Aziati	7 (6)
Iná	2 (1,6)
Nereportovaná	42 (33)
Výkonnostný stav ECOG, n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Počet predchádzajúcich línií liečby, n (%)	
Medián (min., max.)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Štádium podľa Ann Arbor, (%)	
Štádium III/IV	109 (85)
FLIPI vo východiskovom stave, n (%)	
2	31(24)
3 – 5	78 (61)
Rozsiahla nádorová masa (bulky disease), n (%)	33 (26)
Prechádzajúca liečba, n (%)	
Autológna transplantácia kmeňových buniek	24 (19)
Liečba T-bunkami s chimérickým antigénovým receptorom (CAR)	6 (5)
Liečba rituximabom plus lenalidomidom	27 (21)
Inhibítor PI3K	29 (23)
Progresia ochorenia v priebehu 24 mesiacov od prvej systémovej liečby	67 (52)
Refraktérni na:	
≥ 2 po sebe nasledujúce línie predchádzajúcej protilymfómovej liečby	70 (55)
poslednú líniu systémovej antineoplastickej liečby	88 (69)
predchádzajúcu liečbu anti-CD20 monoklonálnou protilátkou	101 (79)
liečbu anti-CD20 monoklonálnou protilátkou aj alkylátorom	90 (70)

Účinnosť sa stanovila na základe celkovej miery odpovede (ORR) stanovenej podľa kritérií Lugano (2014) na základe hodnotenia nezávislou hodnotiacou komisiou (IRC). Medián času sledovania pre DOR bol 16,2 mesiaca. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 11.

Tabuľka 11 Výsledky účinnosti v štúdii GCT3013-01 u pacientov s FL

Koncový ukazovateľ[a] Hodnotenie IRC	Epkoritamab (N = 128)
ORR[b], n (%)	106 (83)

Koncový ukazovateľ[a] Hodnotenie IRC	Epkoritamab (N = 128)
(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]	
Medián (95 % CI), mesiace	21,4 (13,7; NR)
DOCR[b]	
Medián (95 % CI), mesiace	NR (21,4; NR)
12-mesačný odhad, % (95 % CI)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, medián (rozsah), mesiace	1,4 (1; 3)
CI = interval spoľahlivosti, CR = kompletná remisia, DOR = trvanie odpovede, DOCR = trvanie kompletnej remisie, IRC = nezávislá hodnotiaca komisia, ORR = celková miera odpovede, PFS = prežívanie bez progresie, TTR = čas do odpovede [a]Stanovené kritériami Lugano (2014) podľa hodnotenia nezávislej hodnotiacej komisie (IRC) [b]Zahŕňa pacientov s počiatočnou PD podľa kritérií Lugano alebo IR podľa kritérií LYRIC, ktorí neskôr dosiahli PR/CR.	

Medián času do CR bol 1,5 mesiaca (rozsah: 1,2 až 11,1 mesiaca).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s epkoritamabom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu zrelých B-bunkových malignít v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom (PIP) pre schválenú indikáciu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Schválenie s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Populačná farmakokinetika po subkutánnom podaní epkoritamabu bola opísaná dvojkompartmentovým modelom so subkutánnou absorpciou prvého rádu a cielene sprostredkovanou eliminácou lieku. Bola pozorovaná stredná až vysoká farmakokinetická variabilita epkoritamabu a bola charakterizovaná variabilitou medzi jedincami (IIV) v rozsahu od 25,7 % do 137,5 % variačného koeficientu (VK) pre farmakokinetické parametre epkoritamabu.

U pacientov s LBCL v štúdii GCT3013-01 bol na základe modelovania populačnej farmakokinetiky podľa jednotlivo odhadovaných expozícií po odporúčanej schéme 2-stupňového zvyšovania s.c. dávky epkoritamabu 48 mg je geometrický priemer (% VK) C_{max} epkoritamabu 10,8 µg/ml (41,7 %) a AUC_{0-7d} je 68,9 dňa*µg/ml (45,1 %) na konci schémy týždenného dávkovania. C_{trough} v 12. týždni je 8,41 (53,3 %) µg/ml. Geometrický priemer (% VK) C_{max} epkoritamabu je 7,52 µg/ml (41,1 %) a AUC_{0-14d} je 82,6 dňa*µg/ml (49,3 %) na konci schémy dávkovania jedenkrát za dva týždne. C_{trough} pre schému dávkovania jedenkrát za dva týždne je 4,1 (73,9 %) µg/ml. Geometrický priemer (% VK) C_{max} epkoritamabu je 4,76 µg/ml (51,6 %) a AUC_{0-28d} je 74,3 dňa*µg/ml (69,5 %) v ustálenom stave počas schémy dávkovania jedenkrát za štyri týždne. C_{trough} pre schému dávkovania jedenkrát za štyri týždne je 1,2 (130 %) µg/ml.

Parametre expozície epkoritamabom u pacientov s FL boli v súlade s parametrami expozície pozorovanými u pacientov s LBCL. Expozície epkoritamabom sú podobné medzi pacientmi s FL, ktorí boli liečení schémou 3-stupňového zvyšovania dávky a schémou 2-stupňového zvyšovania dávky, s výnimkou prechodne nižších minimálnych koncentrácií, ako sa očakávalo, v 1. cykle 15. deň po druhej strednej dávke (3 mg) pri schéme 3-stupňového zvyšovania dávky v porovnaní s prvou úplnou 48 mg dávkou pri schéme 2-stupňového zvyšovania dávky.

Absorpcia

U pacientov s LBCL, ktorí dostávali úplnú dávku 48 mg sa maximálne koncentrácie vyskytli približne po 3 – 4 dňoch (T_{max}).

Distribúcia

Geometrický priemer (% VK) centrálneho distribučného objemu je podľa modelovania populačnej farmakokinetiky 8,27 l (27,5 %) a zdanlivý distribučný objem v ustálenom stave je 25,6 l (81,8 %).

Biotransformácia

Metabolická dráha epkoritamabu nebola priamo skúmaná. Ako u ostatných proteínových liekov, očakáva sa, že epkoritamab bude degradovaný na malé peptidy a aminokyseliny prostredníctvom katabolických dráh.

Eliminácia

Očakáva sa, že epkoritamab podstupuje klírens sprostredkovaný saturovateľným cieľom. Geometrický priemer (% VK) klírensu (l/deň) je 0,441 (27,8 %). Polčas rozpadu epkoritamabu je závislý od koncentrácie. Geometrický priemer polčasu rozpadu úplnej dávky epkoritamabu (48 mg) odvodený od modelu populačnej farmakokinetiky bol v rozsahu od 22 do 25 dní v závislosti od frekvencie dávkovania.

Špecifické populácie

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku epkoritamabu (AUC cyklu 1 do približne 36 %) na základe veku (20 až 89 rokov), pohlavia alebo rasy/etnickej príslušnosti (belosi, aziati a iní), ľahkej alebo stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek s klírensom kreatinínu (CLcr ≥ 30 ml/min až CLcr < 90 ml/min) ani ľahkej poruchy funkcie pečene (celkový bilirubín ≤ ULN a AST > ULN alebo celkový bilirubín 1- až 1,5-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) po započítaní rozdielov súvisiacich s telesnou hmotnosťou. Neboli skúmaní žiadni pacienti so závažným ochorením obličiek alebo ochorením obličiek v konečnom štádiu (CLcr < 30 ml/min) ani so závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST).
U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1,5- až 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST, N = 1) sú veľmi obmedzené údaje. Preto je v týchto populáciách farmakokinetika epkoritamabu neznáma.

Ako u ostatných terapeutických proteínov, telesná hmotnosť (39 až 172 kg) má štatisticky významný účinok na farmakokinetiku epkoritamabu. Na základe analýzy odpovede na expozíciu a klinických údajov berúc do úvahy expozície u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou (t. j. 46 kg) alebo vysokou telesnou hmotnosťou (t. j. 105 kg) a naprieč všetkými kategóriami telesnej hmotnosti (< 65 kg, 65 – < 85, ≥ 85) nebol účinok na expozície klinicky významný.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika epkoritamabu u pediatrických pacientov nebola stanovená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Farmakológia a/alebo toxikológia u zvierat

S epkoritamabom sa u zvierat nevykonali žiadne štúdie reprodukčnej ani vývojovej toxicity. U makakov boli pozorované účinky vo všeobecnosti zhodné s farmakologickým mechanizmom účinku epkoritamabu. Tieto nálezy zahŕňali nežiaduce klinické prejavy súvisiace s dávkou (vrátane vracania, zníženej aktivity a mortality pri vysokých dávkach) a uvoľňovanie cytokínov, vratné hematologické zmeny, reverzibilná deplécia B-buniek v periférnej krvi a reverzibilnú zníženú lymfoidnú celularitu v sekundárnych lymfatických tkanivách.

Mutagenita

S epkoritamabom sa nevykonali žiadne štúdie mutagenity.

Karcinogenita

S epkoritamabom sa nevykonali žiadne štúdie karcinogenity.

Poškodenie fertility

S epkoritamabom sa u zvierat nevykonali žiadne štúdie fertility, ale epkoritamab nespôsobil žiadne toxikologické zmeny v reprodukčných orgánoch samcov ani samíc makakov v dávkach až do 1 mg/kg/týždeň v štúdii intravenóznej celkovej toxicity trvajúcej 5 týždňov. Expozície AUC (časovo spriemerované za 7 dní) pri vysokej dávke u makakov boli podobné tým u pacientov (AUC_{0-7d}) ktorí dostávali odporúčanú dávku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Trihydrát octanu sodného
Kyselina octová
Sorbitol (E420)
Polysorbát 80
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi a/alebo rozpúšťadlami okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

2 roky

Pripravený epkoritamab

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C vrátane až 12 hodín pri izbovej teplote (20 – 25 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa má produkt použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za dĺžku a podmienky uchovávania počas používania je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností

nemá byť doba uchovávania dlhšia ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

Minimalizujte expozíciu dennému svetlu. Pred podaním nechajte roztok epkoritamabu zahriať na izbovú teplotu. Nepoužitý roztok epkoritamabu po uplynutí povoleného času uchovávania zlikvidujte.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka typu I s brómbutylovou gumovou zátkou potiahnutou fluóropolymérom v kontaktnom mieste a hliníkovým tesnením s plastovým oranžovým odklápacím viečkom obsahujúca injekčný roztok 48 mg na 0,8 ml.

Každá škatuľa obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Epkoritamab musí pripraviť a podať zdravotnícky pracovník ako subkutánnu injekciu.
Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie.

Každá injekčná liekovka obsahuje nadbytočný objem , čo umožňuje natiahnuť predpísané množstvo.

Podávanie epkoritamabu prebieha počas 28-dňových cyklov podľa schémy dávkovania uvedenej v časti 4.2.

Epkoritamab sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby. Injekčný roztok má byť bezfarebný až slabo žltý. Roztok nepoužívajte, ak má zmenenú farbu alebo je zakalený alebo sú prítomné cudzie častice.
Epkoritamab sa musí pripravovať aseptickým spôsobom. Filtrácia roztoku sa nevyžaduje.

<u>Pokyny na prípravu 48 mg úplnej dávky - **riedenie nie je potrebné**</u>
Tepkinly 48 mg v injekčnej liekovke sa dodáva ako roztok pripravený na použitie, ktorý nie je potrebné pred podaním riediť.
Epkoritamab sa musí pripravovať aseptickým spôsobom. Filtrácia zriedeného roztoku sa nevyžaduje.

1)	Pripravte injekčnú liekovku s epkoritamabom a. Vyberte jednu 48 mg injekčnú liekovku s epkoritamabom s **oranžovým** viečkom z chladničky. b. Injekčnú liekovku nechajte zohriať na izbovú teplotu najviac 1 hodinu. c. Injekčnú liekovku s epkoritamabom jemne premiešajte. Injekčnou liekovkou **NEKRÚŽTE** ani ňou **SILNO NETRASTE**.
2)	Odoberte dávku Odoberte **0,8 ml epkoritamabu** do injekčnej striekačky.
3)	Označte injekčnú striekačku Injekčnú striekačku označte názvom lieku, silou dávky (48 mg), dátumom a časom prípravy. Uchovávanie pripraveného epkoritamabu, pozri časť 6.3.

4)	Injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť epkoritamabu zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1759/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. september 2023
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. júl 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu/en.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika s cieľom minimalizovať dôležité identifikované riziká CRS a ICANS pozostávajú z karty pacienta určenej pre pacientov liečených epkoritamabom.

Pred uvedením epkoritamabu na trh v každom členskom štáte musí mať držiteľ rozhodnutia o registrácii schválený kompetentnou národnou autoritou obsah a formu karty pacienta vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zaistiť, aby v každom členskom štáte, kde je epkoritamab uvedený na trh, mali všetci zdravotnícki pracovníci, u ktorých sa očakáva, že budú predpisovať epkoritamab, a pacienti liečení epkoritamabom prístup ku karte pacienta, ktorá bude informovať a vysvetľovať pacientom riziká CRS a ICANS, alebo im má byť poskytnutá.

Karta pacienta bude obsahovať nasledovné kľúčové informácie:

- poskytovať informácie o prejavoch/príznakoch CRS a ICANS,
- upozorňovať pacientov, aby ihneď kontaktovali zdravotníckych pracovníkov/pohotovosť, ak budú pozorovať akékoľvek prejavy alebo príznaky CRS a ICANS,
- upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí ošetrujú pacienta vrátane naliehavých stavov na pohotovosti, že pacient používa epkoritamab,
- kontaktné údaje lekára predpisujúceho epkoritamab.

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledovné opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom potvrdiť bezpečnosť a účinnosť epkoritamabu na liečbu R/R DLBCL po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby sa má predložiť primárna (vrátane analýzy OS) a finálna CSR pre štúdiu GCT3013-05. - Primárna analýza CSR (vrátane finálnej analýzy OS) – do dátumu: Q2/2026 - Finálna CSR – do dátumu: Q1/2029.	 Q2/2026 Q1/2029
S cieľom potvrdiť bezpečnosť a účinnosť epkoritamabu na liečbu relapsujúceho alebo refraktérneho DLBCL po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť finálnu CSR z pilotnej kohorty aNHL štúdie GCT3013-01.	Q3/2027
S cieľom potvrdiť bezpečnosť a účinnosť epkoritamabu na liečbu R/R FL po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby sa má predložiť pilotná rozšírená kohorta iNHL štúdie GCT3013-01 a optimalizačná kohorta FL štúdie GCT3013-01. - Finálna CSR z pilotnej rozširujúcej kohorty iNHL -do dátumu: Q2/2028 - Finálna CSR z optimalizačnej kohorty FL – do dátumu: Q3/2029.	Q2/2028 Q3/2029
S cieľom potvrdiť prínos epkoritamabu pri R/R FL držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonáva štúdiu fázy 3 (štúdia M20-638), ktorá hodnotí bezpečnosť a účinnosť epkoritamabu v kombinácii s R2 v porovnaní so samotným režimom R2 u jedincov s R/R FL po najmenej jednom	Q4/2030

Popis	Termín vykonania
predchádzajúcom chemoterapeutickom režime obsahujúcom anti-CD20. Predloží sa finálna CSR. Finálna CSR - do dátumu: Q4/2030.	

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injekčný roztok
epkoritamab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg epkoritamabu v 0,8 ml v koncentrácii 5 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: trihydrát octanu sodného, kyselina octová, sorbitol (E420), polysorbát 80, voda na injekcie.
Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
4 mg/0,8 ml
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie

Len na jednorazové použitie.
Pred subkutánnym použitím zrieďte pre dávky 0,16 mg a 0,8 mg. Pre 3 mg dávku nie je potrebné riedenie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Tu otvorte

Viac informácií o Tepkinly nájdete na adrese www.tepkinly.eu alebo zosnímajte tento kód.
QR kód

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v chlade.
Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1759/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,8 ml

6. INÉ

AbbVie (ako logo)

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Tepkinly 48 mg injekčný roztok
epkoritamab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 48 mg epkoritamabu v 0,8 ml v koncentrácii 60 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: trihydrát octanu sodného, kyselina octová, sorbitol (E420), polysorbát 80, voda na injekcie.
Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Tu otvorte

Viac informácií o Tepkinly nájdete na adrese www.tepkinly.eu alebo zosnímajte tento kód.
QR kód

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v chlade.
Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1759/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tepkinly 48 mg injekcia
epkoritamab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,8 ml

6. INÉ

AbbVie (ako logo)

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injekčný roztok
epkoritamab

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
  - Lekár vám dá Kartu pacienta. Pozorne si ju prečítajte a postupujte podľa pokynov, ktoré sú v nej uvedené. Kartu pacienta majte vždy pri sebe.
  - Kartu pacienta vždy ukážte lekárovi alebo zdravotnej sestre, keď ich navštívite alebo ak pôjdete do nemocnice.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tepkinly a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tepkinly
3. Ako sa Tepkinly podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tepkinly
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tepkinly a na čo sa používa

Čo je Tepkinly

Tepkinly je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo epkoritamab. Tepkinly sa používa samostatne (monoterapia) na liečbu dospelých pacientov, ktorí majú rakovinu krvi nazývanú difúzny veľkobunkový B-lymfóm (DLBCL) alebo folikulový lymfóm (FL), ak sa ich ochorenie vrátilo alebo neodpovedalo na predchádzajúcu liečbu po aspoň dvoch predchádzajúcich liečbach.

Ako Tepkinly účinkuje

Epkoritamab je špeciálne navrhnutý tak, aby pomohol vášmu vlastnému imunitnému systému napadnúť nádorové (lymfómové) bunky. Epkoritamab pôsobí tak, že sa naviaže na imunitné bunky vášho tela a na rakovinové bunky a spojí ich, aby váš imunitný systém mohol zničiť rakovinové bunky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tepkinly

Nepoužívajte Tepkinly

Ak ste alergický na epkoritamab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám bude podaný Tepkinly.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Tepkinly, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte alebo ste v minulosti mali problémy s nervovým systémom – ako sú záchvaty;
- máte infekciu;
- máte dostať vakcínu alebo viete, že by ste v blízkej budúcnosti mohli nejakú dostať.

Ak sa niečo z vyššie uvedeného na vás vzťahuje (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám bude podaný Tepkinly.

Ak sa u vás počas liečby Tepkinly alebo po nej objavia príznaky niektorého z nižšie uvedených vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Možno budete potrebovať ďalšie lekárske ošetrenie.

- **Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS) –** život ohrozujúci stav spôsobujúci horúčku, vracanie, sťažené dýchanie/dýchavičnosť, zimnicu, rýchly tep, bolesť hlavy a závraty alebo malátnosť, ktorý súvisí s liekmi stimulujúcimi T-bunky.
    - Pred každou injekciou pod kožu vám môžu byť podané lieky, ktoré pomáhajú zmierniť možné účinky súvisiace so syndrómom uvoľňovania cytokínov.
- **Hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH)** - zriedkavý stav, pri ktorom imunitný systém vytvára príliš veľa inak normálnych buniek bojujúcich proti infekciám nazývaných histiocyty a lymfocyty. Môže viesť k zväčšeniu pečene a/alebo sleziny, poruchám srdca a obličkovým zmenám. Príznaky môžu zahŕňať horúčku, kožnú vyrážku, opuchnuté lymfatické uzliny, problémy s dýchaním a ľahkú tvorbu modrín. Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky v rovnakom čase.
- **ICANS (syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami)**
    - Príznaky môžu zahŕňať ťažkosti s používaním jazyka (vrátane reči, porozumenia, písania a čítania), ospalosť, zmätenosť/dezorientáciu, svalovú slabosť, záchvaty, opuch časti mozgu a stratu pamäti.
- **Infekcie** – môžete mať prejavy infekcie ako je horúčka 38 °C alebo vyššia, zimnica, kašeľ alebo bolesť pri močení, ktoré sa môžu líšiť v závislosti od miesta infekcie v tele.
- **Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)** - Príznaky tohto závažného a potenciálne smrteľného ochorenia mozgu môžu zahŕňať rozmazané videnie, stratu zraku alebo dvojité videnie, ťažkosti s rečou, slabosť alebo neobratnosť ruky alebo nohy, zmenu spôsobu chôdze alebo problémy s vašou rovnováhou, zmeny osobnosti, zmeny myslenia, pamäti a orientácie vedúce k zmätenosti. Tieto príznaky môžu začať niekoľko mesiacov po ukončení liečby a zvyčajne sa vyvíjajú pomaly a postupne v priebehu týždňov alebo mesiacov. Je dôležité, aby o týchto príznakoch vedeli aj vaši príbuzní alebo ošetrovatelia, pretože si môžu všimnúť príznaky, ktoré si vy neuvedomujete.
- **Syndróm z rozpadu nádoru** – niektorí ľudia môžu mať neobvyklé hladiny niektorých solí v krvi, čo je spôsobené rýchlym rozpadom nádorových buniek počas liečby. To sa nazýva syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS).
    - Lekár alebo sestra vám budú robiť krvné testy, aby zhodnotili tento stav. Pred každou injekciou pod kožu by ste mali byť dostatočne hydratovaní a mali by ste dostať ďalšie lieky, ktoré pomáhajú znížiť vysoké hladiny kyseliny močovej a účinky syndrómu z rozpadu nádoru.
- **Vzplanutie nádoru –** keď sa rakovina ničí, môže reagovať a môže sa zdať, že sa zhoršuje – to sa volá „reakcia vzplanutia nádoru“.

Deti a dospievajúci

Neodporúča sa používať Tepkinly u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Tepkinly

Ak teraz užívate alebo používate alebo ste v poslednom čase užívali alebo používali, či práve budete užívať alebo používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Zahŕňa to aj lieky získané bez lekárskeho predpisu a rastlinné lieky.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. Nepoužívajte Tepkinly v tehotenstve, pretože to môže ovplyvniť vaše ešte nenarodené dieťa. Lekár vás môže pred začatím liečby požiadať o vykonanie tehotenského testu.

Antikoncepcia

Ak ste žena schopná počať dieťa, musíte počas používania Tepkinly a počas najmenej 4 mesiacov po poslednej dávke Tepkinly používať účinnú antikoncepciu, aby ste predišli otehotneniu. Ak v tomto období otehotniete, ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Ak potrebujete informácie o vhodných metódach antikoncepcie, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Dojčenie

Počas liečby Tepkinly a počas najmenej 4 mesiacov po poslednej dávke nesmiete dojčiť. Nie je známe, či Tepkinly prechádza do materského mlieka a či môže ovplyvniť vaše dieťa.

Plodnosť

Účinok Tepkinly na plodnosť mužov a žien nie je známy.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Kvôli možným príznakom ICANS musíte byť pri vedení vozidiel, bicyklovaní alebo používaní ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov opatrní. Ak máte v súčasnosti tieto príznaky, vyhnite sa takýmto činnostiam a obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika. Viac informácií o vedľajších účinkoch, pozri časť 4.

Tepkinly obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tepkinly obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 21,9 mg sorbitolu v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 27,33 mg/ml.

Tepkinly obsahuje polysorbát

Tento liek obsahuje 0,42 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,4 mg/ml. Polysorbát 80 môže spôsobiť alergické reakcie. Informujte svojho lekára, ak ste si vedomí akýchkoľvek alergií.

3. Ako sa Tepkinly podáva

O vašu liečbu sa bude starať lekár so skúsenosťami s liečbou rakoviny. Dodržiavajte schému liečby, ktorú vám vysvetlí váš lekár.

Tepkinly vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra ako injekciu pod kožu.
Tepkinly vám budú podávať v cykloch po 28 dní na základe schémy dávkovania, ktorú vám poskytne váš lekár.

Tepkinly budete dostávať podľa nasledovnej schémy

Cyklus	**Schéma dávkovania**
Cykly 1 až 3	Týždenne
Cykly 4 až 9	Každé dva týždne
Cyklus 10 a ďalej	Každé štyri týždne

Pred podaním Tepkinly môžete dostať ďalšie lieky. Je to preto, aby sa predišlo reakciám ako je syndróm uvoľnenia cytokínov a horúčka v cykle 1 (a potenciálne v ďalších cykloch).
Tieto lieky môžu zahŕňať:

- kortikosteroidy – ako je dexametazón, prednizolón alebo ekvivalent;
- antihistaminikum – ako je difenhydramín;
- paracetamol.

Počas prvého mesiaca (cyklus 1), keď vám budú podávať Tepkinly:

- Je dôležité, aby ste boli dobre hydratovaní. Z tohto dôvodu vám lekár môže povedať, aby ste deň pred podaním Tepkinly a deň po ňom pili veľa vody. V deň, keď vám podajú Tepkinly, vám lekár môže podať tekutiny cez ihlu zavedenú do žily (intravenózne).
- Ak užívate lieky na liečbu vysokého krvného tlaku, lekár vás môže požiadať, aby ste ich počas liečby liekom Tepkinly na krátky čas prestali užívať.

Ak máte difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek (DLBCL)
Prvú úplnú dávku (48 mg) Tepkinly dostanete v 15. deň cyklu 1. Lekár bude sledovať, ako liečba účinkuje a požiada vás, aby ste zostali v nemocnici 24 hodín po podaní prvej úplnej dávky (48 mg), pretože vtedy je najpravdepodobnejší výskyt reakcií ako je CRS, ICANS a horúčka.

Ak máte folikulový lymfóm (FL)
Prvú úplnú dávku (48 mg) Tepkinly dostanete v 22. deň cyklu 1.

Tepkinly vám bude podávaný tak dlho, ako si váš lekár bude myslieť, že máte z liečby prínos.

Ak budete mať určité vedľajšie účinky, váš lekár môže oneskoriť alebo úplne zastaviť vašu liečbu Tepkinly.

Ak zabudnete použiť Tepkinly
Ak zabudnete na návštevu u lekára alebo ju vynecháte, ihneď si dohodnite novú. Aby bola liečba úplne účinná, je veľmi dôležité nevynechať žiadnu dávku.

Ak prestanete používať Tepkinly
Nezastavujte liečbu Tepkinly, pokiaľ sa o tom neporadíte so svojím lekárom. Je to preto, že prerušenie liečby môže zhoršiť váš stav.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak si všimnete akékoľvek príznaky nasledovných vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Môže sa u vás vyskytnúť iba jeden alebo viac týchto príznakov.

Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS) (Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)
Príznaky môžu zahŕňať:

- horúčku
- vracanie
- závrat alebo malátnosť
- zimnicu
- rýchly srdcový tep
- sťažené dýchanie/dýchavičnosť
- bolesť hlavy

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS) (Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- účinky na nervový systém, ktorých príznaky sa môžu vyskytnúť dni alebo týždne po injekcii a môžu byť spočiatku nenápadné. Niektoré z týchto príznakov môžu byť prejavmi závažnej imunitnej reakcie nazývanej „syndróm neurotoxicy súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami" (ICANS). Príznaky môžu zahŕňať
  - ťažkosti s rečou alebo písaním
  - ospalosť
  - zmätenosť/dezorientáciu
  - svalovú slabosť
  - záchvaty
  - stratu pamäti

Syndróm z rozpadu nádoru (TLS) (**Časté:** môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)
Príznaky môžu zahŕňať:

- horúčku
- zimnicu
- vracanie
- zmätenosť
- dýchavičnosť
- kŕče
- nepravidelný tep
- tmavý alebo zakalený moč
- nezvyčajnú únavu
- bolesť svalov alebo kĺbov

Ďalšie vedľajšie účinky

Okamžite povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak spozorujete niektorý z nasledovných vedľajších účinkov alebo ak sa zhoršia:
Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí

- vírusová infekcia
- zápal pľúc (infekcia pľúc)
- infekcie horných dýchacích ciest (infekcia dýchacích ciest)
- znížený hlad
- bolesť kostí, kĺbov, väzov a svalov
- bolesť v oblasti brucha
- bolesť hlavy
- nevoľnosť
- hnačka
- vyrážka

- únava
- reakcie v mieste podania injekcie
- horúčka
- opuch

Prejavujúce sa v krvných testoch
- nízke hladiny určitého typu bielych krviniek, ktoré bojujú s infekciou (neutropénia)
- nízke hodnoty červených krviniek, čo môže spôsobiť únavu, bledú kožu a dýchavičnosť (anémia)
- nízke hodnoty krvných doštičiek, čo môže viesť ku krvácaniu a tvorbe modrín (trombocytopénia)
- zníženie počtu určitého typu bielych krviniek, nazývaných lymfocyty, ktoré môže ovplyvniť schopnosť organizmu bojovať s infekciou (lymfopénia)

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí
- horúčka kvôli infekcii pri nízkych hodnotách bielych krviniek (febrilná neutropénia)
- citlivé, opuchnuté lymfatické uzliny, bolesť na hrudníku, kašeľ alebo sťažené dýchanie, bolesť v mieste nádoru (vzplanutie nádoru)
- hubové infekcie (spôsobené určitým typom zárodkov nazývaných huby)
- infekcie kože
- život ohrozujúca reakcia organizmu na infekciu (sepsa)
- rýchly rozpad nádorových buniek, ktorý vedie k chemickým zmenám v krvi a poškodeniu orgánov vrátane obličiek, srdca a pečene (syndróm z rozpadu nádoru)
- nepravidelný tlkot srdca
- nadbytočná tekutina okolo pľúc, ktorá môže sťažovať dýchanie (pleurálny výpotok)
- vracanie
- svrbenie (pruritus)

Prejavujúce sa v krvných testoch
- nízka hladina fosfátov, draslíka alebo horčíka v krvi
- zvýšená hladina kreatinínu (rozkladného produktu zo svalového tkaniva) v krvi
- zvýšená hladina pečeňových proteínov v krvi, ktorá môže poukazovať na problémy s pečeňou

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tepkinly

Tepkinly bude uchovávať lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik v nemocnici alebo na klinike.
Ako správne uchovávať Tepkinly
- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a na škatuli po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C – 8 °C).
- Neuchovávajte v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
- Tepkinly 4 mg/0,8 ml je roztok, ktorý sa môže pred použitím zriediť.
    - **Pred subkutánnym použitím zrieďte pre dávky 0,16 mg a 0,8 mg.**

- **Pre 3 mg dávku nie je potrebné riedenie.**
- Ak sa nepoužije ihneď, pripravený roztok sa môže uchovávať až 24 hodín od času prípravy pri teplote 2 °C až 8 °C.
- V rámci týchto 24 hodín možno pripravený roztok uchovávať pri izbovej teplote (20 °C - 25 °C) až 12 hodín od začiatku prípravy dávky do podania.
- Pred použitím nechajte roztok zahriať na izbovú teplotu

Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik zlikviduje akýkoľvek nepoužitý liek podľa národných požiadaviek. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tepkinly obsahuje

- Liečivo je epkoritamab. Každá 0,8 ml injekčná liekovka obsahuje 4 mg epkoritamabu s koncentráciou 5 mg/ml.
- Ďalšie pomocné látky sú trihydrát octanu sodného, kyselina octová, sorbitol (E420), polysorbát 80, voda na injekcie (pozri časť 2 „Tepkinly obsahuje sodík", „Tepkinly obsahuje sorbitol" a „Tepkinly obsahuje polysorbát 80").

Ako vyzerá Tepkinly a obsah balenia

Tepkinly je injekčný roztok. Je to bezfarebný až svetložltý roztok dodávaný v sklenenej injekčnej liekovke.

Každá škatuľa obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor
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

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

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.
Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Najnovšia schválená písomná informácia a karta pre pacienta k tomuto lieku sú k dispozícii po zosnímaní QR kódu, ktorý je súčasťou tejto písomnej informácie alebo vonkajšieho obalu pomocou smartfónu/zariadenia. Tie isté informácie sú k dispozícii aj na nasledujúcej webovej adrese: www.tepkinly.eu

QR kód

Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočuť alebo ak chcete požiadať o jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačenú veľkým písmom> alebo <v audio formáte>, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledovné informácie sú určené len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pred prípravou epkoritamabu si pozorne prečítajte celú túto časť. **Niektoré dávky** (úvodná dávka (0,16 mg) a stredná dávka (0,8 mg)) epkoritamabu sa musia pred podaním **zriediť**. Dodržujte všetky pokyny na prípravu uvedené nižšie, pretože nesprávna príprava môže viesť k nesprávnej dávke. Epkoritamab sa môže riediť dvoma rôznymi spôsobmi, a to buď pomocou injekčnej liekovky alebo pomocou injekčnej striekačky.

Epkoritamab sa pripravuje a podáva ako subkutánna injekcia.
Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie.

Každá injekčná liekovka obsahuje nadbytočný objem, čo umožňuje odobrať predpísané množstvo.

Epkoritamab musí riediť a podávať zdravotnícky pracovník aseptickým postupom. Filtrácia zriedeného roztoku sa nevyžaduje.

Epkoritamab sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby. Injekčný roztok má byť bezfarebný až slabo žltý. Roztok nepoužívajte, ak má zmenenú farbu alebo je zakalený alebo sú prítomné cudzie častice.

Príprava zriedeného epkoritamabu pomocou prázdnej sterilnej injekčnej liekovky

Pokyny na prípravu 0,16 mg úvodnej dávky - **sú potrebné 2 riedenia – pomocou prázdnej sterilnej injekčnej liekovky**
Na každý krok prenosu použite injekčnú striekačku, injekčnú liekovku a ihlu vhodnej veľkosti.

1) Pripravte injekčnú liekovku s Tepkinly
   a) Vyberte jednu 4 mg/0,8 ml injekčnú liekovku s Tepkinly so **svetlomodrým** viečkom z chladničky.
   b) Injekčnú liekovku nechajte zohriať na izbovú teplotu najviac 1 hodinu.
   c) Injekčnú liekovku s Tepkinly jemne premiešajte.

Injekčnou liekovkou **NEKRÚŽTE** ani ňou **SILNO NETRASTE.**

2) Vykonajte prvé riedenie
   a) Označte injekčnú liekovku vhodnej veľkosti ako „**riedenie A**".
   b) Preneste **0,8 ml Tepkinly** do injekčnej liekovky označenej **riedenie A**.
   c) Preneste **4,2 ml 0,9 % (9 mg/ml) sterilného roztoku chloridu sodného** do injekčnej liekovky **riedenie A**. Prvýkrát riedený roztok má koncentráciu epkoritamabu 0,8 mg/ml.

d) Injekčnú liekovku označenú **riedenie A** jemne miešajte počas 30 – 45 sekúnd.

3) Vykonajte druhé riedenie
   a) Označte prázdnu injekčnú liekovku vhodnej veľkosti ako **„riedenie B"**.
   b) Preneste **2 ml roztoku** z injekčnej liekovky **riedenie A** do injekčnej liekovky **riedenie B**. Injekčná liekovka **riedenie A** už viac nebude potrebná a má sa zlikvidovať.
   c) Preneste **8 ml 0,9 % (9 mg/ml) sterilného roztoku chloridu sodného** do injekčnej liekovky **riedenie B** na prípravu konečnej koncentrácie 0,16 mg/ml.
   d) Injekčnú liekovku označenú **riedenie B** jemne miešajte počas 30 – 45 sekúnd.

4) Odoberte dávku
   Odoberte **1 ml zriedeného epkoritamabu** z injekčnej liekovky **riedenie B** do injekčnej striekačky. Injekčná liekovka **riedenie B** už viac nebude potrebná a má sa zlikvidovať.

5) Označte injekčnú striekačku
   Injekčnú striekačku označte názvom lieku, silou dávky (0,16 mg), dátumom a časom prípravy.

6) Injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť Tepkinly zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

Pokyny na prípravu 0,8 mg strednej dávky - **je potrebné 1 riedenie - pomocou prázdnej sterilnej injekčnej liekovky**

Na každý krok prenosu použite injekčnú striekačku, injekčnú liekovku a ihlu vhodnej veľkosti.

1) Pripravte injekčnú liekovku s Tepkinly
   a) Vyberte jednu 4 mg/0,8 ml injekčnú liekovku s Tepkinly so **svetlomodrým** viečkom z chladničky.
   b) Injekčnú liekovku nechajte zohriať na izbovú teplotu najviac 1 hodinu.
   c) Injekčnú liekovku s Tepkinly jemne premiešajte.

Injekčnou liekovkou **NEKRÚŽTE** ani ňou **SILNO NETRASTE.**

2) Vykonajte riedenie
   a) Označte injekčnú liekovku vhodnej veľkosti ako **„riedenie A"**.
   b) Preneste **0,8 ml Tepkinly** do injekčnej liekovky **riedenie A**.
   c) Preneste **4,2 ml 0,9 % (9 mg/ml) sterilného roztoku chloridu sodného** do injekčnej liekovky **riedenie A** na prípravu konečnej koncentrácie 0,8 mg/ml.
   d) Injekčnú liekovku **riedenie A** jemne miešajte počas 30 – 45 sekúnd.

3) Odoberte dávku
   Odoberte **1 ml zriedeného epkoritamabu** z injekčnej liekovky **riedenie A** do injekčnej striekačky. Injekčná liekovka **riedenie A** už viac nebude potrebná a má sa zlikvidovať.

4) Označte injekčnú striekačku
   Injekčnú striekačku označte názvom lieku, silou dávky (0,8 mg), dátumom a časom prípravy.

5) Injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť Tepkinly zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

Príprava zriedeného epkoritamabu pomocou sterilnej injekčnej striekačky

Pokyny na prípravu 0,16 mg úvodnej dávky - **sú potrebné 2 riedenia - pomocou sterilnej injekčnej striekačky**

Na každý krok prenosu použite injekčnú striekačku a ihlu vhodnej veľkosti.

1) Pripravte injekčnú liekovku s Tepkinly
   a) Vyberte jednu 4 mg/0,8 ml injekčnú liekovku s Tepkinly so **svetlomodrým** viečkom z chladničky.
   b) Injekčnú liekovku nechajte zohriať na izbovú teplotu najviac 1 hodinu.
   c) Injekčnú liekovku s Tepkinly jemne premiešajte.

Injekčnou liekovkou **NEKRÚŽTE** ani ňou **SILNO NETRASTE**.

2) Vykonajte prvé riedenie.
   a) Označte injekčnú striekačku vhodnej veľkosti ako „**riedenie A**".
   b) Natiahnite **4,2 ml 0,9 % (9 mg/ml) sterilného roztoku chloridu sodného** do injekčnej striekačky **riedenie A**. Do injekčnej striekačky natiahnite približne 0,2 ml vzduchu.
   c) Do novej injekčnej striekačky označenej ako „**striekačka 1**" natiahnite **0,8 ml epkoritamabu**.
   d) Spojte tieto dve injekčné striekačky a vstreknite **0,8 ml epkoritamabu** do injekčnej striekačky **riedenie A**. Počiatočne zriedený roztok obsahuje 0,8 mg/ml epkoritamabu
   e) Jemne premiešajte prevrátením spojených injekčných striekačiek o 180 stupňov 5-krát.
   f) Odpojte injekčné striekačky a zlikvidujte **striekačku 1**.

3) Vykonajte druhé riedenie
   a) Označte injekčnú striekačku vhodnej veľkosti ako „**riedenie B**".
   b) Natiahnite **8 ml 0,9 % (9 mg/ml) sterilného roztoku chloridu sodného** do injekčnej striekačky **riedenie B**. Do injekčnej striekačky natiahnite približne 0,2 ml vzduchu.
   c) Označte ďalšiu injekčnú striekačku vhodnej veľkosti ako „**striekačka 2**".
   d) Pripojte **striekačku 2** k injekčnej striekačke **riedenie A** a preneste **2 ml roztoku** do **striekačky 2**. Injekčná striekačka **riedenie A** už viac nebude potrebná a má sa zlikvidovať.
   e) Pripojte **striekačku 2** k injekčnej striekačke **riedenie B** a vstreknite **2 ml roztoku** do injekčnej striekačky **riedenie B**, aby bola konečná koncentrácia 0,16 mg/ml.
   f) Jemne premiešajte prevrátením spojených injekčných striekačiek o 180 stupňov 5-krát.
   g) Odpojte injekčné striekačky a zlikvidujte **striekačku 2**.

4) Odoberte dávku
   Pripojte novú injekčnú striekačku k injekčnej striekačke **riedenie B** a preneste do novej striekačky **1 ml zriedeného epkoritamabu**. Injekčná striekačka **riedenie B** už viac nebude potrebná a má sa zlikvidovať.

5) Označte injekčnú striekačku
   Injekčnú striekačku označte názvom lieku, silou dávky (0,16 mg), dátumom a časom prípravy.

6) Injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť Tepkinly zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

Pokyny na prípravu 0,8 mg strednej dávky - **je potrebné 1 riedenie - pomocou sterilnej injekčnej striekačky**
Na každý krok prenosu použite injekčnú striekačku a ihlu vhodnej veľkosti.

1) Pripravte injekčnú liekovku s Tepkinly
   a) Vyberte jednu 4 mg/0,8 ml injekčnú liekovku s Tepkinly so **svetlomodrým** viečkom z chladničky.
   b) Injekčnú liekovku nechajte zohriať na izbovú teplotu najviac 1 hodinu.
   c) Injekčnú liekovku s Tepkinly jemne premiešajte.

Injekčnou liekovkou **NEKRÚŽTE** ani ňou **SILNO NETRASTE**.

2) Vykonajte riedenie
   a) Označte injekčnú striekačku vhodnej veľkosti ako **„riedenie A"**.
   b) Natiahnite **4,2 ml 0,9 % (9 mg/ml) sterilného roztoku chloridu sodného** do injekčnej striekačky **riedenie A**. Do injekčnej striekačky natiahnite približne 0,2 ml vzduchu.
   c) Do novej injekčnej striekačky označenej ako **„striekačka 1"** natiahnite **0,8 ml epkoritamabu**.
   d) Spojte tieto dve injekčné striekačky a vstreknite **0,8 ml epkoritamabu** do injekčnej striekačky **riedenie A**, aby bola konečná koncentrácia 0,8 mg/ml.
   e) Jemne premiešajte prevrátením spojených injekčných striekačiek o 180 stupňov 5-krát.
   f) Odpojte injekčné striekačky a zlikvidujte **striekačku 1.**

3) Odoberte dávku
   Pripojte novú injekčnú striekačku k injekčnej striekačke **riedenie A** a preneste do novej striekačky **1 ml zriedeného epkoritamabu**. Injekčná striekačka **riedenie A** už viac nebude potrebná a má sa zlikvidovať.

4) Označte injekčnú striekačku
   Injekčnú striekačku označte názvom lieku, silou dávky (0,8 mg), dátumom a časom prípravy.

5) Injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť Tepkinly zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

Príprava 3 mg dávky epkoritamabu

<u>Pokyny na prípravu 3 mg druhej strednej dávky (**nie je potrebné žiadne riedenie**)</u>

Dávka epkoritamabu 3 mg sa vyžaduje len u pacientov s FL (pozri časť 4.2).

1) Pripravte injekčnú liekovku s Tepkinly
   a) Vyberte jednu 4 mg/0,8 ml injekčnú liekovku s Tepkinly so **svetlomodrým** viečkom z chladničky.
   b) Injekčnú liekovku nechajte zohriať na izbovú teplotu najviac 1 hodinu.
   c) Injekčnú liekovku s Tepkinly jemne premiešajte.

Injekčnou liekovkou **NEKRÚŽTE** ani ňou **SILNO NETRASTE.**

2) Odoberte dávku
   Odoberte **0,6 ml** epkoritamabu do injekčnej striekačky.

3) Označte injekčnú striekačku
   Injekčnú striekačku označte silou dávky (3 mg), dátumom a časom prípravy.

4) Injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť Tepkinly zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

<u>Sledovateľnosť</u>

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Písomná informácia pre používateľa

Tepkinly 48 mg injekčný roztok
epkoritamab

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
  - Lekár vám dá Kartu pacienta. Pozorne si ju prečítajte a postupujte podľa pokynov, ktoré sú v nej uvedené. Kartu pacienta majte vždy pri sebe.
  - Kartu pacienta vždy ukážte lekárovi alebo zdravotnej sestre, keď ich navštívite alebo ak pôjdete do nemocnice.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tepkinly a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tepkinly
3. Ako sa Tepkinly podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tepkinly
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tepkinly a na čo sa používa

Čo je Tepkinly

Tepkinly je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo epkoritamab. Tepkinly sa používa samostatne (monoterapia) na liečbu dospelých pacientov, ktorí majú rakovinu krvi nazývanú difúzny veľkobunkový B-lymfóm (DLBCL) alebo folikulový lymfóm (FL), ak sa ich ochorenie vrátilo alebo neodpovedalo na predchádzajúcu liečbu po aspoň dvoch predchádzajúcich liečbach.

Ako Tepkinly účinkuje

Epkoritamab je špeciálne navrhnutý tak, aby pomohol vášmu vlastnému imunitnému systému napadnúť nádorové (lymfómové) bunky. Epkoritamab pôsobí tak, že sa naviaže na imunitné bunky vášho tela a na rakovinové bunky a spojí ich, aby váš imunitný systém mohol zničiť rakovinové bunky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tepkinly

Nepoužívajte Tepkinly

Ak ste alergický na epkoritamab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám bude podaný Tepkinly.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Tepkinly, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak

- máte alebo ste v minulosti mali problémy s nervovým systémom – ako sú záchvaty,
- máte infekciu,
- máte dostať vakcínu alebo viete, že by ste v blízkej budúcnosti mohli nejakú dostať.

Ak sa niečo z vyššie uvedeného na vás vzťahuje (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám bude podaný Tepkinly.

Ak sa u vás počas liečby Tepkinly alebo po nej objavia príznaky niektorého z nižšie uvedených vedľajších účinkov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Možno budete potrebovať ďalšie lekárske ošetrenie.

- **Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS) –** život ohrozujúci stav spôsobujúci horúčku, vracanie, sťažené dýchanie/dýchavičnosť, zimnicu, rýchly tep, bolesť hlavy a závraty alebo malátnosť, ktorý súvisí s liekmi stimulujúcimi T-bunky.
    - Pred každou injekciou pod kožu vám môžu byť podané lieky, ktoré pomáhajú zmierniť možné účinky súvisiace so syndrómom uvoľňovania cytokínov.
- **Hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH)** - zriedkavý stav, pri ktorom imunitný systém vytvára príliš veľa, inak normálnych buniek bojujúcich proti infekciám nazývaných histiocyty a lymfocyty. Môže viesť k zväčšeniu pečene a/alebo sleziny, poruchám srdca a obličkovým zmenám. Príznaky môžu zahŕňať horúčku, kožnú vyrážku, opuchnuté lymfatické uzliny, problémy s dýchaním a ľahkú tvorbu modrín. Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky v rovnakom čase.
- **ICANS (syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami)**
    - Príznaky môžu zahŕňať ťažkosti s používaním jazyka (vrátane reči, porozumenia písania a čítania), ospalosť, zmätenosť/dezorientáciu, svalovú slabosť, záchvaty, opuch časti mozgu a stratu pamäti.
- **Infekcie** – môžete mať prejavy infekcie ako je horúčka 38 °C alebo vyššia, zimnica, kašeľ alebo bolesť pri močení, ktoré sa môžu líšiť v závislosti od miesta infekcie v tele.
- **Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)** - Príznaky tohto závažného a potenciálne smrteľného ochorenia mozgu môžu zahŕňať rozmazané videnie, stratu zraku alebo dvojité videnie, ťažkosti s rečou, slabosť alebo neobratnosť ruky alebo nohy, zmenu spôsobu chôdze alebo problémy s vašou rovnováhou, zmeny osobnosti, zmeny myslenia, pamäti a orientácie vedúce k zmätenosti. Tieto príznaky môžu začať niekoľko mesiacov po ukončení liečby a zvyčajne sa vyvíjajú pomaly a postupne v priebehu týždňov alebo mesiacov. Je dôležité, aby o týchto príznakoch vedeli aj vaši príbuzní alebo ošetrovatelia, pretože si môžu všimnúť príznaky, ktoré si vy neuvedomujete.
- **Syndróm z rozpadu nádoru** – niektorí ľudia môžu mať neobvyklé hladiny niektorých solí v krvi, čo je spôsobené rýchlym rozpadom nádorových buniek počas liečby. To sa nazýva syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS).
    - Lekár alebo sestra vám budú robiť krvné testy, aby zhodnotili tento stav. Pred každou injekciou pod kožu by ste mali byť dostatočne hydratovaní a mali by ste dostať ďalšie lieky, ktoré pomáhajú znížiť vysoké hladiny kyseliny močovej a účinky syndrómu z rozpadu nádoru.
- **Vzplanutie nádoru –** keď sa rakovina ničí, môže reagovať a môže sa zdať, že sa zhoršuje – to sa volá „reakcia vzplanutia nádoru“.

Deti a dospievajúci

Neodporúča sa používať Tepkinly u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Tepkinly

Ak teraz užívate alebo používate alebo ste v poslednom čase užívali alebo používali, či práve budete užívať alebo používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Zahŕňa to aj lieky získané bez lekárskeho predpisu a rastlinné lieky.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. Nepoužívajte Tepkinly v tehotenstve, pretože to môže ovplyvniť vaše ešte nenarodené dieťa. Lekár vás môže pred začatím liečby požiadať o vykonanie tehotenského testu.

Antikoncepcia

Ak ste žena schopná počať dieťa, musíte počas používania Tepkinly a počas najmenej 4 mesiacov po poslednej dávke Tepkinly používať účinnú antikoncepciu, aby ste predišli otehotneniu. Ak v tomto období otehotniete, ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Ak potrebujete informácie o vhodných metódach antikoncepcie, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Dojčenie

Počas liečby Tepkinly a počas najmenej 4 mesiacov po poslednej dávke nesmiete dojčiť. Nie je známe, či Tepkinly prechádza do materského mlieka a či môže ovplyvniť vaše dieťa.

Plodnosť

Účinok Tepkinly na plodnosť mužov a žien nie je známy.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Kvôli možným príznakom ICANS musíte byť pri vedení vozidiel, bicyklovaní alebo používaní ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov opatrní. Ak máte v súčasnosti tieto príznaky, vyhnite sa takýmto činnostiam a obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika. Viac informácií o vedľajších účinkoch, pozri časť 4.

Tepkinly obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tepkinly obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 21,9 mg sorbitolu v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 27,33 mg/ml.

Tepkinly obsahuje polysorbát

Tento liek obsahuje 0,42 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,4 mg/ml. Polysorbát 80 môže spôsobiť alergické reakcie. Informujte svojho lekára, ak ste si vedomí akýchkoľvek alergií.

3. Ako sa Tepkinly podáva

O vašu liečbu sa bude starať lekár so skúsenosťami s liečbou rakoviny. Dodržiavajte schému liečby, ktorú vám vysvetlí váš lekár.

Tepkinly vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra ako injekciu pod kožu.
Tepkinly vám budú podávať v cykloch po 28 dní na základe schémy dávkovania, ktorú vám poskytne váš lekár.

Tepkinly budete dostávať podľa nasledovnej schémy

Cyklus	**Schéma dávkovania**
Cykly 1 až 3	Týždenne
Cykly 4 až 9	Každé dva týždne
Cyklus 10 a ďalej	Každé štyri týždne

Pred podaním Tepkinly môžete dostať ďalšie lieky. Je to preto, aby sa predišlo reakciám ako je syndróm uvoľnenia cytokínov a horúčka v cykle 1 (a potenciálne v ďalších cykloch).
Tieto lieky môžu zahŕňať

- kortikosteroidy – ako je dexametazón, prednizolón alebo ekvivalent
- antihistaminikum – ako je difenhydramín
- paracetamol

Počas prvého mesiaca (cyklus 1), keď vám budú podávať Tepkinly:

- Je dôležité, aby ste boli dobre hydratovaní. Z tohto dôvodu vám lekár môže povedať, aby ste deň pred podaním Tepkinly a deň po ňom pili veľa vody. V deň, keď vám podajú Tepkinly, vám lekár môže podať tekutiny cez ihlu zavedenú do žily (intravenózne).
- Ak užívate lieky na liečbu vysokého krvného tlaku, lekár vás môže požiadať, aby ste ich počas liečby liekom Tepkinly na krátky čas prestali užívať.

Ak máte difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek (DLBCL)
Prvú úplnú dávku (48 mg) Tepkinly dostanete v 15. deň cyklu 1. Lekár bude sledovať, ako liečba účinkuje a požiada vás, aby ste zostali v nemocnici 24 hodín po podaní prvej úplnej dávky (48 mg), pretože vtedy je najpravdepodobnejší výskyt reakcií ako je CRS, ICANS a horúčka.

Ak máte folikulový lymfóm (FL)
Prvú úplnú dávku (48 mg) Tepkinly dostanete v 22. deň cyklu 1.

Tepkinly vám bude podávaný tak dlho, ako si váš lekár bude myslieť, že máte z liečby prínos.

Ak budete mať určité vedľajšie účinky, váš lekár môže oneskoriť alebo úplne zastaviť vašu liečbu Tepkinly.

Ak zabudnete použiť Tepkinly
Ak zabudnete na návštevu u lekára alebo ju vynecháte, ihneď si dohodnite novú. Aby bola liečba úplne účinná, je veľmi dôležité nevynechať žiadnu dávku.

Ak prestanete používať Tepkinly
Nezastavujte liečbu Tepkinly, pokiaľ sa o tom neporadíte so svojím lekárom. Je to preto, že prerušenie liečby môže zhoršiť váš stav.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak si všimnete akékoľvek príznaky nasledovných vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Môže sa u vás vyskytnúť iba jeden alebo viac týchto príznakov.

Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS) (Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)
Príznaky môžu zahŕňať:

- horúčku
- vracanie
- závrat alebo malátnosť
- zimnicu
- rýchly srdcový tep
- sťažené dýchanie/dýchavičnosť
- bolesť hlavy

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS) (Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- účinky na nervový systém, ktorých príznaky sa môžu vyskytnúť dni alebo týždne po injekcii a môžu byť spočiatku nenápadné. Niektoré z týchto príznakov môžu byť prejavmi závažnej imunitnej reakcie nazývanej „syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami" (ICANS). Príznaky môžu zahŕňať
  - ťažkosti s rečou alebo písaním
  - ospalosť
  - zmätenosť/dezorientáciu
  - svalovú slabosť
  - záchvaty
  - stratu pamäti

Syndróm z rozpadu nádoru (TLS) (**Časté:** môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)
Príznaky môžu zahŕňať:

- horúčku
- zimnicu
- vracanie
- zmätenosť
- dýchavičnosť
- kŕče
- nepravidelný tep
- tmavý alebo zakalený moč
- nezvyčajnú únavu
- bolesť svalov alebo kĺbov

Ďalšie vedľajšie účinky

Okamžite povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak spozorujete niektorý z nasledovných vedľajších účinkov alebo ak sa zhoršia:
Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí

- vírusová infekcia
- zápal pľúc (infekcia pľúc)
- infekcie horných dýchacích ciest (infekcia dýchacích ciest)
- znížený hlad
- bolesť kostí, kĺbov, väzov a svalov
- bolesť v oblasti brucha
- bolesť hlavy
- nevoľnosť
- hnačka
- vyrážka

- únava
- reakcie v mieste podania injekcie
- horúčka
- opuch

Prejavujúce sa v krvných testoch
- nízke hladiny určitého typu bielych krviniek, ktoré bojujú s infekciou (neutropénia)
- nízke hodnoty červených krviniek, čo môže spôsobiť únavu, bledú kožu a dýchavičnosť (anémia)
- nízke hodnoty krvných doštičiek, čo môže viesť ku krvácaniu a tvorbe modrín (trombocytopénia)
- zníženie počtu určitého typu bielych krviniek, nazývaných lymfocyty, ktoré môže ovplyvniť schopnosť organizmu bojovať s infekciou (lymfopénia)

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí
- horúčka kvôli infekcii pri nízkych hodnotách bielych krviniek (febrilná neutropénia)
- citlivé, opuchnuté lymfatické uzliny, bolesť na hrudníku, kašeľ alebo sťažené dýchanie, bolesť v mieste nádoru (vzplanutie nádoru)
- hubové infekcie (spôsobené určitým typom zárodkov nazývaných huby)
- infekcie kože
- život ohrozujúca reakcia organizmu na infekciu (sepsa)
- rýchly rozpad nádorových buniek, ktorý vedie k chemickým zmenám v krvi a poškodeniu orgánov vrátane obličiek, srdca a pečene (syndróm z rozpadu nádoru)
- nepravidelný tlkot srdca
- nadbytočná tekutina okolo pľúc, ktorá môže sťažovať dýchanie (pleurálny výpotok)
- vracanie
- svrbenie (pruritus)

Prejavujúce sa v krvných testoch
- nízka hladina fosfátov, draslíka alebo horčíka v krvi
- zvýšená hladina kreatinínu (rozkladného produktu zo svalového tkaniva) v krvi
- zvýšená hladina pečeňových proteínov v krvi, ktorá môže poukazovať na problémy s pečeňou

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tepkinly

Tepkinly bude uchovávať lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik v nemocnici alebo na klinike.
Ako správne uchovávať Tepkinly
- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a na škatuli po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C – 8 °C).
- Neuchovávajte v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
- Ak sa nepoužije ihneď, pripravený roztok sa môže uchovávať až 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C od času prípravy.

- V rámci týchto 24 hodín možno pripravený roztok uchovávať pri izbovej teplote (20 °C - 25 °C) až 12 hodín od začiatku prípravy dávky do podania.
- Pred použitím nechajte roztok zahriať na izbovú teplotu.

Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik zlikviduje akýkoľvek nepoužitý liek podľa národných požiadaviek. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tepkinly obsahuje

- Liečivo je epkoritamab. Každá 0,8 ml injekčná liekovka obsahuje 48 mg epkoritamabu s koncentráciou 60 mg/ml.
- Ďalšie pomocné látky sú trihydrát octanu sodného, kyselina octová, sorbitol (E420), polysorbát 80, voda na injekcie (pozri časť 2 „Tepkinly obsahuje sodík" „Tepkinly obsahuje sorbitol" a „Tepkinly obsahuje polysorbát 80").

Ako vyzerá Tepkinly a obsah balenia

Tepkinly je injekčný roztok. Je to bezfarebný až svetložltý roztok dodávaný v sklenenej injekčnej liekovke.

Každá škatuľa obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemecko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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 21220174

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor
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

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.
Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Najnovšia schválená písomná informácia a karta pre pacienta k tomuto lieku sú k dispozícii po zosnímaní QR kódu, ktorý je súčasťou tejto písomnej informácie alebo vonkajšieho obalu pomocou smartfónu/zariadenia. Tie isté informácie sú k dispozícii aj na nasledujúcej webovej adrese: www.tepkinly.eu

QR kód

Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočuť alebo ak chcete požiadať o jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačenú veľkými písmenami> alebo <v audio formáte>, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledovné informácie sú určené len pre zdravotníckych pracovníkov:

Epkoritamab sa pripravuje a podáva ako subkutánna injekcia.
Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie.

Každá injekčná liekovka obsahuje nadbytočný objem, čo umožňuje odobrať predpísané množstvo.

Epkoritamab musí riediť a podávať zdravotnícky pracovník aseptickým spôsobom - **riedenie nie je potrebné**.

Tepkinly 48 mg injekčná liekovka sa dodáva ako roztok pripravený na použitie, ktorý nie je potrebné pred podaním riediť. Filtrácia roztoku sa nevyžaduje.

Kedykoľvek to roztok a obal umožňujú, má sa parenterálny liek pred podaním vizuálne skontrolovať s ohľadom na prípadnú prítomnosť častíc a zmeny farby. Injekčný roztok má byť bezfarebný až slabo žltý. Roztok nepoužívajte, ak má zmenenú farbu alebo je zakalený alebo sú prítomné cudzie častice.

1)	Pripravte injekčnú liekovku s Tepkinly a. Vyberte jednu 48 mg injekčnú liekovku s Tepkinly s **oranžovým** viečkom z chladničky. b. Injekčnú liekovku nechajte zohriať na izbovú teplotu najviac 1 hodinu. c. Injekčnú liekovku s Tepkinly jemne premiešajte. Injekčnou liekovkou **NEKRÚŽTE** ani ňou **SILNO NETRASTE.**
2)	Odoberte dávku Odoberte 0,8 ml Tepkinly do injekčnej striekačky.
3)	Označte injekčnú striekačku Injekčnú striekačku označte názvom lieku, silou dávky (48 mg), dátumom a časom prípravy.
4)	Injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť Tepkinly zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

Uchovávanie pripraveného Tepkinly

- Roztok Tepkinly použite ihneď alebo ho uchovávajte v chladničke a chránený pred svetlom počas až 24 hodín od času prípravy pri teplote 2 °C až 8 °C.
- V rámci týchto 24 hodín možno roztok Tepkinly uchovávať až 12 hodín od začiatku prípravy dávky do podávania pri izbovej teplote.
- Minimalizujte expozíciu dennému svetlu.
- Pred podaním nechajte roztok Tepkinly zahriať na izbovú teplotu.
- Nepoužitý roztok Tepkinly po uplynutí povoleného času uchovávania zlikvidujte.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.