

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 koncentrát na 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. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na injekčný roztok (sterilný koncentrát)

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 líniiach 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 dávkovania v 28-dňových cykloch uvedených v tabuľke 1.

Tabuľka 1 Schéma dávkovania

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

^a0,16 mg je úvodná dávka; 0,8 mg je 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 2.

Tabuľka 2 Premedikácia epkoritamabu

Cyklus	Pacient vyžadujúci premedikáciu	Premedikácia	Podávanie
Cyklus 1	Všetci pacienti	Prednizolón (100 mg perorálne alebo intravenózne) alebo dexametazón (15 mg perorálne alebo intravenózne) alebo ekvivalent	<ul style="list-style-type: none"> 30 – 120 minút pred každým týždenným podaním epkoritamabu A počas troch po sebe nasledujúcich dní po každom týždennom podaní epkoritamabu v cykle 1
		<ul style="list-style-type: none"> Difenhydramín (50 mg perorálne alebo intravenózne) alebo ekvivalent Paracetamol (650 až 1 000 mg perorálne) 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Prednizolón (100 mg perorálne alebo intravenózne) alebo dexametazón (15 mg perorálne alebo intravenózne) alebo ekvivalent 	<ul style="list-style-type: none"> 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 2. alebo vyššieho stupňa

^aPacientom sa po udalosti CRS 4. stupňa podávanie epkoritamabu natrvalo ukončí.

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. U pacientov so zvýšeným rizikom klinického syndrómu z rozpadu nádoru (clinical tumour lysis syndrome, CTLS) sa odporúča hydratácia a profylaktická liečba liekom na zníženie 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. Po podaní dávky 48 mg 15. deň cyklu 1 majú byť pacienti hospitalizovaní počas 24 hodín, aby sa monitorovali prejavy a príznaky CRS a/alebo ICANS. 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).

Úpravy dávky a manažment nežiaducich reakcií

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 3. Pacienti, u ktorých sa vyskytne CRS, majú byť počas ďalšieho plánovaného podávania epkoritamabu častejšie monitorovaní.

Tabuľka 3 Stupne CRS a usmernenia týkajúce sa ošetrovania

Stupeň ^a	Odporúčaná liečba	Úprava dávkovania epkoritamabu
1. stupeň <ul style="list-style-type: none"> • Horúčka (teplota ≥ 38 °C) 	Poskytnite podpornú starostlivosť, napr. antipyretiká a intravenóznú hydratáciu Je možné podať dexametazón ^b V prípade pokročilého veku, vysokej nádorovej záťaže, cirkulujúcich nádorových buniek, horúčky refraktérnej na antipyretiká <ul style="list-style-type: none"> • Sa má zvážiť anticcytokínová liečba, tocilizumab^d Pri CRS so súbežným ICANS pozri tabuľku 4	Vysaďte epkoritamab do vyriešenia CRS udalosti
2. stupeň <ul style="list-style-type: none"> • Horúčka (teplota ≥ 38 °C) a <ul style="list-style-type: none"> • Hypotenzia nevyžadujúca vazopresívne lieky a/alebo <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxia vyžadujúca kyslík s nízkym prietokom^e nosovou kanylou alebo metódou blow-by 	Poskytnite podpornú starostlivosť, ako antipyretiká a intravenóznú hydratáciu Má sa zvážiť podanie dexametazónu ^b Odporúča sa anticcytokínová liečba, tocilizumab ^d Ak je CRS refraktérny na dexametazón a tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> • majú sa podať alternatívne imunosupresíva^g a metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne až do klinického zlepšenia Pri CRS so súbežným ICANS pozri tabuľku 4	Vysaďte epkoritamab do vyriešenia CRS udalosti

Stupeň ^a	Odporúčaná liečba	Úprava dávkovania epkoritamabu
<p>3. stupeň</p> <ul style="list-style-type: none"> • Horúčka (teplota ≥ 38 °C) <p>a</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotenzia vyžadujúca vazopresívny liek s vazopresínom alebo bez neho <p>a/alebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxia vyžadujúca kyslík s vysokým prietokom^f nosovou kanylou, tvárovou maskou, maskou bez dýchacej trubice alebo venturiho maskou 	<p>Poskytnite podpornú starostlivosť, ako antipyretiká a intravenóznú hydratáciu</p> <p>Má sa podávať dexametazón^c</p> <p>Odporúča sa anticytokínová liečba, tocilizumab^d</p> <p>Ak je CRS refraktérny na dexametazón a tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • majú sa podať alternatívne imunosupresíva^g a metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne až do klinického zlepšenia <p>Pri CRS so súbežným ICANS pozri tabuľku 4</p>	<p>Vysaďte epkoritamab do vyriešenia CRS udalosti</p> <p>V prípade CRS 3. stupňa trvajúceho dlhšie ako 72 hodín sa má ukončiť podávanie epkoritamabu</p> <p>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</p>
<p>4. stupeň</p> <ul style="list-style-type: none"> • Horúčka (teplota ≥ 38 °C) <p>a</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotenzia vyžadujúca ≥ 2 vazopresívne lieky (bez vazopresínu) <p>a/alebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxia vyžadujúca pretlakovú ventiláciu (napr. CPAP, BiPAP, intubácia a mechanická ventilácia) 	<p>Poskytnite podpornú starostlivosť, napr. antipyretiká a intravenóznú hydratáciu</p> <p>Má sa podať dexametazón^c</p> <p>Odporúča sa anticytokínová liečba, tocilizumab^d</p> <p>Ak je CRS refraktérny na dexametazón a tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • majú sa podať alternatívne imunosupresíva^g a metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne až do klinického zlepšenia <p>Pri CRS so súbežným ICANS pozri tabuľku 4</p>	<p>Podávanie epkoritamabu natrvalo ukončíte</p>

^aStupeň CRS podľa konsenzuálnych kritérií ASTCT
^bDexametazón sa má podávať v dávke 10 – 20 mg za deň (alebo ekvivalentnej)
^cDexametazón sa má podávať v dávke 10 – 20 mg intravenózne každých 6 hodín
^dTocilizumab 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
^eKyslík s nízkym prietokom je definovaný ako kyslík podávaný rýchlosťou < 6 l/min
^fKyslík s vysokým prietokom je definovaný ako kyslík podávaný rýchlosťou ≥ 6 l/min
^gRiegler 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 4 Stupne ICANS a usmernenia týkajúce sa manažmentu

Stupeň ^a	Odporúčaná liečba	Úprava dávkovania epkoritamabu
<p>1. stupeň^b Skóre ICE^c 7 – 9^b alebo znížená úroveň vedomia^b: spontánne prebudenie</p>	<p>Liečba dexametazónom^d</p> <p>Zvážte nesesatívne protizáchvatové lieky (napr. levetiracetam) do vyriešenia ICANS</p> <p>Žiadny súbežný CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticytokínová liečba sa neodporúča <p>Pri ICANS so súbežným CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liečba dexametazónom^d • Vyberte alternatívy^e imunosupresíva tocilizumabu, ak je to možné 	<p>Vysaďte epkoritamab do vyriešenia udalosti</p>
<p>2. stupeň^b Skóre ICE^c 3 – 6 alebo znížená úroveň vedomia^b: prebudenie na hlas</p>	<p>Liečba dexametazónom^f</p> <p>Zvážte nesesatívne protizáchvatové lieky (napr. levetiracetam) do vyriešenia ICANS</p> <p>Žiadny súbežný CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticytokínová liečba sa neodporúča <p>Pri ICANS so súbežným CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liečba dexametazónom^d • Vyberte alternatívy^e imunosupresíva tocilizumabu, ak je to možné 	<p>Vysaďte epkoritamab do vyriešenia udalosti</p>
<p>3. stupeň^b Skóre ICE^c 0 – 2 alebo znížená úroveň vedomia^b: prebudenie iba na dotykový stimul alebo</p> <p>záchvaty^b bud':</p> <ul style="list-style-type: none"> • akýkoľvek klinický záchvat, fokálny alebo generalizovaný, ktorý rýchlo odznie alebo • nekonvulzívne záchvaty na elektroencefalogramy (EEG), ktoré odznejú po intervencii, alebo zvýšený intrakraniálny tlak: fokálny/lokálny edém^b pri neurozobrazení^c 	<p>Liečba dexametazónom^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • ak nedochádza k odpovedi, začnite podávať metylprednizolón 1 000 mg/deň <p>Zvážte nesesatívne protizáchvatové lieky (napr. levetiracetam) do vyriešenia ICANS</p> <p>Žiadny súbežný CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticytokínová liečba sa neodporúča <p>Pri ICANS so súbežným CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liečba dexametazónom <ul style="list-style-type: none"> ○ Ak nedochádza k odpovedi, začnite podávať metylprednizolón 1 000 mg/deň • Vyberte alternatívy^e imunosupresíva tocilizumabu, ak je to možné 	<p>Epkoritamab natrvalo vysaďte</p>

Stupeň ^a	Odporúčaná liečba	Úprava dávkovania epkoritamabu
<p>4. stupeň^b Skóre ICE^{c, b} 0</p> <p>alebo znížená úroveň vedomia^b buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacienta nie je možné prebudíť alebo vyžaduje intenzívne alebo opakované dotykové stimuly na prebratie, alebo strnulosť alebo kóma alebo <p>záchvaty^b buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> život ohrozujúci dlhotrvajúci záchvat (> 5 minút), alebo opakované klinické alebo elektrické záchvaty bez návratu do východiskového stavu medzi nimi alebo <p>motorické nálezy^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>alebo</p> <ul style="list-style-type: none"> obrna VI kraniálneho nervu alebo papilodém alebo Cushingova triáda 	<p>Liečba dexametazónom^g</p> <ul style="list-style-type: none"> ak nedochádza k odpovedi, začnite podávať metylprednizolón 1 000 mg/deň <p>Zvážte nesesatívne protizáchvatové lieky (napr. levetiracetam) do vyriešenia ICANS</p> <p>Žiadny súbežný CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anticytokínová liečba sa neodporúča <p>Pri ICANS so súbežným CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Liečba dexametazónom <ul style="list-style-type: none"> Ak nedochádza k odpovedi, začnite podávať metylprednizolón 1 000 mg/deň Vyberte alternatívy^e imunosupresíva tocilizumabu, ak je to možné 	<p>Epkoritamab natrvalo vysaďte</p>

^aStupeň ICANS podľa konsenzuálneho hodnotenia ICANS podľa ASTCT

^bStupeň 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

^cAk je možné pacienta prebudíť 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),

Stupeň ^a	Odporúčaná liečba	Úprava dávkovania epkoritamabu
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 bdely 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 5 Odporúčané úpravy dávky pre iné nežiaduce reakcie

Nežiaduca reakcia ¹	Závažnosť ¹	Krok
Infekcie (pozri časť 4.4)	Stupeň 1 - 4	<ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávanie epkoritamabu u pacientov s aktívnou infekciou, kým infekcia neustúpi Pri 4. stupni zvážte trvalé ukončenie podávania Tepkinly
Neutropénia alebo febrilná neutropénia (pozri časť 4.8)	Absolútny počet neutrofilov menej ako $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávanie epkoritamabu, kým nie je absolútny počet neutrofilov $0,5 \times 10^9/l$ alebo vyšší
Trombocytopénia (pozri časť 4.8)	Počet krvných doštičiek menej ako $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávanie epkoritamabu, kým nie je počet krvných doštičiek $50 \times 10^9/l$ alebo vyšší
Iné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8)	3. stupeň alebo vyšší	<ul style="list-style-type: none"> 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

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).

Osobitné skupiny pacientov

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. Eporitamab 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 eporitamab 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 eporitamabu. Na zníženie rizika CRS podávajte profylakticky kortikosteroidy (pozri časť 4.2).

Po podaní eporitamabu majú byť pacienti monitorovaní na prejavy a príznaky CRS. Po podaní dávky 48 mg 15. deň cyklu 1 majú byť pacienti hospitalizovaní počas 24 hodín, aby sa monitorovali 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 3). 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 eporitamabu v závislosti na závažnosti CRS (pozri časť 4.2).

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

U pacientov, ktorí dostávali epkoritamab sa vyskytol ICANS vrátane fatálnej udalosti. 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. Po podaní dávky 48 mg 15. deň cyklu 1 majú byť pacienti hospitalizovaní počas 24 hodín, aby sa monitorovali 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). 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).

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.

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 morbidita 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 liečených liekom Tepakiny sú obmedzené a je možné, že pacienti s CD20-negatívnym DLBCL môžu mať menší prínos v porovnaní s pacientmi s CD20-positívnym DLBCL. Je potrebné zvážiť potenciálne riziká a prínosy spojené s liečbou pacientov s CD20-negatívnym DLBCL liekom Tepakiny.

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 injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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

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 zväziť 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 lymfocytopenie 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 malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Kvôli možnosti ICANS majú byť pacienti 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 u 167 pacientov s relapsujúcim alebo refraktérnym LBCL po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby a zahŕňala všetkých pacientov, ktorí boli zaradení k dávke 48 mg a dostali aspoň jednu dávku epkoritamabu.

Medián trvania expozície epkoritamabu bol 3,7 mesiaca (rozsah: 0 až 25 mesiacov).

Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 20\%$) boli CRS, únava, neutropénia, reakcie v mieste podania injekcie, muskuloskeletálna bolesť, abdominálna bolesť, pyrexia, nevoľnosť a hnačka.

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 52 % pacientov. Najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou ($\geq 10\%$) bol syndróm uvoľňovania cytokínov (31 %). U siedmich pacientov (4,2 %) sa vyskytla fatálna nežiaduca reakcia (pneumónia u 3 (1,8 %) pacientov, vírusová infekcia u 3 (1,8 %) pacientov a ICANS u 1 (0,6 %) pacienta).

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

K oneskoreniam dávky z dôvodu nežiaducich reakcií prišlo u 32 % pacientov. Nežiaduce reakcie vedúce k oneskoreniam dávky ($\geq 3\%$) boli vírusové infekcie (9,6 %), CRS (7,2 %), neutropénia (4,8 %), horúčka (3,0 %) a trombocytopenia (3,0 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na epkoritamab z klinických štúdií (tabuľka 6) sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a sú založené na nasledovných konvenciách: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

V každej skupine frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s relapsujúcim alebo refraktérnym LBCL liečených epkoritamabom v štúdii GCT3013-01

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	Časté	Časté
Plesňové infekcie ^d	Časté	
Sepsa ^e	Časté	Časté

Trieda orgánových systémov/preferovaný termín alebo nežiaduca reakcia	Všetky stupne	3. – 4. stupeň
Celulitída	Časté	Časté
Benigne 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	Veľmi časté
Trombocytopenia ^h	Veľmi časté	Časté
Lymfopénia	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
Hypofosfatémia	Časté	Časté
Hypokaliémia	Časté	Menej časté
Hypomagneziémia	Časté	
Syndróm z rozpadu nádoru ^k	Časté	Časté
Poruchy nervového systému		
Bolesť hlavy	Veľmi časté	Menej časté
Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami ^j	Časté	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
Srdcová arytmia ^l	Veľmi časté	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Pleurálny výpotok	Časté	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Bolesť brucha ^m	Veľmi časté	Časté
Nevoľnosť	Veľmi časté	Časté
Hnačka	Veľmi časté	
Vracanie	Veľmi časté	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Vyrážka ⁿ	Časté	
Svrbenie	Časté	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Muskuloskeletálna bolesť ^o	Veľmi časté	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Únava ^p	Veľmi časté	Časté
Reakcie v mieste podania injekcie ^q	Veľmi časté	
Horúčka ^r	Veľmi časté	Menej časté
Edém ^s	Veľmi časté	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Zvýšená alanínaminotransferáza	Časté	Menej 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 verzie 5.0

^aVírusová infekcia zahŕňa asymptomatický COVID-19, COVID-19, cytomegalovírusovú infekciu, reaktiváciu cytomegalovírusovej infekcie, vírusovú gastroenteritídu, herpes simplex, herpes zoster a orálny herpes

^bPneumónia zahŕňa pneumóniu COVID-19 a pneumóniu

^cInfekcia horných dýchacích ciest zahŕňa laryngitídu, faryngitídu, infekciu respiračným syncytiálnym vírusom, rinitídu, rinovírusovú infekciu a infekciu horných dýchacích ciest

^dPlesňová infekcia zahŕňa kandidovú infekciu, ezofageálnu kandidózu a orálnu kandidózu

^eSepsa zahŕňa bakteriémiu, sepsu a septický šok

^fNeutropénia zahŕňa neutropéniu a znížený počet neutrofilov

^gAnémia zahŕňa anémiu a zníženú hladinu feritínu v sére

^hTrombocytopénia zahŕňa znížený počet krvných doštičiek a trombocytopéniu

ⁱLymfopénia zahŕňa znížený počet lymfocytov a lymfopéniu

^jNežiaduce reakcie CRS a ICANS boli hodnotené na základe kritérií Americkej spoločnosti pre transplantáciu a bunkovú terapiu (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT)

^kSyndróm z rozpadu nádoru bol hodnotený na základe Cairo-Bishop

^lSrdcové arytmie zahŕňajú bradykardiu, sínusovú bradykardiu, sínusovú tachykardiu, supraventrikulárnu tachykardiu a tachykardiu

^mAbdominálna bolesť zahŕňa abdominálny diskomfort, abdominálnu bolesť, bolesť v dolnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha a citlivosť brucha

ⁿVyrážka zahŕňa vyrážku, erytematóznu vyrážku, makulo-papulárnu vyrážku a pustulárnu vyrážku

^oMuskuloskeletálna 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

^pÚnava zahŕňa asténiu, únavu a letargiu

^qReakcie 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, zdurenje 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

^rHorúčka zahŕňa zvýšenú telesnú teplotu a horúčku

^sEdém zahŕňa edém tváre, celkový edém, edém, periférny edém a periférny opuch

^tZnížený sodík v krvi zahŕňa zníženie sodíka v krvi a hyponatriémiu

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm uvoľňovania cytokínov

CRS akéhokoľvek stupňa sa vyskytol u 51 % (85/167) pacientov liečených epkoritamabom. Incidencia 1. stupňa bola 31 %, 2. stupňa 17 % a 3. stupeň sa vyskytol u 3,0 % pacientov. Rekurentný CRS sa vyskytol u 17 % pacientov. CRS akéhokoľvek stupňa sa vyskytol u 6,6 % pacientov po úvodnej dávke (cyklus 1, 1. deň), 13 % po strednej dávke (cyklus 1, 8. deň), 44 % po prvej úplnej dávke (cyklus 1, 15. deň), 4,6 % po druhej úplnej dávke (cyklus 1, 22. deň) a 2,8 % 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 11 dní). Medián času do nástupu po prvej úplnej dávke bol 20,2 hodiny (rozsah: 0,2 až 7 dní). CRS ustúpil u 100 % pacientov a medián trvania udalostí CRS bol 2 dni (rozsah 0,1 až 27 dní).

U 85 pacientov, u ktorých sa vyskytol CRS, najčastejšie prejavy a príznaky CRS zahŕňali horúčku (99 %), hypotenziu (31 %) a hypoxiu (19 %). Ďalšie prejavy a príznaky CRS u viac ako dvoch pacientov zahŕňali zimnicu (11 %), tachykardiu (vrátane sínusovej tachykardie (9 %)), dyspnoe (3,5 %) a bolesť hlavy (3,5 %). Súbežne s CRS sa u 2,4 % pacientov s CRS prechodne zvýšili hladiny pečeneových enzýmov (ALT alebo AST > 3 x ULN). Pokyny na monitorovanie a manažment sú uvedené v častiach 4.2 a 4.4.

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami

ICANS sa vyskytol u 6,0 % pacientov liečených epkoritamabom; u 4,2 % sa vyskytol 1. stupeň a u 1,2 % 2. stupeň. U jedného pacienta (0,6 %) sa vyskytla udalosť ICANS 5. stupňa (fatálna). Medián času do prvého nástupu ICANS od začiatku liečby epkoritamabom (cyklus 1, 1. deň) bol 16,5 dňa (rozsah: 8 až 141 dní). ICANS ustúpil u 90 % (9/10) pacientov s podpornou starostlivosťou. Medián času do ústupu ICANS bol 5 dní (rozsah: 1 až 9 dní). U 10 pacientov s ICANS bol nástup ICANS pred CRS u 20 % pacientov, súbežne s CRS u 40 %, po nástupe CRS u 10 % a bez prítomnosti CRS u 30 %.

Závažné infekcie

Závažné infekcie akéhokoľvek stupňa sa vyskytli u 25 % pacientov 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 %), 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.

Neutropénia

Neutropénia akéhokoľvek stupňa sa vyskytla u 31 % pacientov vrátane 23 % udalostí 3. - 4. stupňa. Medián času do nástupu prvej udalosti neutropénie/zníženého počtu neutrofilov bol 65 dní (rozsah: 1 až 750 dní) s mediánom trvania 15 dní (rozsah: 2 až 155 dní). Z 51 pacientov s udalosťami neutropénie/zníženého počtu neutrofilov dostalo 51 % na liečbu týchto udalostí G-CSF.

Syndróm z rozpadu nádoru

TLS sa vyskytol u 1,8 % pacientov. U jedného pacienta došlo k nástupu na 14. deň s odznením na 17. deň. U ďalších dvoch pacientov došlo k nástupu na 8. deň a 33. deň a v oboch prípadoch udalosti prebiehali až do času úmrtia; tieto úmrtia boli v dôsledku progresie ochorenia.

Vzplanutie nádoru

Vzplanutie nádoru sa vyskytlo u 3,0 % pacientov, pričom všetky boli 2. stupňa. Medián času do vzniku bol 17 dní (rozsah 9 až 34 dní) a medián trvania bol 15,5 dňa (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 akéhokoľvek 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: antineoplastické látky, iné antineoplastické látky, ATC kód: **zatiaľ nepridelený**

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/ μ l 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. Prechodné zníženie počtu cirkulujúcich T-buniek sa pozorovalo bezprostredne po každej dávke v cykle 1 spolu s včasnou aktiváciou T-buniek a následná expanzia T-buniek v nasledujúcom cykle.

Po subkutánnom podaní epkoritamabu došlo k prechodným a miernym zvýšeniam cirkulujúcich hladín vybraných cytokínov (IFN- γ , TNF α , 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.

Imunogenicita

Bežne sa detegovali protilátky proti lieku (ADA). V štúdiách GCT3013-01 a GCT3013-04 bol výskyt ADA vyvolaných liečbou pri schválenom dávkovacom režime 48 mg v cieľovej populácii s DLBCL 2,9 % (2,9 % pozitívnych; 2,9 % neurčitých a 94,3 % negatívnych, N = 140 hodnotiteľných pacientov) resp. 2,6 % (2,6 % pozitívnych; 2,6 % neurčitých a 94,9 % negatívnych, N = 39 hodnotiteľných pacientov). 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

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 líniiach 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 -násobnou oproti hornému limitu normálu, 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 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 7.

Tabuľka 7 Demografické a východiskové charakteristiky pacientov s DLBCL v štúdiu 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)
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 centrálného 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 voči ≥ 2 po sebe nasledujúcim líniám predchádzajúcej protilymfómovej liečby ^b	104 (75)
Refraktérne voči poslednej línii systémovej antineoplastickej liečby ^b	114 (82)
Refraktérne voči predchádzajúcej anti-CD20 liečbe	117 (84)

Charakteristiky	(N = 139)
Refraktérne voči CAR-T	39 (28)
^a Pacient sa pokladá za primárne refraktérneho, ak je pacient refraktérny na prvolínióvu 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 štádia Ann Arbor. ^d Post hoc analýza FISH centrálnym laboratóriom sa vykonala na dostupných diagnostických východiskových sekciách nádorového tkaniva od 88 pacientov s DLBCL.	

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bola celková miera odpovede (overall response rate, ORR) stanovená podľa kritérií Lugano (2014) na základe hodnotenia nezávislou hodnotiacou komisiou (IRC). Medián času sledovania bol 10,7 mesiaca (rozsah: 0,3 až 17,9 mesiaca). Medián trvania expozície bol 4,1 mesiaca (rozsah: 0 až 18 mesiacov).

Tabuľka 8 Výsledky účinnosti v štúdiu 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 odpoveď, DOR = trvanie odpovede, DOCR = trvanie kompletnej odpovede, IRC = nezávislá hodnotiacia komisia, ORR = celková miera odpovede, PR = parciálna odpoveď, TTR = čas do odpovede ^a Stanovené kritériami Lugano (2014) podľa hodnotenia nezávislej hodnotiacej komisie (IRC) ^b Zahrňa 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).

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 zreých 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.

Na základe modelovania populačnej farmakokinetiky podľa jednotlivých odhadovaných expozícií po odporúčanej s.c. dávke epkoritamabu 48 mg je geometrický priemer (% VK) C_{max} epkoritamabu 10,8 $\mu\text{g/ml}$ (41,7 %) a AUC_{0-7d} je 68,9 $\text{dňa} \cdot \mu\text{g/ml}$ (45,1 %) na konci schémy týždenného dávkovania. C_{trough} v 12. týždni je 8,4 (53,3 %) $\mu\text{g/ml}$.

Geometrický priemer (% VK) C_{max} epkoritamabu je 7,52 $\mu\text{g/ml}$ (41,1 %) a AUC_{0-14d} je 82,6 $\text{dňa} \cdot \mu\text{g/ml}$ (49,3 %) na konci schémy dávkovania jedenkrát za dva týždne. C_{trough} pre schému dávkovania jedenkrát za dva týždne je 4,1 (73,9 %) $\mu\text{g/ml}$.

Geometrický priemer (% VK) C_{max} epkoritamabu je 4,76 $\mu\text{g/ml}$ (51,6 %) a AUC_{0-28d} je 74,3 $\text{dňa} \cdot \mu\text{g/ml}$ (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 %) $\mu\text{g/ml}$.

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) centrálného distribučného objemu je podľa modelovania farmakokinetiky populácie 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) klírnsu (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 klírnsom kreatinínu ($CLcr \geq 30 \text{ ml/min}$ až $CLcr < 90 \text{ ml/min}$) ani ľahkej poruchy funkcie pečene (celkový bilirubín $\leq ULN$ 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 ($CLcr < 30 \text{ ml/min}$) 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 144 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 štúdiu intravenózne 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 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 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 koncentrát na injekčný roztok 4 mg na 0,8 ml.

Každá škatuľka 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 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.

Príprava epkoritamabu

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

Pokyny na prípravu 0,16 mg a 0,8 mg dávok epkoritamabu

Pokyny na prípravu 0,16 mg úvodnej dávky - sú potrebné 2 riedenia

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

1) Pripravte injekčnú liekovku s epkoritamabom
--

<p>a) Vyberte jednu 4 mg/0,8 ml injekčnú liekovku s epkoritamabom so svetlomodrým viečkom z chladničky.</p> <p>b) Injekčnú liekovku nechajte zohriať na izbovú teplotu najviac na 1 hodinu.</p> <p>c) Injekčnú liekovku s epkoritamabom jemne premiešajte.</p> <p>Injekčnú liekovku NEVORTEXUJTE ani ňou SILNO NETRASTE.</p>
<p>2) Vykonajte prvé riedenie.</p> <p>a) Označte prázdnu injekčnú liekovku vhodnej veľkosti ako „riedenie A”.</p> <p>b) Preneste 0,8 ml epkoritamabu do injekčnej liekovky riedenie A.</p> <p>c) Preneste 4,2 ml 0,9 % (9 mg/ml) sterilného roztoku chloridu sodného do injekčnej liekovky riedenie A.</p> <p>d) Injekčnú liekovku riedenie A jemne miešajte počas 30 – 45 sekúnd.</p>
<p>3) Vykonajte druhé riedenie</p> <p>a) Označte prázdnu injekčnú liekovku vhodnej veľkosti ako „riedenie B”.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>d) Injekčnú liekovku riedenie B jemne miešajte počas 30 – 45 sekúnd.</p>
<p>4) Odoberte dávku</p> <p>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.</p>
<p>5) Označte injekčnú striekačku</p> <p>Injekčnú striekačku označte názvom lieku, silou dávky (0,16 mg), dátumom a denným časom. Skladovanie zriedeného epkoritamabu, pozri časť 6.3</p>
<p>6) Injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť epkoritamabu zlikvidujte v súlade s miestnymi požiadavkami</p>

Pokyny na prípravu 0,8 mg strednej dávky - je potrebné 1 riedenie

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

1)	<p>Pripravte injekčnú liekovku s epkoritamabom</p> <p>a) Vyberte jednu 4 mg/0,8 ml injekčnú liekovku s epkoritamabom so svetlomodrým viečkom z chladničky.</p> <p>b) Injekčnú liekovku nechajte zahriať na izbovú teplotu najviac na 1 hodinu.</p> <p>c) Injekčnú liekovku s epkoritamabom jemne premiešajte.</p> <p>Injekčnú liekovku NEVORTEXUJTE ani ňou SILNO NETRASTE.</p>
2)	<p>Vykonajte riedenie</p> <p>a) Označte injekčnú liekovku vhodnej veľkosti ako „riedenie A”.</p> <p>b) Preneste 0,8 ml epkoritamabu do injekčnej liekovky riedenie A.</p> <p>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.</p> <p>d) Injekčnú liekovku riedenie A jemne miešajte počas 30 – 45 sekúnd.</p>
3)	<p>Odoberte dávku</p> <p>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.</p>
4)	<p>Označte injekčnú striekačku</p> <p>Injekčnú striekačku označte názvom lieku, silou dávky (0,8 mg), dátumom a denným časom.</p> <p>Uchovávanie zriedeného a pripraveného epkoritamabu, pozri časť 6.3</p>
5)	<p>Injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť epkoritamabu zlikvidujte v súlade s miestnymi požiadavkami.</p>

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/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. September 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

▼ 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. 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 líniiach 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 dávkovania v 28-dňových cykloch uvedených v tabuľke 1.

Tabuľka 1 Schéma dávkovania

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

^a0,16 mg je úvodná dávka, 0,8 mg je 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 2.

Tabuľka 2 Premedikácia epkoritamabu

Cyklus	Pacient vyžadujúci premedikáciu	Premedikácia	Podávanie
Cyklus 1	Všetci pacienti	Prednizolón (100 mg perorálne alebo intravenózne) alebo dexametazón (15 mg perorálne alebo intravenózne) alebo ekvivalent	<ul style="list-style-type: none"> 30 – 120 minút pred každým týždenným podaním epkoritamabu A počas troch po sebe nasledujúcich dní po každom týždennom podaní epkoritamabu v cykle 1
		<ul style="list-style-type: none"> Difenhydramín (50 mg perorálne alebo intravenózne) alebo ekvivalent Paracetamol (650 až 1 000 mg perorálne) 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Prednizolón (100 mg perorálne alebo intravenózne) alebo dexametazón (15 mg perorálne alebo intravenózne) alebo ekvivalent 	<ul style="list-style-type: none"> 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 2. alebo vyššieho stupňa

^aPacientom sa po udalosti CRS 4. stupňa podávanie epkoritamabu natrvalo ukončí.

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

Teploty sa má podávať adekvátne hydratovaným pacientom. U pacientov so zvýšeným rizikom klinického syndrómu z rozpadu nádoru (CTLS) sa odporúča hydratácia a profylaktická liečba liekom na zníženie 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. Po podaní dávky 48 mg 15. deň cyklu 1 majú byť pacienti hospitalizovaní počas 24 hodín, aby sa sledovali prejavy a príznaky CRS a/alebo ICANS. 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).

Úpravy dávky a manažment nežiaducich reakcií

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 3. Pacienti, u ktorých sa vyskytne CRS, majú byť počas ďalšieho plánovaného podávania epkoritamabu častejšie monitorovaní.

Tabuľka 3 Stupne CRS a usmernenia týkajúce sa ošetrovania

Stupeň ^a	Odporúčaná liečba	Úprava dávkovania epkoritamabu
1. stupeň <ul style="list-style-type: none"> • Horúčka (teplota ≥ 38 °C) 	<p>Poskytnite podpornú starostlivosť, napr. antipyretiká a intravenóznú hydratáciu</p> <p>Je možné podať dexametazón^b</p> <p>V prípade pokročilého veku, vysokej nádorovej záťaže, cirkulujúcich nádorových buniek, horúčky refraktérnej na antipyretiká</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sa má zvážiť antic cytokínová liečba, tocilizumab^d <p>Pri CRS so súbežným ICANS pozri tabuľku 4</p>	Vysaďte epkoritamab do vyriešenia CRS udalosti
2. stupeň <ul style="list-style-type: none"> • Horúčka (teplota ≥ 38 °C) <p>a</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotenzia nevyžadujúca vazopresívne lieky <p>a/alebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxia vyžadujúca kyslík s nízkym prietokom^e nosovou 	<p>Poskytnite podpornú starostlivosť, ako antipyretiká a intravenóznú hydratáciu</p> <p>Má sa zvážiť podanie dexametazónu^b</p> <p>Odporúča sa antic cytokínová liečba, tocilizumab^d</p> <p>Ak je CRS refraktérny na dexametazón a tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • majú sa podať alternatívne imunosupresíva^g 	Vysaďte epkoritamab do vyriešenia CRS udalosti

Stupeň ^a	Odporúčaná liečba	Úprava dávkovania epkoritamabu
kanylou alebo metódou blow-by	<p>a metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne až do klinického zlepšenia</p> <p>Pri CRS so súbežným ICANS, pozri tabuľku 4</p>	
<p>3. stupeň</p> <ul style="list-style-type: none"> • Horúčka (teplota ≥ 38 °C) <p>a</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotenzia vyžadujúca vazopresívny liek s vazopresínom alebo bez neho <p>a/alebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxia vyžadujúca kyslík s vysokým prietokom^f nosovou kanylou, tvárovou maskou, maskou bez dýchacej trubice alebo venturiho maskou 	<p>Poskytnite podpornú starostlivosť, ako antipyretiká a intravenóznou hydratáciu</p> <p>Má sa podávať dexametazón^c</p> <p>Odporúča sa anticytokínová liečba, tocilizumab^d</p> <p>Ak je CRS refraktérny na dexametazón a tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • majú sa podať alternatívne imunosupresíva^g a metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne až do klinického zlepšenia. <p>Pri CRS so súbežným ICANS, pozri tabuľku 4</p>	<p>Vysaďte epkoritamab do vyriešenia CRS udalosti</p> <p>V prípade CRS 3. stupňa trvajúceho dlhšie ako 72 hodín sa má ukončiť podávanie epkoritamabu</p> <p>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</p>
<p>4. stupeň</p> <ul style="list-style-type: none"> • Horúčka (teplota ≥ 38 °C) <p>a</p> <p>Hypotenzia vyžadujúca ≥ 2 vazopresívne lieky (bez vazopresínu)</p> <p>a/alebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxia vyžadujúca pretlakovú ventiláciu (napr. CPAP, BiPAP, intubácia a mechanická ventilácia) 	<p>Poskytnite podpornú starostlivosť, ako antipyretiká a intravenóznou hydratáciu</p> <p>Má sa podávať dexametazón^c</p> <p>Odporúča sa anticytokínová liečba, tocilizumab^d</p> <p>Ak je CRS refraktérny na dexametazón a tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • majú sa podať alternatívne imunosupresíva^g a metylprednizolón 1 000 mg/deň intravenózne až do klinického zlepšenia • <p>Pri CRS so súbežným ICANS, pozri tabuľku 4</p>	<p>Epkoritamab natrvalo ukončíte</p>
<p>^aStupeň CRS podľa konsenzuálnych kritérií ASTCT</p> <p>^bDexametazón sa má podávať v dávke 10 – 20 mg za deň (alebo ekvivalentnej)</p> <p>^cDexametazón sa má podávať v dávke 10 – 20 mg intravenózne každých 6 hodín</p>		

Stupeň ^a	Odporúčaná liečba	Úprava dávkovania epkoritamabu
^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 4 Stupne ICANS a usmernenia týkajúce sa ošetrovania

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: <ul style="list-style-type: none"> • Anticytokínová liečba sa neodporúča Pri ICANS so súbežným CRS: <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> • Anticytokínová liečba sa neodporúča Pri ICANS so súbežným CRS: <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> • akýkoľvek klinický záchvat, fokálny alebo 	Liečba dexametazónom ^g <ul style="list-style-type: none"> • Ak nedochádza k odpovedi, začnite podávať metylprednizolón 1 000 mg/deň Zvážte nesedatívne protizáchvatové lieky (napr. levetiracetam) do vyriešenia ICANS Žiadny súbežný CRS: <ul style="list-style-type: none"> • Anticytokínová liečba sa neodporúča Pri ICANS so súbežným CRS:	Epkoritamab natrvalo vysaďte

Stupeň ^a	Odporúčaná liečba	Úprava dávky epkoritamabu
<p>generalizovaný, ktorý rýchlo odoznie</p> <p>alebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • nekonvulzívne záchvaty na elektroencefalograme (EEG), ktoré sa vyriešia po intervencii, alebo zvýšený intrakraniálny tlak: fokálny/lokálny edém^b pri neurozobrazení^c 	<ul style="list-style-type: none"> • Liečba dexametazónom <ul style="list-style-type: none"> ○ Ak nedochádza k odpovedi, začnite podávať metylprednizolón 1 000 mg/deň • Vyberte alternatívy^e imunosupresíva tocilizumabu, ak je to možné 	
<p>4. stupeň^b Skóre ICE^{c, b} 0</p> <p>alebo znížená úroveň vedomia^b buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacienta nie je možné prebudiť alebo vyžaduje intenzívne alebo opakované dotykové stimuly na prebudenie, alebo • strnulosť alebo kóma alebo <p>záchvaty^b buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> • život ohrozujúci dlhotrvajúci záchvat (> 5 minút), alebo • opakované klinické alebo elektrické záchvaty bez návratu do východiskového stavu medzi nimi alebo <p>motorické nálezy^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>alebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • obrna VI kraniálneho nervu alebo • papiledém alebo • Cushingova triáda 	<p>Liečba dexametazónom^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ak nedochádza k odpovedi, začnite podávať metylprednizolón 1 000 mg/deň <p>Zvážte nesedatívne protizáchvatové lieky (napr. levetiracetam) do vyriešenia ICANS</p> <p>Žiadny súběžný CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticytokínová liečba sa neodporúča <p>Pri ICANS so súběžným CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liečba dexametazónom <ul style="list-style-type: none"> ○ Ak nedochádza k odpovedi, začnite podávať metylprednizolón 1 000 mg/deň • Vyberte alternatívy^e imunosupresíva tocilizumabu, ak je to možné 	<p>Epkoritamab natrvalo vysaďte</p>
<p>^aStupeň ICANS podľa konsenzuálneho hodnotenia ICANS podľa ASTCT</p>		

Stupeň ^a	Odporúčaná liečba	Úprava dávky eporitamabu
<p>^bStupeň 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</p> <p>^cAk je možné pacienta prebudiť a je schopný podstúpiť hodnotenie encefalopatie súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICE), zhodnot'ite 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 (počítat' 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.</p> <p>^dDexametazón sa má podávať v dávke 10 mg intravenózne každých 12 hodín</p> <p>^eRiegler L et al.(2019)</p> <p>^fDexametazón 10 – 20 mg intravenózne každých 12 hodín</p> <p>^gDexametazón 10 – 20 mg intravenózne každých 6 hodín</p>		

Tabuľka 5 Odporúčané úpravy dávky pre iné nežiaduce reakcie

Nežiaduca reakcia ¹	Závažnosť ¹	Krok
Infekcie (pozri časť 4.4)	Stupeň 1 - 4	<ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávanie eporitamabu u pacientov s aktívnou infekciou, kým infekcia neustúpi Pri 4. stupni zvážte trvalé ukončenie podávania Tepkinly
Neutropénia alebo febrilná neutropénia (pozri časť 4.8)	Absolútny počet neutrofilov menej ako $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávanie eporitamabu, kým nie je absolútny počet neutrofilov $0,5 \times 10^9/l$ alebo vyšší
Trombocytopénia (pozri časť 4.8)	Počet krvných doštičiek menej ako $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávanie eporitamabu, kým nie je počet krvných doštičiek $50 \times 10^9/l$ alebo vyšší
Iné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8)	3. stupeň alebo vyšší	<ul style="list-style-type: none"> Pozastavte podávanie eporitamabu, kým toxicita neustúpi na 1. stupeň alebo na východiskovú úroveň
<p>¹Založené na všeobecných kritériách Národného onkologického inštitútu pre nežiaduce udalosti (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), verzia 5.0.</p>		

Vynechaná alebo oneskorená dávka

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).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obľičiek sa úpravy dávky nepovažuje za potrebnú. Epkoritamab sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obľičiek až ochorením obľičiek v konečnom štádiu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obľičiek až ochorením obľičiek 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 \geq 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

Precitlivosť 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. Po podaní dávky 48 mg 15. deň cyklu 1 majú byť pacienti hospitalizovaní počas 24 hodín, aby sa monitorovali 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 3). Pacientov treba poučiť o prejavoch a príznakoch spojených s CRS a o tom, aby kontaktovali svojho zdravotníckeho pracovníka a vyhládali okamžitú zdravotnú starostlivosť, ak sa kedykoľvek vyskytnú prejavy alebo

príznaky. Liečba CRS môže vyžadovať dočasné oneskorenie alebo vysadenie epkoritamabu na základe závažnosti CRS (pozri časť 4.2).

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

U pacientov, ktorí dostávali epkoritamab sa vyskytol ICANS vrátane fatálnej udalosti. 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. Po podaní dávky 48 mg 15. deň cyklu 1 majú byť pacienti hospitalizovaní počas 24 hodín, aby sa monitorovali 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). Pacientov treba poučiť o prejavoch a príznakoch ICANS a o tom, že nástup udalostí môže byť oneskorený. Pacientov treba poučiť, 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).

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.

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 morbiditu 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 liečených liekom Tepkinly sú obmedzené a je možné, že pacienti s CD20-negatívnym DLBCL môžu mať menší prínos v porovnaní s pacientmi s CD20-positívnym DLBCL. Je potrebné zvážiť potenciálne riziká a prínosy spojené s liečbou pacientov s CD20-negatívnym DLBCL liekom Tepkinly.

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 injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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

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 lymfocytopenie 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 malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Kvôli možnosti ICANS majú byť pacienti 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 u 167 pacientov s relapsujúcim alebo refraktérnym LBCL po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby a ktorá zahŕňala všetkých pacientov, ktorí boli zaradení k dávke 48 mg a dostali aspoň jednu dávku epkoritamabu.

Medián trvania expozície epkoritamabu bol 3,7 mesiaca (rozsah: 0 až 25 mesiacov).

Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 20\%$) boli CRS, únava, neutropénia, reakcie v mieste podania injekcie, muskuloskeletálna bolesť, abdominálna bolesť, pyrexia, nevoľnosť a hnačka.

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 52 % pacientov. Najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou ($\geq 10\%$) bol syndróm uvoľňovania cytokínov (31 %). U siedmich pacientov (4,2 %) sa vyskytla fatálna nežiaduca reakcia (pneumónia u 3 (1,8 %) pacientov, vírusová infekcia u 3 (1,8 %) pacientov a ICANS u 1 (0,6 %) pacienta).

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

K oneskoreniam dávky z dôvodu nežiaducich reakcií prišlo u 32 % pacientov. Nežiaduce reakcie vedúce k oneskoreniam dávky ($\geq 3\%$) boli vírusové infekcie (9,6 %), CRS (7,2 %), neutropénia (4,8 %), p horúčka (3,0 %) a trombocytopenia (3,0 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na epkoritamab z klinických štúdií (tabuľka 6) sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a sú založené na nasledovných konvenciách: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

V každej skupine frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s relapsujúcim alebo refraktérnym LBCL liečených epkoritamabom v štúdii GCT3013-01

Trieda orgánových systémov/preferovaný termín alebo nežiaduca reakcia	Všetky stupne	3. – 4. stupeň
Infekcie a nákazy		
Vírusová infekcia ^a	Veľmi časté	Časté

Trieda orgánových systémov/preferovaný termín alebo nežiaduca reakcia	Všetky stupne	3. – 4. stupeň
Pneumónia ^b	Veľmi časté	Časté
Infekcia horných dýchacích ciest ^c	Časté	Časté
Plesňové infekcie ^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	Veľmi časté
Trombocytopenia ^h	Veľmi časté	Časté
Lymfopénia	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
Hypofosfatémia	Časté	Časté
Hypokaliémia	Časté	Menej časté
Hypomagneziémia	Časté	
Syndróm z rozpadu nádoru ^k	Časté	Časté
Poruchy nervového systému		
Bolesť hlavy	Veľmi časté	Menej časté
Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami ^l	Časté	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
Srdcová arytmia ^l	Veľmi časté	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Pleurálny výpotok	Časté	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Bolesť brucha ^m	Veľmi časté	Časté
Nevoľnosť	Veľmi časté	Časté
Hnačka	Veľmi časté	
Vracanie	Veľmi časté	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Vyrážka ⁿ	Časté	
Svrbenie	Časté	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Muskuloskeletálna bolesť ^o	Veľmi časté	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Únava ^p	Veľmi časté	Časté
Reakcie v mieste podania injekcie ^q	Veľmi časté	
Horúčka ^r	Veľmi časté	Menej časté
Edém ^s	Veľmi časté	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Zvýšená alanínaminotransferáza	Časté	Menej 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 verzie 5.0

^aVírusová infekcia zahŕňa asymptomatický COVID-19, COVID-19, cytomegalovírusovú infekciu, reaktiváciu cytomegalovírusovej infekcie, vírusovú gastroenteritídu, herpes simplex, herpes zoster a orálny herpes

^bPneumónia zahŕňa pneumóniu COVID-19 a pneumóniu

^cInfekcia horných dýchacích ciest zahŕňa laryngitídu, faryngitídu, infekciu respiračným syncytiálnym vírusom, rinitídu, rinovírusovú infekciu a infekciu horných dýchacích ciest

^dPlesňová infekcia zahŕňa kandidovú infekciu, ezofageálnu kandidózu a orálnu kandidózu

^eSepsa zahŕňa bakteriémiu, sepsu a septický šok

^fNeutropénia zahŕňa neutropéniu a znížený počet neutrofilov

^gAnémia zahŕňa anémiu a zníženú hladinu feritínu v sére

^hTrombocytopénia zahŕňa znížený počet krvných doštičiek a trombocytopéniu

ⁱLymfopénia zahŕňa znížený počet lymfocytov a lymfopéniu

^jNežiaduce reakcie CRS a ICANS boli hodnotené na základe kritérií Americkej spoločnosti pre transplantáciu a bunkovú terapiu (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT)

^kSyndróm z rozpadu nádoru bol hodnotený na základe Cairo-Bishop

^lSrdcové arytmie zahŕňajú bradykardiu, sínusovú bradykardiu, sínusovú tachykardiu, supraventrikulárnu tachykardiu a tachykardiu

^mAbdominálna bolesť zahŕňa abdominálny diskomfort, abdominálnu bolesť, bolesť v dolnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha a citlivosť brucha

ⁿVyrážka zahŕňa vyrážku, erytematóznu vyrážku, makulo-papulárnu vyrážku a pustulárnu vyrážku

^oMuskuloskeletálna 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

^pÚnava zahŕňa asténiu, únavu a letargiu

^qReakcie 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, zdureníe 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

^rHorúčka zahŕňa zvýšenú telesnú teplotu a horúčku

^sEdém zahŕňa edém tváre, celkový edém, edém, periférny edém a periférny opuch

^tZnížený sodík v krvi zahŕňa zníženie sodíka v krvi a hyponatriémiu

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm uvoľňovania cytokínov

CRS akéhokoľvek stupňa sa vyskytol u 51 % (85/167) pacientov liečených epkoritamabom. Incidencia 1. stupňa bola 31 %, 2. stupňa 17 % a 3. stupeň sa vyskytol u 3,0 % pacientov. Rekurentný CRS sa vyskytol u 17 % pacientov. CRS akéhokoľvek stupňa sa vyskytol u 6,6 % pacientov po úvodnej dávke (cyklus 1, 1. deň), 13 % po strednej dávke (cyklus 1, 8. deň), 44 % po prvej plnej dávke (cyklus 1, 15. deň), 4,6 % po druhej úplnej dávke (cyklus 1, 22. deň) a 2,8 % po tretej plnej dávke (cyklus 2, 1. deň) alebo neskôr. Medián času do nástupu CRS od poslednej podanej dávky epkoritamabu bol 2 dni (rozsah: 1 až 11 dní). Medián času do nástupu po prvej úplnej dávke bol 20,2 hodiny (rozsah: 0,2 až 7 dní). CRS ustúpil u 100 % pacientov a medián trvania udalostí CRS bol 2 dni (rozsah 0,1 až 27 dní).

U 85 pacientov, u ktorých sa vyskytol CRS, najčastejšie prejavy a príznaky CRS zahŕňali horúčku (99 %), hypotenziu (31 %) a hypoxiu (19 %). Ďalšie prejavy a príznaky CRS u viac ako dvoch pacientov zahŕňali zimnicu (11 %), tachykardiu (vrátane sínusovej tachykardie (9 %)), dyspnoe (3,5 %) a bolesť hlavy (3,5 %). Súbežne s CRS sa u 2,4 % pacientov s CRS prechodne zvýšili hladiny pečeneových enzýmov (ALT alebo AST > 3 x ULN). Pokyny na monitorovanie a manažment sú uvedené v častiach 4.2 a 4.4.

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami

ICANS sa vyskytol u 6,0 % pacientov liečených epkoritamabom; u 4,2 % sa vyskytol 1. stupeň a u 1,2 % 2. stupeň. U jedného pacienta (0,6 %) sa vyskytla udalosť ICANS 5. stupňa (fatálna). Medián času do prvého nástupu ICANS od začiatku liečby epkoritamabom (cyklus 1, 1. deň) bol 16,5 dňa (rozsah: 8 až 141 dní). ICANS ustúpil u 90 % (9/10) pacientov s podpornou starostlivosťou. Medián času do ústupu ICANS bol 5 dní (rozsah: 1 až 9 dní). U 10 pacientov s ICANS bol nástup ICANS pred CRS u 20 % pacientov, súbežne s CRS u 40 %, po nástupe CRS u 10 % a bez prítomnosti CRS u 30 %.

Závažné infekcie

Závažné infekcie akéhokoľvek stupňa sa vyskytli u 25 % pacientov 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.

Neutropénia

Neutropénia akéhokoľvek stupňa sa vyskytla u 31 % pacientov vrátane 23 % udalostí 3. – 4. stupňa. Medián času do nástupu prvej udalosti neutropénie/zníženého počtu neutrofilov bol 65 dní (rozsah: 1 až 750 dní) s mediánom trvania 15 dní (rozsah: 2 až 155 dní). Z 51 pacientov s udalosťami neutropénie/zníženého počtu neutrofilov dostalo 51 % na liečbu týchto udalostí G-CSF.

Syndróm z rozpadu nádoru

TLS sa vyskytol u 1,8 % pacientov. U jedného pacienta došlo k nástupu na 14. deň s odznením na 17. deň. U ďalších dvoch pacientov došlo k nástupu na 8. deň a 33. deň a v oboch prípadoch udalosti prebiehali až do času úmrtia; tieto úmrtia boli v dôsledku progresie ochorenia.

Vzplanutie nádoru

Vzplanutie nádoru sa vyskytlo u 3,0 % pacientov, pričom všetky boli 2. stupňa. Medián času do vzniku bol 17 dní (rozsah 9 až 34 dní) a medián trvania bol 15,5 dňa (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 akéhokoľvek 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: antineoplastické látky, iné antineoplastické látky, ATC kód: zatiaľ nepridelený

Mechanizmus účinku

Epkoritamab je humanizovaná bispecifická 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/ μ l 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 a následná expanzia T-buniek v nasledujúcom cykle.

Po subkutánnom podaní epkoritamabu došlo k prechodným a miernym zvýšeniam cirkulujúcich hladín vybraných cytokínov (IFN- γ , TNF α , 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.

Imunogenicita

Bežne sa detegovali protilátky proti lieku (ADA). V štúdiách GCT3013-01 a GCT3013-04 bol výskyt ADA vyvolaných liečbou pri schválenom dávkovacom režime 48 mg v cieľovej populácii s DLBCL 2,9 % (2,9 % pozitívnych; 2,9 % neurčitých a 94,3 % negatívnych, $N = 140$ hodnotiteľných pacientov) resp. 2,6 % (2,6 % pozitívnych; 2,6 % neurčitých a 94,9 % negatívnych, $N = 39$ hodnotiteľných pacientov). 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

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 líniiach 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 -násobnou oproti

hornému limitu normálu, 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 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 7.

Tabuľka 7 Demografické a východiskové charakteristiky pacientov s DLBCL v štúdiu 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)
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 centrálného 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 voči ≥ 2 po sebe nasledujúcim líniám predchádzajúcej protilymfómovej liečby ^b	104 (75)
Refraktérne voči poslednej línii systémovej antineoplastickej liečby ^b	114 (82)
Refraktérne voči predchádzajúcej anti-CD20 liečbe	117 (84)

Charakteristiky	(N = 139)
Refraktérne voči CAR-T	39 (28)
^a Pacient sa pokladá za primárne refraktérneho, ak je pacient refraktérny na prvolínióvu 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 štádia Ann Arbor. ^d Post hoc analýza FISH centrálnym laboratóriom sa vykonala na dostupných diagnostických východiskových sekciách nádorového tkaniva od 88 pacientov s DLBCL.	

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bola celková miera odpovede (overall response rate, ORR) stanovená podľa kritérií Lugano (2014) na základe hodnotenia nezávislou hodnotiacou komisiou (IRC). Medián času sledovania bol 10,7 mesiaca (rozsah: 0,3 až 17,9 mesiaca). Medián trvania expozície bol 4,1 mesiaca (rozsah: 0 až 18 mesiacov).

Tabuľka 8 Výsledky účinnosti v štúdií 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 odpoveď, DOR = trvanie odpovede, DOCR = trvanie kompletnej odpovede, IRC = nezávislá hodnotiacia komisia, ORR = celková miera odpovede, PR = parciálna odpoveď, TTR = čas do odpovede ^a Stanovené kritériami Lugano (2014) podľa hodnotenia nezávislej hodnotiacej komisie (IRC) ^b Zahrňa 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).

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 zreých 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.

Na základe modelovania populačnej farmakokinetiky podľa jednotlivých odhadovaných expozícií po odporúčanej s.c. dávke epkoritamabu 48 mg je geometrický priemer (% VK) C_{max} epkoritamabu 10,8 $\mu\text{g/ml}$ (41,7 %) a AUC_{0-7d} je 68,9 $\text{dňa} \cdot \mu\text{g/ml}$ (45,1 %) na konci schémy týždenného dávkovania. C_{trough} v 12. týždni je 8,41 (53,3 %) $\mu\text{g/ml}$.

Geometrický priemer (% VK) C_{max} epkoritamabu je 7,52 $\mu\text{g/ml}$ (41,1 %) a AUC_{0-14d} je 82,6 $\text{dňa} \cdot \mu\text{g/ml}$ (49,3 %) na konci schémy dávkovania jedenkrát za dva týždne. C_{trough} pre schému dávkovania jedenkrát za dva týždne je 4,1 (73,9 %) $\mu\text{g/ml}$.

Geometrický priemer (% VK) C_{max} epkoritamabu je 4,76 $\mu\text{g/ml}$ (51,6 %) a AUC_{0-28d} je 74,3 $\text{dňa} \cdot \mu\text{g/ml}$ (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 %) $\mu\text{g/ml}$.

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) centrálného distribučného objemu je podľa modelovania farmakokinetiky populácie 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) klírnsu (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 klírnsom kreatinínu ($CL_{cr} \geq 30 \text{ ml/min}$ až $CL_{cr} < 90 \text{ ml/min}$) ani ľahkej poruchy funkcie pečene (celkový bilirubín \leq 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 ($CL_{cr} < 30 \text{ ml/min}$) 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 144 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 štúdiu intravenózne 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 a 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 rekonštitúcii/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 slabozltý. Roztok nepoužívajte, ak má zmenenú farbu alebo je zakalený alebo sú prítomné cudzie častice.

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

Pokyny na prípravu 48 mg úplnej dávky - riedenie nie je potrebné

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 na 1 hodinu. |

	c. Injekčnú liekovku s epkoritamabom jemne premiešajte. Injekčnú liekovku NEVORTEXUJTE 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 denným časom. Uchovávanie pripraveného epkoritamabu, pozri časť 6.3.
4)	Injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť epkoritamabu zlikvidujte v súlade s miestnymi 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

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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.
- Požiadavka na vykonanie postregistračných opatrení

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má do určeného termínu vykonať nasledovné opatrenia:

Popis	Termín vykonania
PAES: Držiteľ rozhodnutia o registrácii má predložiť aktualizovanú CSR pre časť zvyšovania dávky štúdie GCT3013-01.	22. december 2023

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ 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 sa má po jednej alebo viacerých líniách systémovej liečby predložiť primárna (vrátane analýzy OS) a finálna CSR pre štúdiu GCT3013-05. - Primárna analýza CSR (vrátane finálnej analýzy OS) – do dátumu: Q4/2024 - Finálna CSR – do dátumu: Q1/2029.	Q4/2024 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 odovzdať konečné CSR z pilotnej kohorty aNHL štúdie GCT3013-01.	Q3/2026

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 koncentrát na 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

Koncentrát na injekčný roztok

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím zried'te.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Tu otvorte.

Viac informácií a podporu pre Tepkinly nájdete na adrese www.tepkinly.eu alebo zosnímajte tento kód.

QR kód

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU 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

Uchovávajúce a prepravujúce v chlade.

Neuchovávajúce v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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 OKOMPC
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 sterilný koncentrát
epkoritamab
s.c. po nariadení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

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 a podporu pre Tepkinly nájdete na adrese www.tepkinly.eu alebo zosnímajte tento kód.

QR kód

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU 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

Uchovávajúce a prepravujúce v chlade.

Neuchovávajúce v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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
ŠTÍTKU 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 koncentrát na 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 sestere, 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), 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 pred tým, ako vám bude podaný Tepkinly.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Tepkinly, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik 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 pred tým, 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 ošetrovanie.

- **Syndróm uvoľňovania cytokínov** – 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.
- **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.
- **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“.
- **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.

Deti a dospelí

Neodporúča sa používať Tepkinly u detí a dospelých 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, poradte 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 otehotníte, 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 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.

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

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.

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 svojim 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
- krčče
- 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)
- znížený hlad
- nepravidelný tlkot srdca
- bolesť kostí, kĺbov, väzov a svalov
- bolesť v oblasti brucha
- bolesť hlavy
- nevoľnosť
- hnačka
- vracanie
- 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 (trombocytopenia)

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí

- horúčka kvôli infekcii pri nízkych hodnotách bielych krviniek (febrilná neutropénia)
- infekcie horných dýchacích ciest (infekcia dýchacích ciest)
- 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 reakcie organizmu na infekciu (sepsa)
- zníženie počtu určitého typu bielych krviniek, nazývaných lymfocyty, ktoré môže ovplyvniť schopnosť organizmu bojovať s infekciou (lymfopénia)
- rýchly rozpad nádorových buniek, ktorý vedie k chemickým zmenám v krvi a poškodeniu orgánov vrátane obličiek, srdca a pečene (syndróm z rozpadu nádoru)
- nadbytočná tekutina okolo pľúc, ktorá môže sťažovať dýchanie (pleurálny výpotok);
- vyrážka
- 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 uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajú a prepravujú v chlade (2 °C – 8 °C).
- Neuchovávajú v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Tepkinly 4 mg/0,8 ml je koncentrovaný roztok a pred použitím sa musí zriediť.
- 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 riediaci roztok zahriať na izbovú teplotu

Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik zlikviduje akýkoľvek nepoužitý liek podľa miestnych 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“ a „Tepkinly obsahuje sorbitol“).

Ako vyzerá Tepkinly a obsah balenia

Tepkinly je koncentrát na 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

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: +44 (0)1628 561090

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>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Podrobné a aktualizované informácie o tomto lieku sú k dispozícii aj po zosnímaní QR kódu, ktorý je uvedený nižšie alebo na vonkajšom obale pomocou smartfónu. Tie isté informácie sú k dispozícii aj na nasledujúcej webovej adrese: www.tepkinly.eu

QR kód

Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočítať alebo ak chcete požiadať o jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačení 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:

Epkoritamab sa pripravuje a podáva ako subkutánnu 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 slabozltý. Roztok nepoužívajte, ak má zmenenú farbu alebo je zakalený alebo sú prítomné cudzie častice.

Pokyny na prípravu 0,16 mg úvodnej dávky - sú potrebné 2 riedenia

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 na 1 hodinu.
 - c) Injekčnú liekovku s Tepkinly jemne premiešajte.

Injekčnú liekovku **NEVORTEXUJTE** 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% sterilného (9 mg/ml) 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
 - a) 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 denným časom.
- 6) Injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť Tepkinly zlikvidujte v súlade s miestnymi požiadavkami.

Pokyny na prípravu 0,8 mg strednej dávky - je potrebné 1 riedenie

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 na 1 hodinu.
 - c) Injekčnú liekovku s Tepkinly jemne premiešajte.

Injekčnú liekovku **NEVORTEXUJTE** 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
 - a) 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 denným časom.
- 5) Injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť Tepkinly zlikvidujte v súlade s miestnymi požiadavkami.

Sledovateľnosť

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. Kartú pacienta majte vždy pri sebe.
- Kartú 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 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), 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 pred tým, ako vám bude podaný Tepkinly.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Tepkinly, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik 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 pred tým, 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 ošetrovanie.

- **Syndróm uvoľňovania cytokínov** – 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.
- **ICANS (syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami)** – príznaky môžu zahŕňať ťažkosti s používaním jazyka (vrátane reči, porozumenia písania a čítanie), ospalosť, zmätenosť/dezorientáciu, svalovú slabosť, záchvaty, opuch časti mozgu a stratu pamäti.
- **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“.
- **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.

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, poradte 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 otehotníte, 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 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.

3. Ako sa Tepkinly podáva

O vašu liečbu sa bude starať lekár so skúsenosťami s liečbou rakoviny. Dodržiavajte schému liečby, ktorý 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 poskytnie 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 prednizolón alebo ekvivalent
- antihistaminikum – ako je difenhydramín
- paracetamol

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.

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 oneskorit' 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 svojim 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 neprejavujú 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
- krčče
- 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)
- znížený hlad
- nepravidelný tlkot srdca
- bolesť kostí, kĺbov, väzov a svalov
- bolesť v oblasti brucha
- bolesť hlavy
- nevoľnosť
- hnačka
- vracanie
- 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)

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí

- horúčka kvôli infekcii pri nízkych hodnotách bielych krviniek (febrilná neutropénia)
- infekcie horných dýchacích ciest (infekcia dýchacích ciest)
- 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 reakcie organizmu na infekciu (sepsa)
- zníženie počtu určitého typu bielych krviniek, nazývaných lymfocyty, ktoré môže ovplyvniť schopnosť organizmu bojovať s infekciou (lymfopénia)
- rýchly rozpad nádorových buniek, ktorý vedie k chemickým zmenám v krvi a poškodeniu orgánov vrátane obličiek, srdca a pečene (syndróm z rozpadu nádoru)
- nadbytočná tekutina okolo pľúc, ktorá môže sťažovať dýchanie (pleurálny výpotok)
- vyrážka
- 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 uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajú a prepravujú v chlade (2 °C – 8 °C).
- Neuchovávajú v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchovávajú 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 miestnych 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“ a „Tepkinly obsahuje sorbitol“).

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Podrobné a aktualizované informácie o tomto lieku sú k dispozícii aj po zosnímaní QR kódu, ktorý je uvedený nižšie alebo na vonkajšom obale pomocou smartfónu. Tie isté informácie sú k dispozícii aj na nasledujúcej webovej adrese: www.tepkinly.eu

QR kód

Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočítať alebo ak chcete požiadať o jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačení 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 slabozltý. 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 na 1 hodinu. c. Injekčnú liekovku s Tepkinly jemne premiešajte. Injekčnú liekovku NEVORTEXUJTE 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 denným časom.
4)	Injekčnú liekovku a akúkoľvek nepoužitú časť Tepkinly zlikvidujte v súlade s miestnymi 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.