

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Tepkinly 4 mg/0,8 ml koncentrat za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 0,8-ml viala vsebuje 4 mg epkoritamaba v koncentraciji 5 mg/ml.

Vsaka viala vsebuje prebitek, ki omogoča odvzem označene količine.

Epkoritamab je humanizirani imunoglobulin G1 (IgG1)-bispecifično protitelo proti antigenoma CD3 in CD20, ki se pridobiva s tehnologijo rekombinantne DNA iz celic ovarija kitajskega hrčka.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala zdravila Tepkinly vsebuje 21,9 mg sorbitola. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za injiciranje (sterilni koncentrat)

Brezbarvna do rahlo rumena raztopina s pH 5,5 in osmolalnostjo približno 211 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tepkinly je indicirano za samostojno zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim ali refraktarnim difuznim velikoceličnim limfomom B (DVCBL) po dveh ali več linijah sistemske terapije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Tepkinly se lahko daje samo pod nadzorom zdravstvenega osebja, usposobljenega za zdravljenje raka. Pred dajanjem epkoritamaba v 1. ciklu mora biti na voljo vsaj 1 odmerek tocilizumaba za uporabo v primeru sindroma sproščanja citokinov (CRS - cytokine release syndrome). Na voljo mora biti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah po uporabi predhodnega odmerka tocilizumaba.

Odmerjanje

Priporočena premedikacija in režim odmerjanja

Zdravilo Tepkinly je treba dajati v skladu z naslednjim režimom odmerjanja v 28-dnevnih ciklih, ki je natančneje opredeljen v preglednici 1.

Preglednica 1 Režim odmerjanja

Razpored odmerjanja	Cikel zdravljenja	Dnevi	Odmerek epkoritamaba (mg) ^a
Tedensko	1. cikel	1	0,16 mg (1. odmerek za postopno zviševanje)
		8	0,8 mg (2. odmerek za postopno zviševanje)
		15	48 mg (1. polni odmerek)
		22	48 mg
Tedensko	2. in 3. cikel	1, 8, 15, 22	48 mg
Vsaka dva tedna	4.–9. cikel	1, 15	48 mg
Vsake štiri tedne	10. cikel in nadaljnji cikli	1	48 mg

^a0,16 mg je osnovni odmerek, 0,8 mg je vmesni odmerek in 48 mg je polni odmerek.

Zdravilo Tepkinly je treba dajati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Podrobnosti o priporočeni premedikaciji proti CRS so navedeni v preglednici 2.

Preglednica 2 Premedikacija za epkoritamab

Cikel	Bolnik, ki potrebuje premedikacijo	Premedikacija	Dajanje
1. cikel	Vsi bolniki	Prednizolon (100 mg peroralno ali intravensko) ali deksametazon (15 mg peroralno ali intravensko) ali enakovredno zdravilo	<ul style="list-style-type: none"> Od 30 do 120 minut pred vsakim tedenskim dajanjem epkoritamaba in tri zaporedne dni po vsakem tedenskem dajanju epkoritamaba v 1. ciklu
		<ul style="list-style-type: none"> Difenhidramin (50 mg peroralno ali intravensko) ali enakovredno zdravilo Paracetamol (od 650 do 1000 mg peroralno) 	<ul style="list-style-type: none"> Od 30 do 120 minut pred vsakim tedenskim dajanjem epkoritamaba
2. cikel in nadaljnji cikli	Bolniki, pri katerih se je ob prejemu predhodnega odmerka pojavil CRS 2. ali 3. stopnje ^a	Prednizolon (100 mg peroralno ali intravensko) ali deksametazon (15 mg peroralno ali intravensko) ali enakovredno zdravilo	<ul style="list-style-type: none"> Od 30 do 120 minut pred naslednjim dajanjem epkoritamaba po dogodku CRS 2. ali 3. stopnje^a in tri zaporedne dni po vsakem naslednjem

			dajanju epkoritamaba, dokler se epkoritamab daje brez nadaljnjih dogodkov CRS 2. ali višje stopnje
^a Po dogodku CRS 4. stopnje se pri bolnikih trajno ukine dajanje epkoritamaba.			

Močno se priporoča profilaksa pljučnice, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PCP), in profilaksa okužb s herpes virusi, še zlasti med sočasno uporabo steroidov.

Zdravilo Tepkinly je treba dajati ustrezno hidriranim bolnikom. Bolnikom, pri katerih obstaja povečano tveganje za klinični sindrom tumorske lize (CTLS – clinical tumour lysis syndrome), se priporoča hidracija in profilaktično zdravljenje z zdravili za zmanjšanje ravni sečne kisline.

Po dajanju epkoritamaba je pri bolnikih potrebno spremljanje znakov in simptomov CRS in/ali sindroma nevrotoksičnosti, povezanega z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS – immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). Bolnike je treba po odmerku 48 mg, ki ga prejmejo 15. dan 1. cikla, hospitalizirati za 24 ur zaradi spremljanja znakov in simptomov CRS in/ali ICANS. Bolnikom je treba pojasniti znake in simptome, povezane s CRS in ICANS, in jim naročiti, naj ob pojavu znakov ali simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč, ne glede na čas pojava znakov ali simptomov (glejte poglavje 4.4).

Spremembe odmerjanja in obravnava neželenih učinkov

Sindrom sproščanja citokinov (CRS)

Pri bolnikih, zdravljenih z epkoritamabom, se lahko razvije CRS.

Oceniti in zdraviti je potrebno druge vzroke povišane telesne temperature, hipoksije in hipotenzije. Če sumite na CRS, ukrepajte v skladu s priporočili iz preglednice 3. Bolnike, pri katerih se pojavi CRS, je treba ob naslednjem predvidenem dajanju epkoritamaba pogosteje spremljati.

Preglednica 3 Ocena CRS in priporočila za obravnavo

Stopnja^a	Priporočeno zdravljenje	Sprememba odmerjanja epkoritamaba
1. stopnja <ul style="list-style-type: none"> Povišana telesna temperatura ($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$) 	Zagotovite podporno oskrbo, kot so antipiretiki in intravenska hidracija. Lahko se uvede deksametazon ^b . V primeru višje starosti, velike tumorske obremenitve, tumorskih celic v krvnem obtoku, neodzivnosti povišane telesne temperature na antipiretike. <ul style="list-style-type: none"> Razmisliti je treba o anticitokinskem zdravljenju, tocilizumabu^d. Za CRS s sočasnim ICANS glejte preglednico 4 .	Začasno prekinite dajanje epkoritamaba, dokler dogodek CRS ne izzveni.
2. stopnja <ul style="list-style-type: none"> Povišana telesna temperatura ($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$) 	Zagotovite podporno oskrbo, kot so antipiretiki in intravenska hidracija. Razmisliti je treba o deksametazonu ^b .	Začasno prekinite dajanje epkoritamaba, dokler dogodek CRS ne izzveni.

<p>in</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipotenzija, ki ne zahteva vazopresorjev <p>in/ali</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipoksija, ki zahteva nizkopretočni kisik^e prek nosne kanile ali dovajanje kisika na način »blow-by« (izvor kisika, ki se ga drži poleg obraza) 	<p>Priporočljivo je anticitokinsko zdravljenje, tocilizumab^d.</p> <p>Če se CRS ne odziva na deksametazon in tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • je treba dajati druge imunosupresive^g in metilprednizolon 1000 mg/dan intravensko do kliničnega izboljšanja. <p>Za CRS s sočasnimi ICANS glejte preglednico 4.</p>	
<p>3. stopnja</p> <ul style="list-style-type: none"> • Povišana telesna temperatura ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) <p>in</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipotenzija, ki zahteva vazopresorje z vazopresinom ali brez njega <p>in/ali</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipoksija, ki zahteva visokopretočni kisik^f prek nosne kanile, obrazno masko, NRB (»non-rebreather«) masko ali Venturijevo masko 	<p>Zagotovite podporno oskrbo, kot so antipiretiki in intravenska hidracija.</p> <p>Dati je treba deksametazon^c.</p> <p>Priporočljivo je anticitokinsko zdravljenje, tocilizumab^d.</p> <p>Če se CRS ne odziva na deksametazon in tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • je treba dajati druge imunosupresive^g in metilprednizolon 1000 mg/dan intravensko do kliničnega izboljšanja. <p>Za CRS s sočasnimi ICANS glejte preglednico 4.</p>	<p>Začasno prekinite dajanje epkoritamaba, dokler dogodek CRS ne izzveni.</p> <p>V primeru dogodka CRS 3. stopnje, ki traja dlje kot 72 ur, je treba zdravljenje z epkoritamabom ukiniti.</p> <p>Če se pojavita več kot dva ločena dogodka CRS 3. stopnje, tudi če vsak dogodek v 72 urah izzveni do 2. stopnje, je treba zdravljenje z epkoritamabom ukiniti.</p>
<p>4. stopnja</p> <ul style="list-style-type: none"> • Povišana telesna temperatura ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) <p>in</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipotenzija, ki zahteva ≥ 2 vazopresorje 	<p>Zagotovite podporno oskrbo, kot so antipiretiki in intravenska hidracija.</p> <p>Dati je treba deksametazon^c.</p> <p>Priporočljivo je anticitokinsko zdravljenje, tocilizumab^d.</p> <p>Če se CRS ne odziva na deksametazon in tocilizumab</p>	<p>Trajno ukinite epkoritamab.</p>

<p>v (razen vazopresina)</p> <p>in/ali</p> <ul style="list-style-type: none"> hipoksija, ki zahteva predihavanje s pozitivnim tlakom (npr. CPAP, BiPAP, intubacija in mehansko predihavanje) 	<ul style="list-style-type: none"> je treba dajati druge imunosupresive^g in metilprednizolon 1000 mg/dan intravensko do kliničnega izboljšanja. <p>Za CRS s sočasnimi ICANS glejte preglednico 4.</p>	
<p>^aCRS so presojali z uporabo meril ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy).</p> <p>^bDati je treba deksametazon v odmerku 10–20 mg na dan (ali enakovredno zdravilo).</p> <p>^cDati je treba deksametazon v odmerku 10–20 mg, intravensko vsakih 6 ur.</p> <p>^dTocilizumab v odmerku 8 mg/kg intravensko v trajanju 1 ure (največ 800 mg na odmerek). Po potrebi ponovite dajanje tocilizumaba po najmanj 8 urah. Največ 2 odmerka v 24 urah.</p> <p>^eNizkopretočni kisik je opredeljen kot kisik, ki se dovaja z < 6 l/minuto.</p> <p>^fVisokopretočni kisik je opredeljen kot kisik, ki se dovaja s pretokom ≥ 6 l/minuto.</p> <p>^gRiegler L et al. (2019)</p>		

Sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektivnimi celicami (ICANS)

Spremljati je treba bolnike glede znakov in simptomov ICANS. Izključiti je potrebno druge vzroke za nevrološke simptome. Če sumite na ICANS, ukrepajte v skladu s priporočili iz preglednice 4.

Preglednica 4 Stopnje ICANS in priporočila za obravnavo

Stopnja^a	Priporočeno zdravljenje	Sprememba odmerjanja epkoritamaba
<p>1. stopnja^b Ocena ICE^c 7–9^b ali zmanjšana stopnja zavesti^b: spontano zbujanje</p>	<p>Zdravljenje z deksametazonom^d.</p> <p>Razmislite o nesedativnem antiepileptiku (npr. levetiracetam), dokler ICANS ne izzveni.</p> <p>Brez sočasnega CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anticitotoksično zdravljenje ni priporočeno. <p>Za ICANS s sočasnimi CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zdravljenje z deksametazonom^d. Če je mogoče, izberite imunosupresivne alternative^e tocilizumabu. 	<p>Začasno ustavite dajanje epkoritamaba, dokler dogodek ne izzveni.</p>
<p>2. stopnja^b Ocena ICE^c 3–6 ali zmanjšana stopnja zavesti^b: zbudi se ob glasovnem pozivu</p>	<p>Zdravljenje z deksametazonom^f.</p>	<p>Začasno ustavite dajanje epkoritamaba, dokler dogodek ne izzveni.</p>

Stopnja ^a	Priporočeno zdravljenje	Sprememba odmerjanja epkoritamaba
	<p>Razmislite o nesedativnem antiepileptiku (npr. levetiracetam), dokler ICANS ne izzveni.</p> <p>Brez sočasnega CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticitokinsko zdravljenje ni priporočeno. <p>Za ICANS s sočasnim CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdravljenje z deksametazonom^d. • Če je mogoče, izberite imunosupresivne alternative^e tocilizumabu. 	
<p>3. stopnja^b Ocena ICE^c 0–2 ali zmanjšana stopnja zavesti^b: zbudi se samo ob taktilnem dražljaju ali</p> <p>epileptični napadi^b, bodisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kakršen koli klinični epileptični napad, žariščni ali generalizirani, ki hitro izzveni, <p>ali</p> <ul style="list-style-type: none"> • nekonvulzivni epileptični napadi na elektroencefalogramu (EEG), ki izzvenijo ob zdravljenju, ali povišan intrakranialni tlak: žariščni/lokalni edem^b, viden na nevroradiološki preiskavi^c 	<p>Zdravljenje z deksametazonom^g.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Če ni odziva, začnite dajati metilprednizolon v odmerku 1000 mg/dan. <p>Razmislite o nesedativnem antiepileptiku (npr. levetiracetam), dokler ICANS ne izzveni.</p> <p>Brez sočasnega CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticitokinsko zdravljenje ni priporočeno. <p>Za ICANS s sočasnim CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdravljenje z deksametazonom. <ul style="list-style-type: none"> ○ Če ni odziva, začnite dajati metilprednizolon v odmerku 1000 mg/dan. • Če je mogoče, izberite imunosupresivne alternative^e tocilizumabu. 	<p>Trajno ukinite epkoritamab.</p>
<p>4. stopnja^b Ocena ICE^{c, b} 0 ali zmanjšana stopnja zavesti^b, bodisi:</p>	<p>Zdravljenje z deksametazonom^g.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Če ni odziva, začnite dajati metilprednizolon v odmerku 1000 mg/dan. 	<p>Trajno ukinite epkoritamab.</p>

Stopnja ^a	Priporočeno zdravljenje	Sprememba odmerjanja epkoritamaba
<ul style="list-style-type: none"> • bolnika ni mogoče zbuditi ali so za njegovo zbujanje potrebni močni ali ponavljajoči taktilni dražljaji ali • stupor ali koma ali <p>epileptični napadi^b, bodisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • smrtno nevaren podaljšan epileptični napad (> 5 minut) ali • ponavljajoči se klinični ali električni epileptični napadi brez vmesnega povratka v izhodiščno stanje ali <p>spremembe motorike^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • globoka žariščna motorična šibkost, kot je hemipareza ali parapareza, ali povišan intrakranialni tlak/možganski edem^b z znaki/simptomi, kot so: • difuzni možganski edem, viden na nevroradiološki preiskavi, ali • decerebracijska ali dekortikacijska drža <p>ali</p> <ul style="list-style-type: none"> • pareza šestega možganskega živca ali • papiloedem ali • Cushingova triada 	<p>Razmislite o nesedativnem antiepileptiku (npr. levetiracetam), dokler ICANS ne izzveni.</p> <p>Brez sočasnega CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticitotoksično zdravljenje ni priporočeno. <p>Za ICANS s sočasnim CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdravljenje z deksametazonom. <ul style="list-style-type: none"> ○ Če ni odziva, začnite dajati metilprednizolon v odmerku 1000 mg/dan. • Če je mogoče, izberite imunosupresivne alternativee tocilizumabu. 	

^aICANS so presojali z uporabo meril ASTCT za enotno razvrščanje ICANS.

^bStopnja ICANS se določi glede na najresnejši dogodek (ocena ICE, raven zavesti, epileptični napadi, spremembe motorike, zvišan intrakranialni tlak/možganski edem), ki ga ni mogoče pripisati nobenemu drugemu vzroku.

^cČe je bolnika mogoče zbuditi in je pri njem mogoče oceniti encefalopatijo zaradi imunskih efektorskih celic (ICE – immune effector cell-associated encephalopathy), ocenite naslednje: orientacija (orientacija glede na leto, mesec, mesto, bolnišnico = 4 točke); poimenovanje (poimenuje 3 predmete, npr. pokaže na uro, pisalo, gumb = 3 točke); upoštevanje navodil (npr. „pokažite dva prsta“ ali „zaprite oči in iztegnite jezik“ = 1 točka); pisanje (zmožen je napisati običajen stavek = 1 točka); in pozornost (štetje od 100 nazaj v korakih po 10 = 1 točka). Če bolnika ni mogoče zbuditi in pri njem ni mogoče izvesti ocenjevanja ICE (ICANS 4. stopnje) = 0 točk.

^dDati je treba deksametazon v odmerku 10 mg, intravensko vsakih 12 ur

^eRiegler L et al. (2019)

^fDeksametazon v odmerku 10–20 mg, intravensko vsakih 12 ur

^gDeksametazon v odmerku 10–20 mg, intravensko vsakih 6 ur

Preglednica 5 Priporočene spremembe odmerjanja v primeru drugih neželenih učinkov

Neželeni učinek ¹	Resnost ¹	Ukrep
Okužbe (glejte poglavje 4.4)	1.-4. stopnje	<ul style="list-style-type: none"> Začasno ustavite dajanje epkoritamaba pri bolnikih z aktivno okužbo, dokler okužba ne izzveni Pri 4. stopnji razmislite o trajni ukinitvi zdravila Tepkinly
Nevtropenija ali febrilna nevtropenija (glejte poglavje 4.8)	Absolutno število nevtrofilcev manj kot $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Začasno ustavite dajanje epkoritamaba, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže ravni $0,5 \times 10^9/l$ ali več
Trombocitopenija (glejte poglavje 4.8)	Število trombocitov manj kot $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Začasno ustavite dajanje epkoritamaba, dokler število trombocitov ne doseže ravni $50 \times 10^9/l$ ali več
Drugi neželeni učinki (glejte poglavje 4.8)	3. stopnja ali višja	<ul style="list-style-type: none"> Začasno ustavite dajanje epkoritamaba dokler toksičnost ne izzveni do 1. stopnje ali do izhodiščne vrednosti
¹ Na podlagi običajnih terminoloških meril za neželene dogodke Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), različica 5.0.		

Izpuščen ali odložen odmerek

Potreben je nov osnovni cikel (enak 1. ciklu s standardno profilakso za CRS):

- če je med osnovnim odmerkom (0,16 mg) in vmesnim odmerkom (0,8 mg) minilo več kot 8 dni ali
- če je med vmesnim odmerkom (0,8 mg) in prvim polnim odmerkom (48 mg) minilo več kot 14 dni ali
- če je med dvema polnima odmerkoma (48 mg) minilo več kot 6 tednov.

Po novem osnovnem ciklu mora bolnik zdravljenje nadaljevati s 1. dnevom naslednjega načrtovanega cikla zdravljenja (ki sledi ciklu, v katerem je prišlo do odložitve odmerka).

Posebne populacije

Okvara ledvic

Prilaganje odmerka pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni potrebno. Epkoritamaba niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in končno ledvično odpovedjo.

Za bolnike s hudo okvaro ledvic in končno ledvično odpovedjo ni mogoče dati priporočila glede odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Prilaganje odmerka pri bolnikih z blago okvaro jeter ni potrebno. Epkoritamaba niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (opredeljeno kot skupni bilirubin > 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) in katera koli vrednost AST), na voljo so omejeni podatki za bolnike z zmerno okvaro jeter (opredeljeno kot skupni bilirubin > 1,5 do 3-kratnik ZMN in katera koli vrednost AST). Za bolnike z zmerno do hudo okvaro jeter ni mogoče dati priporočila glede odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Prilaganje odmerjanja pri bolnikih, starih 65 let ali več, ni potrebno (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tepkinly pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Tepkinly je za subkutano uporabo. Dajati se sme samo s subkutano injekcijo, po možnosti v spodnji del trebuha ali stegno. Priporoča se menjava mesta injiciranja z leve na desno stran ali obratno, zlasti med tedenskim razporedom dajanja (npr. od 1. do 3. cikla).

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Sindrom sproščanja citokinov (CRS)

Pri bolnikih, ki so prejeli epkoritamab, se je pojavil CRS; ta je lahko življenje ogrožajoč ali se konča s smrtnim izidom. Najpogostejši znaki in simptomi CRS vključujejo pireksijo, hipotenzijo in hipoksijo. Drugi znaki in simptomi CRS pri več kot dveh bolnikih vključujejo mrazenje, tahikardijo, glavobol in dispnejo.

Največ dogodkov CRS se je pojavilo v 1. ciklu in so bili povezani s prvim polnim odmerkom epkoritamaba. Za obvladovanje tveganj CRS je potrebno uvesti profilakso s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.2).

Po dajanju epkoritamaba je potrebno pri bolnikih spremljati znake in simptome CRS. Bolnike je treba po odmerku 48 mg, ki ga prejmejo 15. dan 1. cikla, hospitalizirati za 24 ur zaradi spremljanja znakov in simptomov CRS. Po pojavu prvih znakov ali simptomov CRS je potrebno uvesti zdravljenje ali podporno oskrbo s tocilizumabom in/ali kortikosteroidi, kot je ustrezno (glejte poglavje 4.2, preglednico 3). Bolnikom je potrebno pojasniti znake in simptome, povezane s CRS, in jim naročiti, naj se ob pojavu znakov ali simptomov obrnejo na zdravstvenega delavca in nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, ne glede na čas njihove pojavitve. Obvladovanje CRS lahko zahteva začasno odložitev ali ukinitvev dajanja epkoritamaba, odvisno od resnosti CRS (glejte poglavje 4.2).

Sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS)

Pri bolnikih, ki so prejeli epkoritamab, se je pojavil ICANS, vključno s smrtnim primerom. ICANS se lahko kaže kot afazija, spremenjena raven zavesti, poslabšanje kognitivnih sposobnosti, motorična šibkost, epileptični napadi in možganski edem.

Največ primerov ICANS se je pojavilo v 1. ciklu zdravljenja z epkoritamabom, nekateri pa tudi pozneje.

Po dajanju epkoritamaba je treba pri bolnikih spremljati znake in simptome ICANS. Bolnike je treba po odmerku 48 mg, ki ga prejmejo 15. dan 1. cikla, hospitalizirati za 24 ur zaradi spremljanja znakov

in simptomov ICANS. Po pojavu prvih znakov ali simptomov ICANS je potrebno uvesti zdravljenje s kortikosteroidi in nesedativnimi antiepileptiki, kot je predvideno (glejte poglavje 4.2). Bolnikom je treba pojasniti znake in simptome ICANS ter jih opozoriti, da se znaki lahko pojavijo tudi pozneje. Bolnikom je treba naročiti, naj se ob pojavu znakov ali simptomov obrnejo na zdravstvenega delavca in takoj poiščejo zdravniško pomoč, ne glede na čas njihove pojavitve. Dajanje epkoritamaba je potrebno prekiniti ali ukiniti, kot je priporočeno (glejte poglavje 4.2).

Resne okužbe

Zdravljenje z epkoritamabom lahko vodi do povečanega tveganja za okužbe. V kliničnih študijah so pri bolnikih, zdravljenih z epkoritamabom, poročali o resnih okužbah ali okužbah s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Pri bolniki s klinično pomembnimi aktivnimi sistemskimi okužbami se je potrebno izogibati dajanju epkoritamaba.

Če je ustrezno, je treba pred zdravljenjem z epkoritamabom in med njim uvesti antimikrobno profilakso (glejte poglavje 4.2). Pred dajanjem epkoritamaba in po njem je treba pri bolnikih spremljati znake in simptome okužbe ter jih ustrezno zdraviti. V primeru febrilne nevtropenije je treba pri bolnikih oceniti okužbo in jo zdraviti z antibiotiki, tekočinami in drugo podporno oskrbo, v skladu z lokalnimi smernicami.

Sindrom tumorske lize (TLS)

Pri bolnikih, ki so prejeli epkoritamab, so poročali o TLS (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je, naj bolniki z zvečanim tveganjem za TLS prejmejo hidracijo in profilaktično zdravljenje s sredstvom za zniževanje sečne kisline. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov TLS, posebno bolnike z velikim tumorskim bremenom ali hitro proliferativnimi tumorji, in bolnike z zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri bolnikih je treba spremljati biokemijske parametre krvi, nenormalnosti pa takoj popraviti.

Zagon tumorja (»tumour flare«)

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z epkoritamabom, so poročali o zagonu tumorja (glejte poglavje 4.8). Manifestacije lahko vključujejo lokalizirano bolečino in oteklino. Glede na mehanizem delovanja epkoritamaba je zagon tumorja verjetno posledica dotoka T-celic na tumorska mesta po uporabi epkoritamaba.

Posebnih dejavnikov tveganja za zagon tumorja niso ugotovili. Vendar pa obstaja večje tveganje za ogrožanje in obolevnost zaradi učinka mase tumorja, ki je posledica zagona tumorja pri bolnikih z obsežnimi tumorji v neposredni bližini dihalnih poti in/ali vitalnega organa. Bolnike, ki se zdravijo z epkoritamabom, je treba spremljati in ocenjevati kritična anatomsko mesta glede zagona tumorja.

CD20-negativna bolezen

Na voljo je malo podatkov o bolnikih s CD20-negativnim DVCBL, ki so se zdravili z zdravilom Tepkinly in mogoče je, da imajo bolniki s CD20-negativnim DVCBL manjšo korist v primerjavi z bolniki s CD20-pozitivnim DVCBL. Pretehtati je treba mogoča tveganja in koristi, povezane z zdravljenjem bolnikov s CD20-negativnim DVCBL z zdravilom Tepkinly.

Kartica za bolnika

Zdravnik mora bolnika obvestiti o tveganju za CRS in ICANS ter o vseh znakih in simptomih CRS in ICANS. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če občutijo znake in simptome CRS in/ali ICANS. Bolnikom je treba zagotoviti kartico za bolnika in jim naročiti, naj jo vedno nosijo s seboj. Na tej kartici so opisani simptomi CRS in ICANS, zaradi katerih mora bolnik, če se pojavijo, takoj poiskati zdravniško pomoč.

Imunizacija

Med zdravljenjem z epkoritamabom se ne smejo dati živa in/ali živa oslABLJENA cepiva. Študij pri bolnikih, ki so prejeli živa cepiva, niso izvedli.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje 21,9 mg sorbitola na vialo, kar je enako 27,33 mg/ml.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli.

Prehodno povečanje nekaterih vnetnih citokinov zaradi epkoritamaba lahko zavre aktivnost encima CYP450. Ob začetku terapije z epkoritamabom pri bolnikih, ki se zdravijo s substrati CYP450 z ozkim terapevtskim indeksom, je treba razmisliti o terapevtskem spremljanju le-teh.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati uporabo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem z epkoritamabom in najmanj 4 mesece po njem. Pri ženskah v rodni dobi pred začetkom zdravljenja z epkoritamabom izvedite test nosečnosti.

Nosečnost

Glede na mehanizem delovanja lahko epkoritamab, kadar se daje nosečnicam, škodljivo vpliva na plod, vključno z limfocitopenijo celic B in spremembami v normalnem imunskem odzivu. Podatkov o uporabi epkoritamaba pri nosečnicah ni. Študij razmnoževanja pri živalih z epkoritamabom niso izvedli. Protitelesa IgG1, kot je epkoritamab, lahko prehajajo prek posteljice in vodijo v izpostavljenost pri plodu. Nosečnicam pojasnite morebitna tveganja za plod. Epkoritamaba ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se epkoritamab izloča v materino mleko, prav tako ni znan njegov vpliv na laktacijo. Znano je, da so protitelesa IgG prisotna v mleku, zato lahko do izpostavljenosti novorojenčkov epkoritamabu pride tudi preko dojenja. Med zdravljenjem z epkoritamabom in najmanj 4 mesece po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študij plodnosti z epkoritamabom niso izvedli (glejte poglavje 5.3). Učinek epkoritamaba na moško in žensko plodnost ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Epkoritamab ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zaradi tveganja za ICANS je treba bolnikom svetovati, naj bodo med vožnjo, kolesarjenjem ali upravljanjem težkih ali morebitno nevarnih strojev previdni (če imajo simptome, naj teh dejavnosti ne izvajajo).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost epkoritamaba je bila ocenjena v nerandomizirani študiji z enim krakom s 167 bolniki s ponovljenim ali refraktarnim velikoceličnim B-limfomom po dveh ali več linijah sistemskega zdravljenja in je zajela vse bolnike, ki so bili vključeni v prejetje 48 mg odmerka in so prejeli najmanj en odmerek epkoritamaba.

Mediano trajanje izpostavljenosti epkoritamabu je bilo 3,7 meseca (razpon: od 0 do 25 mesecev).

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 20\%$) so bili CRS, utrujenost, nevtropenija, reakcije na mestu injiciranja, mišično-skeletne bolečine, bolečine v trebuhu, pireksija, navzea in driska.

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 52 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinek ($\geq 10\%$) je bil sindrom sproščanja citokinov (31 %). Pri sedmih bolnikih (4,2 %) so neželeni učinki vodili do smrti (pljučnica pri 3 bolnikih (1,8 %), virusna okužba pri 3 bolnikih (1,8 %) in ICANS pri 1 bolniku (0,6 %)).

Neželeni učinki, ki so vodili do ukinitve zdravljenja, so se pojavili pri 6,6 % bolnikov. Zdravljenje z epkoritamabom je bilo zaradi pljučnice ukinjeno pri 6 bolnikih (3,6 %), pri 3 bolnikih (1,8 %) je bilo ukinjeno zaradi virusne okužbe in pri 1 bolniku (0,6 %) je bilo ukinjeno zaradi CRS, ICANS ali utrujenosti.

Do zakasnitve odmerjanja zaradi neželenih učinkov je prišlo pri 32 % bolnikov. Neželeni učinki, ki so vodili do zakasnitve odmerjanja ($\geq 3\%$), so bili virusne okužbe (9,6 %), CRS (7,2 %), nevtropenija (4,8 %), pireksija (3,0 %) in trombocitopenija (3,0 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki epkoritamaba iz kliničnih študij (preglednica 6) so razvrščeni glede na organski sistem MedDRA in temeljijo na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10\,000$). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 6 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih s ponovljenim ali refraktarnim velikoceličnim B limfomom (LBCL – Large B-Cell Lymphoma), zdravljenih z epkoritamabom v študiji GCT3013-01

Organski sistem/prednostni izraz ali neželeni učinek	Vse stopnje	3. in 4. stopnja
Infekcijske in parazitske bolezni		
Virusna okužba ^a	Zelo pogosti	Pogosti
Pljučnica ^b	Zelo pogosti	Pogosti
Okužba zgornjih dihal ^c	Pogosti	Pogosti
Glivične okužbe ^d	Pogosti	
Sepsa ^e	Pogosti	Pogosti
Celulitis	Pogosti	Pogosti
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		
Zagon tumorja	Pogosti	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
Nevtropenija ^f	Zelo pogosti	Zelo pogosti
Anemija ^g	Zelo pogosti	Zelo pogosti
Trombocitopenija ^h	Zelo pogosti	Pogosti
Limfopenija ⁱ	Pogosti	Pogosti

Organski sistem/prednostni izraz ali neželeni učinek	Vse stopnje	3. in 4. stopnja
Febrilna nevtropenija	Pogosti	Pogosti
Bolezni imunskega sistema		
Sindrom sproščanja citokinov ^j	Zelo pogosti	Pogosti
Presnovne in prehranske motnje		
Zmanjšan apetit	Zelo pogosti	Občasni
Hipofosfatemija	Pogosti	Pogosti
Hipokaliemija	Pogosti	Občasni
Hipomagneziemija	Pogosti	
Sindrom tumorske lize ^k	Pogosti	Pogosti
Bolezni živčevja		
Glavobol	Zelo pogosti	Občasni
Sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami ^j	Pogosti	
Srčne bolezni		
Srčne aritmije ^l	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
Plevralni izliv	Pogosti	Pogosti
Bolezni prebavil		
Bolečine v trebuhu ^m	Zelo pogosti	Pogosti
Navzea	Zelo pogosti	Pogosti
Driska	Zelo pogosti	
Bruhanje	Zelo pogosti	Občasni
Bolezni kože in podkožja		
Izpuščaj ⁿ	Pogosti	
Srbenje	Pogosti	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
Mišično-skeletna bolečina ^o	Zelo pogosti	Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
Utrujenost ^p	Zelo pogosti	Pogosti
Reakcija na mestu injiciranja ^q	Zelo pogosti	
Pireksija ^r	Zelo pogosti	Občasni
Edem ^s	Zelo pogosti	Pogosti
Preiskave		
Zvišana alanin aminotransferaza	Pogosti	Občasni
Zvišana aspartat aminotransferaza	Pogosti	Pogosti
Zvišan kreatinin v krvi	Pogosti	
Znižan natrij v krvi ^t	Pogosti	Občasni
Zvišana alkalna fosfataza	Pogosti	

Neželeni učinki so bili ocenjeni v skladu z razvrstitvijo NCI CTCAE, različica 5.0.

^aVirusna okužba vključuje asimptomatski COVID-19, COVID-19, okužbo s citomegalovirusom, reaktivacijo okužbe s citomegalovirusom, virusni gastroenteritis, herpes simpleks, herpes zoster in oralni herpes.

^bPljučnica vključuje pljučnico, povzročeno s COVID-19, in druge pljučnice.

^cOkužbe zgornjih dihal vključujejo laringitis, faringitis, okužbo z respiratornim sincicijskim virusom, rinitis, okužbo z rinovirusom in okužbo zgornjih dihal.

^dGlivična okužba vključuje okužbo s kandido, kandidozo požiralnika in oralno kandidozo.

^eSepsa vključuje bakteriemijo, sepsa in septični šok.

^fNevtropenija vključuje nevtropenijo in zmanjšano število nevtrofilcev.

^gAnemija vključuje anemijo in zmanjšano raven serumskega feritina.

^hTrombocitopenija vključuje zmanjšano število trombocitov in trombocitopenijo.

ⁱLimfopenija vključuje zmanjšano število limfocitov in limfopenijo.

^jNeželeni učinki CRS in ICANS so bili ocenjeni na podlagi meril ameriškega združenja za transplantacije in celično zdravljenje (ASTCT – American Society for Transplantation and Cellular Therapy).

^kSindrom tumorske lize je bil ocenjen na podlagi meri Cairo-Bishop.

^lSrčne aritmije vključujejo bradikardijo, sinusno bradikardijo, sinusno tahikardijo, supraventrikularno tahikardijo in tahikardijo.

^mBolečina v trebuhu vključuje nelagodje v trebuhu, bolečino v trebuhu, bolečino v spodnjem delu trebuha, bolečino v zgornjem delu trebuha in občutljivost trebuha.

ⁿIzpuščaj vključuje izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj in pustulozni izpuščaj.

^oMišično-skeletne bolečine vključujejo bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh, bolečine v bokih, mišično-skeletne bolečine v prsih, mišično-skeletne bolečine, mialgijo, bolečine v vratu, nesrčne bolečine v prsih, bolečine, bolečine v okončinah in bolečine v hrbtenici.

^pUtrujenost vključuje astenijo, utrujenost in letargijo.

^qReakcije na mestu injiciranja vključujejo modrice na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, hipertrofijo na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja, zatrdlino na mestu injiciranja, bolečino na mestu injiciranja, pruritus na mestu injiciranja, izpuščaj na mestu injiciranja, reakcijo na mestu injiciranja, oteklino na mestu injiciranja in urtikarijo na mestu injiciranja.

^rPireksija vključuje povečano telesno temperaturo in pireksijo.

^sEdem vključuje edem obraza, generaliziran edem, edem, periferni edem in periferno oteklino.

^tZnižanje natrija v krvi vključuje znižanje natrija v krvi in hiponatriemijo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom sproščanja citokinov (CRS)

CRS katere koli stopnje se je pojavil pri 51 % (85/167) bolnikov, zdravljenih z epkoritamabom. Pojavnost 1. stopnje je bila 31-odstotna, 2. stopnje 17-odstotna in 3. stopnje 3,0-odstotna. Ponavljajoči se CRS se je pojavil pri 17 % bolnikov. CRS katere koli stopnje se je pri 6,6 % bolnikov pojavil po osnovnem odmerku (1. cikel, 1. dan), pri 13 % po vmesnem odmerku (1. cikel, 8. dan), pri 44 % po prvem polnem odmerku (1. cikel, 15. dan), pri 4,6 % po drugem polnem odmerku (1. cikel, 22. dan) in pri 2,8 % po tretjem polnem odmerku (2. cikel, 1. dan) ali pozneje. Mediani čas do pojavitve CRS od zadnjega danega odmerka epkoritamaba je bil 2 dneva (razpon: od 1 do 11 dni). Mediani čas do pojavitve po prvem polnem odmerku je bil 20,2 ure (razpon: od 0,2 do 7 dni). CRS je izzvenel pri 100 % bolnikov, mediano trajanje CRS je bilo 2 dneva (razpon: 0,1 do 27 dni).

Od 85 bolnikov, pri katerih se je pojavil CRS, so najpogostejši znaki in simptomi CRS vključevali pireksijo (99 %), hipotenzijo (31 %) in hipoksijo (19 %). Drugi znaki in simptomi CRS pri več kot dveh bolnikih so vključevali mrazenje (11 %), tahikardijo (vključno s sinusno tahikardijo (9 %)), dispnejo (3,5 %) in glavobol (3,5 %). Sočasno s CRS se je pri 2,4 % bolnikov s CRS pojavilo prehodno povečanje jetrnih encimov (ALT ali AST > 3 x ZMN). Glejte poglavji 4.2 in 4.4 za priporočila glede spremljanja in ukrepanja.

Sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS)

ICANS se je pojavil pri 6,0 % bolnikov, zdravljenih z epkoritamabom, pri 4,2 % se je pojavil ICANS 1. stopnje, pri 1,2 % pa 2. stopnje. Pri enem bolniku (0,6 %) se je pojavil ICANS 5. stopnje (s smrtnim izidom). Mediani čas do prve pojavitve ICANS od začetka zdravljenja z epkoritamabom (1. cikel, 1. dan) je bil 16,5 dneva (razpon: od 8 do 141 dni). ICANS je ob podporni terapiji izzvenel pri 90 % (9/10) bolnikov. Mediani čas do izzvenenja ICANS je bil 5 dni (razpon: od 1 do 9 dni). Pri 10 bolnikih z ICANS se je pri 20 % bolnikov ICANS pojavil pred CRS, pri 40 % sočasno s CRS, pri 10 % po CRS in pri 30 % v odsotnosti CRS.

Resne okužbe

Resne okužbe katere koli stopnje so se pojavile pri 25 % bolnikov, zdravljenih z epkoritamabom. Najpogostejše resne okužbe so vključevale COVID-19 (6,6 %), pljučnico, povzročeno s COVID-19 (4,2 %), pljučnico (3,6 %), sepso (2,4 %), okužbe zgornjih dihal (1,8 %), bakteriemijo (1,2 %) in

septični šok (1,2 %). Mediani čas do pojavitve prve resne okužbe od začetka zdravljenja z epkoritamabom (1. dan 1. cikla) je bil 56 dni (razpon: od 4 do 631 dni), z medianim trajanjem 15 dni (razpon: od 4 do 125 dni). Okužbe 5. stopnje so se pojavile pri 7 bolnikih (4,2 %).

Nevtropenija

Nevtropenija katere koli stopnje se je pojavila pri 31 % bolnikov, vključno s 23 % dogodkov 3. in 4. stopnje. Mediani čas do pojavitve prvih dogodkov nevtropenije/zmanjšane števila nevtrofilcev je bil 65 dni (razpon: od 1 do 750 dni), pri čemer je bilo mediano trajanje 15 dni (razpon: od 2 do 155 dni). Od 51 bolnikov, pri katerih se je pojavila nevtropenija/zmanjšano število nevtrofilcev, jih je 51 % za zdravljenje le-te prejelo granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF - granulocyte colony stimulating factor).

Sindrom tumorske lize (TLS)

TLS se je pojavil pri 1,8 % bolnikov. Pri enem bolniku se je TLS začel 14. dne, okreval pa je 17. dne. Pri dveh dodatnih bolnikih se je TLS začel 8. dne in 33. dne in oba dogodka sta bila v teku v času smrti; smrt je bila pri obeh posledica napredovanja bolezni.

Zagon tumorja

Zagon tumorja se je pojavil pri 3,0 % bolnikov, vsi so bili 2. stopnje. Mediani čas do pojava je bil 17 dni (razpon od 9 do 34 dni), mediano trajanje pa 15,5 dni (razpon od 1 do 50 dni).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: **še ni bila dodeljena**

Mehanizem delovanja

Epkoritamab je humanizirano bispecifično protitelo IgG1, ki se veže na specifični izvencelični epitop antigena CD20 na B-celicah in antigena CD3 na T-celicah. Aktivnost epkoritamaba je odvisna od sočasnega povezovanja rakavih celic, ki izražajo CD20, in endogenih T-celic, ki izražajo CD3, kar zaradi epkoritamaba sproži aktivacijo specifičnih T-celic in uničevanje celic, ki izražajo CD20, preko T-celic.

Fc področje epkoritamaba je utišano, da se prepreči ciljno neodvisne efektorske mehanizme imunskega sistema, kot so od protiteles odvisna celična citotoksičnost (ADCC – antibody-dependent cellular cytotoxicity), od komplementa odvisna citotoksičnost (CDC – complement-dependent cellular cytotoxicity) in od protiteles odvisna celična fagocitoza (ADCP – antibody-dependent cellular phagocytosis).

Farmakodinamični učinki

Epkoritamab je sprožil hitro in trajno zmanjšanje B-celic v krvnem obtoku (opredeljeno kot število B-celic CD19 < 10 celic/ μ l pri bolnikih, ki imajo na začetku zdravljenja zaznavno število B-celic). 21 % preiskovancev (n = 33) je imelo na začetku zdravljenja zaznavne B-celice v krvnem obtoku. Prehodno zmanjšanje T-celic v krvnem obtoku so ugotovili takoj po vsakem odmerku v 1. ciklu, ki ji je sledila ekspanzija T-celic v poznejših ciklih.

Po subkutanem dajanju epkoritamaba se je prehodno in zmeren dvig ravni izbranih citokinov v krvnem obtoku (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 in IL-10) največkrat pojavil po prvem polnem odmerku (48 mg), pri čemer so bile vrednosti najvišje med 1. in 4. dnevom po prejemu odmerka. Ravni citokinov so se vrstile na izhodiščne vrednosti pred naslednjim polnim odmerkom, vendar so lahko povišanja citokinov opazili tudi po 1. ciklu.

Imunogenost

Pogosto so odkrili protitelesa proti zdravilu (ADA – anti product antibodies). Incidenca ADA, ki se pojavijo med zdravljenjem z odobrenim režimom odmerjanja 48 mg v tarčni DVCBL populaciji je bila 2,9 % (pozitivna pri 2,9 %, nedoločena pri 2,9 % in negativna pri 94,3 %, N = 140 ocenjenih bolnikov) v študiji GCT3013-01 in 2,6 % (pozitivna pri 2,6 %, nedoločena pri 2,6 % in negativna pri 94,9 %, N = 39 ocenjenih bolnikov) v študiji GCT3013-04. Dokazov o vplivu ADA na farmakokinetiko, učinkovitost ali varnost ni, vendar so podatki še vedno omejeni. Nevtralizirajoča protitelesa niso bila ocenjena.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija GCT3013-01 je bila odprta, multicentrična študija z enim krakom in več kohortami, v kateri so ovrednotili epkoritamab kot monoterapijo pri bolnikih s ponovljenim ali refraktarnim velikoceličnim limfomom B (VCBL) po dveh ali več linijah sistemske terapije, vključno z difuznim velikoceličnim limfomom B (DVCBL). V študijo je vključen del z zvečanjem odmerka in del z razširitvijo. Del študije z razširitvijo je vključeval kohorto z agresivnim ne-Hodgkinovim limfomom (aNHL – aggressive non-Hodgkin lymphoma), kohorto z indolentnim NHL (iNHL – indolent NHL) in kohorto z limfomom plaščnih celic (MCL – mantle-cell lymphoma). Ključno kohorto aNHL so sestavljali bolniki z VCBL (n = 157), vključno z bolniki z DVCBL (n = 139, od teh 12 bolnikov s prerazporeditvijo MYC, BCL2 in/ ali BCL6, npr. DH/TH), z visokomalignim celičnim limfomom B (HGBCL – high-grade B-cell lymphoma) (n = 9), s folikularnim limfomom stopnje 3B (FL – follicular lymphoma) (n = 5) in bolniki s primarnim mediastinalnim velikoceličnim limfomom B (PMBCL – primary mediastinal B-cell lymphoma) (n = 4). V kohorti DVCBL je imelo 29 % (40/139) bolnikov transformiran DVCBL, ki je nastal zaradi indolentnega limfoma. Bolniki, vključeni v študijo, so morali imeti dokumentirano neoplazmo CD20+ zrelih B-celic, v skladu s klasifikacijo SZO 2016 ali klasifikacijo SZO 2008, na podlagi reprezentativnega patološkega poročila, neuspelo predhodno avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) ali niso bili primerni kandidati za avtologno PKMC, bolniki, ki so imeli število limfocitov < $5 \times 10^9/l$, in bolniki z najmanj 1 predhodno terapijo z monoklonskimi protitelesi proti antigenu CD20.

V študijo niso bili vključeni bolniki, pri katerih je limfom prizadel centralni živčni sistem (CŽS), bolniki, ki so se predhodno zdravili z alogenično PKMC ali presaditvijo solidnih organov, bolniki s potekajočimi kroničnimi nalezljivimi boleznimi, vsi bolniki z znano okvaro T-celične imunosti, kreatininskim očistkom, manjšim od 45 ml/min, ravno alanin aminotransferaze > 3-kratne zgornje meje normalne vrednosti, iztisnim deležem srca, manjšim od 45 %, in znano klinično pomembno srčno-žilno boleznijo. Učinkovitost je bila ocenjena pri 139 bolnikih z DVCBL, ki so prejeli vsaj en odmerek epkoritamaba s.c. v 4-tedenskih, tj. 28-dnevnih ciklih. Epkoritamab se je kot monoterapija dajal na naslednji način:

- 1. cikel: 0,16 mg epkoritamaba na 1. dan, 0,8 mg na 8. dan, 48 mg na 15. dan in 22. dan,
- 2. in 3. cikel: 48 mg epkoritamaba na 1., 8., 15. in 22. dan,
- 4.–9. cikel: 48 mg epkoritamaba na 1. in 15. dan,
- 10. cikel in nadaljnji cikli: 48 mg epkoritamaba na 1. dan.

Bolniki so epkoritamab prejeli do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Demografske in izhodiščne značilnosti so prikazane v preglednici 7.

Preglednica 7 Demografske in izhodiščne značilnosti bolnikov z DVCBL v študiji GCT3013-01

Značilnosti	(n = 139)
Starost	
Mediana, leta (min, max)	66 (22, 83)
< 65 let, n (%)	66 (47)
Od 65 do < 75 let, n (%)	44 (32)
≥ 75 let, n (%)	29 (21)
Moški, n (%)	85 (61)
Rasa, n (%)	
Belci	84 (60)
Azijci	27 (19)
Drugo	5 (4)
Niso poročali	23 (17)
Stanje zmogljivosti po ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stadij bolezni^c pri začetni diagnozi, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Število predhodnih linij zdravljenja limfoma	
Mediana (min, max)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Anamneza DVCBL; n (%)	
De novo DVCBL	97 (70)
DVCBL, razvit iz indolentnega limfoma	40 (29)
Analiza FISH glede na centralni laboratorij^d, n = 88	
„Double-hit“ in „triple-hit“ limfom, n (%)	12 (14)
Predhodna avtologna PKMC	26 (19)
Predhodna terapija, n (%)	
Predhodni CAR-T	53 (38)
Primarna refraktarna bolezen ^a	82 (59)
Refraktarna na ≥ 2 zaporedni liniji predhodnega zdravljenja limfoma ^b	104 (75)
Refraktarna na zadnjo linijo sistemskega antineoplastičnega zdravljenja ^b	114 (82)
Refraktarna na predhodno terapijo proti antigenu CD20	117 (84)
Refraktarna na CAR-T	39 (28)
^a Bolnik se šteje za primarno refraktarnega, če je refraktaren na prvo linijo zdravljenja limfoma.	
^b Bolnik se šteje za refraktarnega, če med zdravljenjem ali < 6 mesecev po končanem zdravljenju bolezen napreduje. Za ponovitev bolezni pri bolniku se šteje, če se je v ≥ 6 mesecih po koncu zdravljenja bolezen ponovno pojavila.	
^c Po klasifikaciji Ann Arbor.	
^d Post hoc analiza FISH v centralnem laboratoriju je bila izvedena na razpoložljivih diagnostičnih izhodiščnih rezinah tumorskega tkiva 88 bolnikov z DVCBL.	

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil celokupna stopnja odziva (ORR – overall response rate), določena na podlagi meril Lugano (2014) v skladu z oceno neodvisnega odbora za pregled (IRC – independent review committee). Mediani čas spremljanja je bil 10,7 meseca (razpon: od 0,3 do 17,9 meseca). Mediano trajanje izpostavljenosti je bilo 4,1 meseca (razpon: od 0 do 18 mesecev).

Preglednica 8 Rezultati učinkovitosti v študiji GCT3013-01 pri bolnikih z DVCBL^a

Opazovani dogodek Ocena IRC	Epkoritamab (n = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95-% IZ)	(53,3; 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95-% IZ)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95-% IZ)	(16,3; 30,9)
DOR ^b	
Mediana (95-% IZ), meseci	15,5 (9,7; NR)
DOCR ^b	
Mediana (95-% IZ), meseci	NR (12,0; NR)
TTR, mediana (razpon), meseci	1,4 (1; 8,4)
IZ = interval zaupanja; CR = popoln odgovor (complete response); DOR = trajanje odgovora (duration of response); DOCR = trajanje popolnega odgovora (duration of complete response); IRC = neodvisni odbor za pregled (independent review committee); ORR = celokupna stopnja odgovora (overall response rate); PR = delni odgovor (partial response); TTR = čas do odziva (time to response) ^a Določeno na podlagi meril Lugano (2014) v skladu z oceno neodvisnega odbora za pregled (IRC). ^b Vključeni so bili bolniki z začetno PD po klasifikaciji Lugano ali IR po klasifikaciji LYRIC, pri katerih je bil pozneje dosežen PR/CR.	

Mediani čas do CR je bil 2,6 meseca (razpon: od 1,2 do 10,2 meseca).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z epkoritamabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju malignih bolezni zrelih B-celic pod pogoji, ki so za odobreno indikacijo zdravila navedeni v izvedbenem načrtu za pediatrično populacijo (PIP) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Populacijska farmakokinetika po subkutanem dajanju epkoritamaba je bila opisana z dvoprostornim modelom s subkutano absorpcijo prvega reda in tarčno posredovanim izločanjem zdravila. Opažena je bila zmerna do visoka farmakokinetična variabilnost za epkoritamab, za katero je bila značilna variabilnost med posamezniki (IIV – inter-individual variability) s koeficientom variacije (CV) v razponu od 25,7 % do 137,5 % za farmakokinetične parametre epkoritamaba.

Glede na posamezne ocenjene izpostavljenosti z uporabo modela populacijske farmakokinetike je ob upoštevanju priporočenega s.c. odmerka 48 mg epkoritamaba geometrična sredina (% CV)

C_{max} epkoritamaba 10,8 $\mu\text{g/ml}$ (41,7 %) in AUC_{0-7d} je 68,9 dneva* $\mu\text{g/ml}$ (45,1 %) ob koncu tedenskega razporeda odmerkov. Koncentracija C_{trough} v 12. tednu je 8,4 (53,3 %) $\mu\text{g/ml}$.

Geometrična sredina (% CV) C_{max} epkoritamaba je 7,52 $\mu\text{g/ml}$ (41,1 %) in AUC_{0-14d} je 82,6 dneva* $\mu\text{g/ml}$ (49,3 %) ob koncu dvotedenskega razporeda. Koncentracija C_{trough} za dvotedenski razpored je 4,1 (73,9 %) $\mu\text{g/ml}$.

Geometrična sredina (% CV) C_{max} epkoritamaba je 4,76 $\mu\text{g/ml}$ (51,6 %) in AUC_{0-28d} je 74,3 dneva* $\mu\text{g/ml}$ (69,5 %) v stanju dinamičnega ravnovesja med štiritedenskim razporedom. Koncentracija C_{trough} za štiritedenski razpored je 1,2 (130 %) $\mu\text{g/ml}$.

Absorpcija

Najvišje koncentracije so se pojavile med 3. in 4. dnem (T_{max}) pri bolnikih z VCBL, ki so prejeli polni odmerek 48 mg.

Porazdelitev

Geometrična sredina (% CV) centralnega volumna porazdelitve je 8,27 l (27,5 %) in navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 25,6 l (81,8 %) glede na model populacijske farmakokinetike.

Biotransformacija

Metabolna pot epkoritamaba še ni bila neposredno preučena. Kot pri drugih terapevtskih beljakovinah se tudi pri epkoritamabu pričakuje, da preko katabolnih poti razpade v majhne peptide in aminokisliline.

Izločanje

Pričakuje se, da pri epkoritamabu pride do zasičenega ciljno posredovanega očistka. Geometrična sredina (% CV) očistka (l/dan) je 0,441 (27,8 %). Razpolovna doba epkoritamaba je odvisna od koncentracije. Geometrična sredina, izpeljana iz modela populacijske farmakokinetike, za razpolovno dobo polnega odmerka epkoritamaba (48 mg) je bila od 22 do 25 dni, odvisno od pogostnosti odmerjanja.

Posebne populacije

Niso opazili klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko epkoritamaba (AUC 1. cikla znotraj približno 36 %) glede na starost (od 20 do 89 let), spol, raso/etnično pripadnost (belci, Azijci in drugi), blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od $\text{CLcr} \geq 30 \text{ ml/min}$ do $\text{CLcr} < 90 \text{ ml/min}$) in blago okvaro jeter (skupni bilirubin \leq ZMN in AST $>$ ZMN oziroma skupni bilirubin od 1- do 1,5-kratnik ZMN in kateri koli AST) ob upoštevanju razlik v telesni masi. Študij pri bolnikih s hudo okvaro ledvic oziroma končno ledvično odpovedjo ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$) ali hudo okvaro jeter (skupni bilirubin $>$ 3-kratnik ZMN in kateri koli AST) niso izvedli. Podatki v primeru zmerne okvare jeter (skupni bilirubin $>$ 1,5- do 3-kratnik ZMN in kateri koli AST, $n = 1$) so zelo omejeni. Zato je farmakokinetika epkoritamaba v teh populacijah neznana.

Telesna masa (od 39 do 144 kg) ima kot pri drugih terapevtskih beljakovinah statistično pomemben vpliv na farmakokinetiko epkoritamaba. Glede na analizo izpostavljenosti in odziva ter klinične podatke in ob upoštevanju izpostavljenosti pri bolnikih z majhno telesno maso (npr. 46 kg) ali veliko telesno maso (npr. 105 kg) ter po kategorijah telesne mase ($< 65 \text{ kg}$, $65- < 85$, ≥ 85) učinek na izpostavljenosti ni klinično pomemben.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike epkoritamaba pri pediatričnih bolnikih niso ugotavljali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakologija in/ali toksikologija pri živalih

Študij škodljivega vpliva na razmnoževanje in razvoj pri živalih z epkoritamabom niso izvedli. Pri opicah vrste javanski makak so opazili učinke, ki so bili na splošno skladni s farmakološkim mehanizmom delovanja epkoritamaba. Te ugotovitve so vključevale neželene klinične znake, povezane z odmerkom (vključno z bruhanjem, zmanjšano aktivnostjo in smrtnostjo pri velikih odmerkih), in sproščanje citokinov, reverzibilne hematološke spremembe, reverzibilno deplecijo B-celic v periferni krvi ter reverzibilno zmanjšano limfoidno celularnost v sekundarnih limfoidnih tkivih.

Mutagenost

Študij mutagenosti z epkoritamabom niso izvedli.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti z epkoritamabom niso izvedli.

Zmanjšana plodnost

Študij plodnosti pri živalih z epkoritamabom niso izvedli, vendar epkoritamab ni povzročil toksikoloških sprememb v reproduktivnih organih samcev in samic javanskih makakov pri odmerkih do 1 mg/kg/teden v 5-tedenski študiji splošne intravenske toksičnosti. Izpostavljenosti AUC (časovno povprečene za 7 dni) pri velikem odmerku pri javanskih makakih so bile podobne tistim pri bolnikih (AUC_{0-7d}), ki so prejeli priporočeni odmerek.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev acetat trihidrat
Ocetna kislina
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili in/ali razredčiti, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

2 leti

Razredčen epkoritamab

Dokazana je bila kemijska in fizikalna stabilnost pri uporabi v trajanju 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, kar vključuje do 12 ur pri sobni temperaturi (20–25 °C).

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ne bo takoj uporabljeno, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, pri čemer običajno čas ne sme preseči 24 ur pri 2–8 °C, razen če je bilo redčenje izvedeno v kontroliranih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Zmanjšajte izpostavljenost dnevni svetlobi. Pred dajanjem počakajte, da se raztopina epkoritamaba segreje na sobno temperaturo. Nепorabljeno raztopino epkoritamaba po dovoljenem času shranjevanja zavržite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I z zamaškom iz brombutilne gume, prevlečenim s fluoropolimerom na mestu stika in aluminijasto zaporo s plastično svetlomodro snemljivo zaporko, ki vsebuje 4 mg na 0,8 ml koncentrata za raztopino za injiciranje.

Ena kartonska škatla vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Epkoritamab mora pripraviti in kot subkutano injekcijo dati zdravstveni delavec.

Vsaka viala epkoritamaba je namenjena samo za enkratno uporabo.

Vsaka viala vsebuje prebitek, ki omogoča odvzem označene količine.

Epkoritamab se daje v 28-dnevnih ciklih v skladu z razporedom odmerjanja v poglavju 4.2.

Epkoritamab je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede delcev in spremembe barve. Koncentrat mora biti brezbarvna do rahlo rumena raztopina. Ne uporabite raztopine, če je spremenjene barve ali motna ali so prisotni tuji delci.

Priprava epkoritamaba

Epkoritamab je treba pripraviti z uporabo aseptične tehnike. Filtriranje razredčene raztopine ni potrebno.

Navodila za pripravo 0,16 mg in 0,8 mg odmerkov epkoritamaba

Navodila za pripravo osnovnega odmerka 0,16 mg – **potrebni sta 2 redčeni**

Za vsak korak prenosa uporabite brizgo, vialo in iglo ustrezne velikosti.

1)	Pripravite vialo z epkoritamabom. a) Iz hladilnika vzemite eno vialo epkoritamaba 4 mg/0,8 ml s svetlomodro zaporko. b) Počakajte, da se viala v največ eni uri segreje na sobno temperaturo. c) Vialo z epkoritamabom nežno zavrtite. Viale NE vrtinčite ali močno stresajte.
2)	Izvedite prvo redčenje. a) Označite prazno vialo ustrezne velikosti z imenom „ redčenje A “. b) Prenesite 0,8 ml epkoritamaba v vialo „ redčenje A “. c) Prenesite 4,2 ml sterilne raztopine 9 ml/ml (0,9 %) natrijevega klorida v vialo „ redčenje A “. Začetna razredčena raztopina vsebuje 0,8 mg/ml epkoritamaba. d) Vialo „ redčenje A “ nežno vrtite 30–45 sekund.
3)	Izvedite drugo redčenje. a) Označite prazno vialo ustrezne velikosti z imenom „ redčenje B “.

b)	Prenesite 2 ml raztopine iz viala „redčenje A“, v vialo „redčenje B“. Viale „redčenje A“ ne potrebujete več, zavržite jo.
c)	Prenesite 8 ml sterilne raztopine 9 ml/ml (0,9 %) natrijevega klorida v vialo „redčenje B“, da bo končna koncentracija 0,16 mg/ml.
d)	Vialo „redčenje B“ nežno vrtite 30–45 sekund.
4)	Izvedite odmerek. <ol style="list-style-type: none"> Izvedite 1 ml razredčenega epkoritamaba iz viala „redčenje B“ v brizgo. Viale „redčenje B“ ne potrebujete več, zavržite jo.
5)	Brizgo označite. Na brizgo zabeležite ime zdravila, jakost odmerka (0,16 mg), datum in uro.
6)	Vialo in neuporabljeni epkoritamab zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodila za pripravo vmesnega odmerka 0,8 mg – potrebno je 1 redčenje

Za vsak korak prenosa uporabite brizgo, vialo in iglo ustrezne velikosti.

1)	Pripravite vialo z epkoritamabom. <ol style="list-style-type: none"> Iz hladilnika vzemite eno vialo epkoritamaba 4 mg/0,8 ml s svetlo modro zaporko. Počakajte, da se viala v največ eni uri segreje na sobno temperaturo. Vialo z epkoritamabom nežno zavržite. <p>Viale NE vrtinčite ali močno stresajte.</p>
2)	Izvedite redčenje. <ol style="list-style-type: none"> Označite prazno vialo ustrezne velikosti z imenom „redčenje A“. Prenesite 0,8 ml epkoritamaba v vialo „redčenje A“. Prenesite 4,2 ml sterilne raztopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida v vialo „redčenje A“, da bo končna koncentracija 0,8 mg/ml. Vialo „redčenje A“ nežno vrtite 30–45 sekund.
3)	Izvedite odmerek. <ol style="list-style-type: none"> Izvedite 1 ml razredčenega epkoritamaba iz viala „redčenje A“ v brizgo. Viale „redčenje A“ ne potrebujete več, zavržite jo.
4)	Brizgo označite. Na brizgo zabeležite ime zdravila, jakost odmerka (0,8 mg), datum in uro.
5)	Vialo in neuporabljeni epkoritamab zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1759/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. september 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Tepkinly 48 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 0,8-ml viala vsebuje 48 mg epkoritamaba v koncentraciji 60 mg/ml.

Vsaka viala vsebuje prebitek, ki omogoča odvzem označene količine.

Epkoritamab je humanizirani imunoglobulin G1 (IgG1)-bispecifično protitelo proti antigenoma CD3 in CD20, ki se pridobiva s tehnologijo rekombinantne DNA iz celic ovarija kitajskega hrčka.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala zdravila Tepkinly vsebuje 21,9 mg sorbitola. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Brezbarvna do rahlo rumena raztopina s pH 5,5 in osmolalnostjo približno 211 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tepkinly je indicirano za samostojno zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim ali refraktarnim difuznim velikoceličnim limfomom B (DVCBL) po dveh ali več linijah sistemske terapije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Tepkinly se lahko daje samo pod nadzorom zdravstvenega osebja, usposobljenega za zdravljenje raka. Pred dajanjem epkoritamaba v 1. ciklu mora biti na voljo vsaj 1 odmerek tocilizumaba za uporabo v primeru sindroma sproščanja citokinov (CRS - cytokine release syndrome). Na voljo mora biti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah po uporabi predhodnega odmerka tocilizumaba.

Odmerjanje

Priporočena premedikacija in režim odmerjanja

Zdravilo Tepkinly je treba dajati v skladu z naslednjim režimom odmerjanja v 28-dnevnih ciklih, ki je natančneje opredeljen v preglednici 1.

Preglednica 1 Režim odmerjanja

Razpored odmerjanja	Cikel zdravljenja	Dnevi	Odmerek epkoritamaba (mg) ^a
Tedensko	1. cikel	1	0,16 mg (1. odmerek za postopno zviševanje)
		8	0,8 mg (2. odmerek za postopno zviševanje)
		15	48 mg (1. polni odmerek)
		22	48 mg
Tedensko	2. in 3. cikel	1, 8, 15, 22	48 mg
Vsaka dva tedna	4.–9. cikel	1, 15	48 mg
Vsake štiri tedne	10. cikel in nadaljnji cikli	1	48 mg

^a0,16 mg je osnovni odmerek, 0,8 mg je vmesni odmerek in 48 mg je polni odmerek.

Zdravilo Tepkinly je treba dajati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Podrobnosti o priporočeni premedikaciji proti CRS so navedeni v preglednici 2.

Preglednica 2 Premedikacija za epkoritamab

Cikel	Bolnik, ki potrebuje premedikacijo	Premedikacija	Dajanje
1. cikel	Vsi bolniki	Prednizolon (100 mg peroralno ali intravensko) ali deksametazon (15 mg peroralno ali intravensko) ali enakovredno zdravilo	<ul style="list-style-type: none"> Od 30 do 120 minut pred vsakim tedenskim dajanjem epkoritamaba in tri zaporedne dni po vsakem tedenskem dajanju epkoritamaba v 1. ciklu
		<ul style="list-style-type: none"> Difenhidramin (50 mg peroralno ali intravensko) ali enakovredno zdravilo Paracetamol (od 650 do 1000 mg peroralno) 	<ul style="list-style-type: none"> Od 30 do 120 minut pred vsakim tedenskim dajanjem epkoritamaba
2. cikel in nadaljnji cikli	Bolniki, pri katerih se je ob prejemu predhodnega odmerka pojavil CRS 2. ali 3. stopnje ^a	Prednizolon (100 mg peroralno ali intravensko) ali deksametazon (15 mg peroralno ali intravensko) ali enakovredno zdravilo	<ul style="list-style-type: none"> Od 30 do 120 minut pred naslednjim dajanjem epkoritamaba po dogodku CRS 2. ali 3. stopnje^a in tri zaporedne dni po vsakem naslednjem dajanju epkoritamaba,

			dokler se epkoritamab daje brez nadaljnjih dogodkov CRS 2. ali višje stopnje
^a Po dogodku CRS 4. stopnje se pri bolnikih trajno ukine dajanje epkoritamaba.			

Močno se priporoča profilaksa pljučnice, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (PCP), in profilaksa okužb s herpes virusi, še zlasti med sočasno uporabo steroidov.

Zdravilo Tepkinly je treba dajati ustrezno hidriranim bolnikom. Bolnikom, pri katerih obstaja povečano tveganje za klinični sindrom tumorske lize (CTLS – clinical tumour lysis syndrome), se priporoča hidracija in profilaktično zdravljenje z zdravili za zmanjšanje ravni sečne kisline.

Po dajanju epkoritamaba je pri bolnikih potrebno spremljanje znakov in simptomov CRS in/ali sindroma nevrotoksičnosti, povezanega z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS – immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). Bolnike je treba po odmerku 48 mg, ki ga prejmejo 15. dan 1. cikla, hospitalizirati za 24 ur zaradi spremljanja znakov in simptomov CRS in/ali ICANS. Bolnikom je treba pojasniti znake in simptome, povezane s CRS in ICANS, in jim naročiti, naj ob pojavu znakov ali simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč, ne glede na čas pojava znakov ali simptomov (glejte poglavje 4.4).

Spremembe odmerjanja in obravnava neželenih učinkov

Sindrom sproščanja citokinov (CRS)

Pri bolnikih, zdravljenih z epkoritamabom, se lahko razvije CRS.

Oceniti in zdraviti je potrebno druge vzroke povišane telesne temperature, hipoksije in hipotenzije. Če sumite na CRS, ukrepajte v skladu s priporočili iz preglednice 3. Bolnike, pri katerih se pojavi CRS, je treba ob naslednjem predvidenem dajanju epkoritamaba pogosteje spremljati.

Preglednica 3 Ocena CRS in priporočila za obravnavo

Stopnja^a	Priporočeno zdravljenje	Sprememba odmerjanja epkoritamaba
1. stopnja <ul style="list-style-type: none"> Povišana telesna temperatura (≥ 38 °C) 	Zagotovite podporno oskrbo, kot so antipiretiki in intravenska hidracija. Lahko se uvede deksametazon ^b . V primeru višje starosti, velike tumorske obremenitve, tumorskih celic v krvnem obtoku, neodzivnosti povišane telesne temperature na antipiretike. <ul style="list-style-type: none"> Razmisliti je treba o anticitokinskem zdravljenju, tocilizumabu^d. Za CRS s sočasnimi ICANS glejte preglednico 4 .	Začasno prekinite dajanje epkoritamaba, dokler CRS ne izzveni.
2. stopnja <ul style="list-style-type: none"> Povišana telesna temperatura (≥ 38 °C) 	Zagotovite podporno oskrbo, kot so antipiretiki in intravenska hidracija.	Začasno prekinite dajanje epkoritamaba, dokler CRS ne izzveni.

Stopnja ^a	Priporočeno zdravljenje	Sprememba odmerjanja epkoritamaba
<p>in</p> <ul style="list-style-type: none"> hipotenzija, ki ne zahteva vazopresorjev <p>in/ali</p> <ul style="list-style-type: none"> hipoksija, ki zahteva nizkopretočni kisik^e prek nosne kanile ali dovajanje kisika na način »blow-by« (izvor kisika, ki se ga drži poleg obraza) 	<p>Razmisliti je treba o deksametazonu^b.</p> <p>Priporočljivo je anticitokinsko zdravljenje, tocilizumab^d.</p> <p>Če se CRS ne odziva na deksametazon in tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> je treba dajati druge imunosupresive^g in metilprednizolon 1000 mg/dan intravensko do kliničnega izboljšanja. <p>Za CRS s sočasnim ICANS glejte preglednico 4.</p>	
<p>3. stopnja</p> <ul style="list-style-type: none"> Povišana telesna temperatura (≥ 38 °C) <p>in</p> <ul style="list-style-type: none"> hipotenzija, ki zahteva vazopresorje z vazopresinom ali brez njega <p>in/ali</p> <ul style="list-style-type: none"> hipoksija, ki zahteva visokopretočni kisik^f prek nosne kanile, obrazno masko, NRB (»non-rebreather«) masko ali Venturijevo masko 	<p>Zagotovite podporno oskrbo, kot so antipiretiki in intravenska hidracija.</p> <p>Dati je treba deksametazon^c. Priporočljivo je anticitokinsko zdravljenje, tocilizumab^d.</p> <p>Če se CRS ne odziva na deksametazon in tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> je treba dajati druge imunosupresive^g in metilprednizolon 1000 mg/dan intravensko do kliničnega izboljšanja. <p>Za CRS s sočasnim ICANS glejte preglednico 4.</p>	<p>Začasno prekinite dajanje epkoritamaba, dokler dogodek CRS ne izzveni.</p> <p>V primeru dogodka CRS 3. Stopnje, ki traja dlje kot 72 ur, je treba zdravljenje z epkoritamabom ukiniti.</p> <p>Če se pojavita več kot dva ločena dogodka CRS 3. Stopnje, tudi če vsak dogodek v 72 urah izzveni do 2. Stopnje, je treba zdravljenje z epkoritamabom ukiniti.</p>
<p>4. stopnja</p> <ul style="list-style-type: none"> Povišana telesna temperatura (≥ 38 °C) <p>in</p> <p>hipotenzija, ki zahteva ≥ 2 vazopresorjev (razen vazopresina)</p> <p>in/ali</p>	<p>Zagotovite podporno oskrbo, kot so antipiretiki in intravenska hidracija.</p> <p>Dati je treba deksametazon^c.</p> <p>Priporočljivo je anticitokinsko zdravljenje, tocilizumab^d.</p> <p>Če se CRS ne odziva na deksametazon in tocilizumab:</p>	<p>Trajno ukinite epkoritamab.</p>

Stopnja ^a	Priporočeno zdravljenje	Sprememba odmerjanja epkoritamaba
<ul style="list-style-type: none"> hipoksija, ki zahteva predihavanje s pozitivnim tlakom (npr. CPAP, BiPAP, intubacija in mehansko predihavanje) 	<ul style="list-style-type: none"> je treba dajati druge imunosupresive^g in metilprednizolon 1000 mg/dan intravensko do kliničnega izboljšanja. <p>Za CRS s sočasnimi ICANS glejte preglednico 4.</p>	

^aCRS so presojali z uporabo meril ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy).

^bDati je treba deksametazon v odmerku 10–20 mg na dan (ali enakovredno zdravilo).

^cDati je treba deksametazon v odmerku 10–20 mg, intravensko vsakih 6 ur.

^dTocilizumab v odmerku 8 mg/kg intravensko v trajanju 1 ure (največ 800 mg na odmerek). Po potrebi ponovite dajanje tocilizumaba po najmanj 8 urah. Največ 2 odmerka v 24 urah.

^eNizkopretočni kisik je opredeljen kot kisik, ki se dovaja z < 6 l/minuto.

^fVisokopretočni kisik je opredeljen kot kisik, ki se dovaja s pretokom ≥ 6 l/minuto.

^gRiegler L et al. (2019)

Sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS)

Spremljati je treba bolnike glede znakov in simptomov ICANS. Izključiti je potrebno druge vzroke za nevrološke simptome. Če sumite na ICANS, ukrepajte v skladu s priporočili iz preglednice 4.

Preglednica 4 Stopnje ICANS in priporočila za obravnavo

Stopnja ^a	Priporočeno zdravljenje	Sprememba odmerjanja epkoritamaba
1. stopnja^b Ocena ICE ^c 7–9 ^b ali zmanjšana stopnja zavesti ^b : spontano zbujanje	Zdravljenje z deksametazonom ^d . Razmislite o nesedativnem antiepileptiku (npr. levetiracetam), dokler ICANS ne izzveni. Brez sočasnega CRS: <ul style="list-style-type: none"> Anticitokinsko zdravljenje ni priporočeno. Za ICANS s sočasnimi CRS: <ul style="list-style-type: none"> Zdravljenje z deksametazonom^d. Če je mogoče, izberite imunosupresivne alternative^e tocilizumabu. 	Začasno ustavite dajanje epkoritamaba, dokler dogodek ne izzveni.

Stopnja ^a	Priporočeno zdravljenje	Sprememba odmerjanja epkoritamaba
<p>2. stopnja^b Ocena ICE^c 3–6 ali zmanjšana stopnja zavesti^b: zbudi se ob glasovnem pozivu</p>	<p>Zdravljenje z deksametazonom^f.</p> <p>Razmislite o nesedativnem antiepileptiku (npr. levetiracetam), dokler ICANS ne izzveni.</p> <p>Brez sočasnega CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticitokinsko zdravljenje ni priporočeno. <p>Za ICANS s sočasnim CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdravljenje z deksametazonom^d. • Če je mogoče, izberite imunosupresivne alternative^e tocilizumabu. 	<p>Začasno ustavite dajanje epkoritamaba, dokler dogodek ne izzveni.</p>
<p>3. stopnja^b Ocena ICE^c 0–2 ali zmanjšana stopnja zavesti^b: zbudi se samo ob taktilnem dražljaju ali</p> <p>epileptični napadi^b, bodisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kakršen koli klinični epileptični napad, žariščni ali generalizirani, ki hitro izzveni, <p>ali</p> <ul style="list-style-type: none"> • nekonvulzivni epileptični napadi na elektroencefalogramu (EEG), ki izzvenijo ob zdravljenju, ali povišan intrakranialni tlak: žariščni/lokalni edem^b, viden na nevroradiološki preiskavi^c 	<p>Zdravljenje z deksametazonom^g.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Če ni odziva, začnite dajati metilprednizolon v odmerku 1000 mg/d an. <p>Razmislite o nesedativnem antiepileptiku (npr. levetiracetam), dokler ICANS ne izzveni.</p> <p>Brez sočasnega CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticitokinsko zdravljenje ni priporočeno. <p>Za ICANS s sočasnim CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdravljenje z deksametazonom. <ul style="list-style-type: none"> ○ Če ni odziva, začnite dajati metilprednizolon v odmerku 1000 mg/dan. • Če je mogoče, izberite imunosupresivne alternative^e tocilizumabu. 	<p>Trajno ukinite epkoritamab.</p>

Stopnja ^a	Priporočeno zdravljenje	Sprememba odmerjanja epkoritamaba
<p>4. stopnja^b Ocena ICE^{c, b} 0</p> <p>ali zmanjšana stopnja zavesti^b, bodisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bolnika ni mogoče zbuditi ali so za njegovo zbujanje potrebni močni ali ponavljajoči taktilni dražljaji ali • stupor ali koma ali <p>epileptični napadi^b, bodisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • smrtno nevaren podaljšan epileptični napad (> 5 minut) ali • ponavljajoči se klinični ali električni epileptični napadi brez vmesnega povratka v izhodiščno stanje ali <p>spremembe motorike^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • globoka žariščna motorična šibkost, na primer hemipareza ali parapareza, ali povišan intrakranialni tlak/možganski edem^b z znaki/simptomi, kot so: • difuzni možganski edem, viden na nevroradiološki preiskavi, ali • decerebracijska ali dekortikacijska drža <p>ali</p> <ul style="list-style-type: none"> • pareza šestega možganskega živca ali • papiloedem ali • Cushingova triada 	<p>Zdravljenje z deksametazonom^g.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Če ni odziva, začnite dajati metilprednizolon v odmerku 1000 mg/d an. <p>Razmislite o nesedativnem antiepileptiku (npr. levetiracetam), dokler ICANS ne izzveni.</p> <p>Brez sočasnega CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticitokinsko zdravljenje ni priporočeno. <p>Za ICANS s sočasnim CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdravljenje z deksametazonom. <ul style="list-style-type: none"> ○ Če ni odziva, začnite dajati metilprednizolon v odmerku 1000 mg/dan. • Če je mogoče, izberite imunosupresivne alternative^e tocilizumabu. 	<p>Trajno ukinite epkoritamab.</p>

^aICANS so presojali z uporabo meril ASTCT za enotno razvrščanje ICANS.

^bStopnja ICANS se določi glede na najresnejši dogodek (ocena ICE, raven zavesti, epileptični napadi, spremembe motorike, zvišan intrakranialni tlak/možganski edem), ki ga ni mogoče pripisati nobenemu drugemu vzroku.

^cČe je bolnika mogoče zbuditi in je pri njem mogoče oceniti encefalopatijo zaradi imunskih efektorskih celic (ICE – immune effector cell-associated encephalopathy), ocenite naslednje: orientacija (orientacija glede na leto, mesec, mesto, bolnišnico = 4 točke); poimenovanje (poimenuje 3 predmete, npr. pokaže na uro, pisalo, gumb = 3 točke); upoštevanje navodil (npr. „pokažite dva prsta“ ali „zaprite oči in iztegnite jezik“ = 1 točka); pisanje (zmožen je napisati običajen stavek = 1 točka); in pozornost (štetje od 100 nazaj v korakih po 10 = 1 točka). Če bolnika ni mogoče zbuditi in pri njem ni mogoče izvesti ocenjevanja ICE (ICANS 4. stopnje) = 0 točk.

^dDati je treba deksametazon v odmerku 10 mg, intravensko vsakih 12 ur

^eRiegler L et al. (2019)

Stopnja ^a	Priporočeno zdravljenje	Sprememba odmerjanja epkoritamaba
^f Deksametazon v odmerku 10–20 mg, intravensko vsakih 12 ur		
^g Deksametazon v odmerku 10–20 mg, intravensko vsakih 6 ur		

Preglednica 5 Priporočene spremembe odmerjanja v primeru drugih neželenih učinkov

Neželeni učinek ¹	Resnost ¹	Ukrep
Okužbe (glejte poglavje 4.4)	1.-4. stopnje	<ul style="list-style-type: none"> Začasno ustavite dajanje epkoritamaba pri bolnikih z aktivno okužbo, dokler okužba ne izzveni Pri 4. stopnji razmislite o trajni ukinitvi zdravila Tepkinly
Nevtropenija ali febrilna nevtropenija (glejte poglavje 4.8)	Absolutno število nevtrofilcev manj kot $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Začasno ustavite dajanje epkoritamaba, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže ravni $0,5 \times 10^9/l$ ali več
Trombocitopenija (glejte poglavje 4.8)	Število trombocitov manj kot $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Začasno ustavite dajanje epkoritamaba, dokler število trombocitov ne doseže ravni $50 \times 10^9/l$ ali več
Drugi neželeni učinki (glejte poglavje 4.8)	3. stopnja ali višja	<ul style="list-style-type: none"> Začasno ustavite dajanje epkoritamaba dokler toksičnost ne izzveni do 1. stopnje ali izhodiščne vrednosti
¹ Na podlagi običajnih terminoloških meril za neželene dogodke Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), različica 5.0.		

Izpuščen ali odložen odmerek

Potreben je nov osnovni cikel (enak 1. ciklu s standardno profilakso za CRS):

- če je med osnovnim odmerkom (0,16 mg) in vmesnim odmerkom (0,8 mg) minilo več kot 8 dni ali
- če je med vmesnim odmerkom (0,8 mg) in prvim polnim odmerkom (48 mg) minilo več kot 14 dni ali
- če je med dvema polnima odmerkoma (48 mg) minilo več kot 6 tednov.

Po novem osnovnem ciklu mora bolnik zdravljenje nadaljevati s 1. dnevom naslednjega načrtovanega cikla zdravljenja (ki sledi ciklu, v katerem je prišlo do odložitve odmerka).

Posebne populacije

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni potrebno. Epkoritamaba niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in končno ledvično odpovedjo. Za bolnike s hudo okvaro ledvic in končno ledvično odpovedjo ni mogoče dati priporočila glede odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago okvaro jeter ni potrebno. Epkoritamaba niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (opredeljeno kot skupni bilirubin > 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) in katera koli vrednost AST), na voljo so omejeni podatki za bolnike z zmerno okvaro jeter (opredeljeno kot skupni bilirubin > 1,5 do 3-kratnik ZMN in katera koli vrednost AST).

Za bolnike z zmerno do hudo okvaro jeter ni mogoče dati priporočila glede odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Prilagajanje odmerjanja pri bolnikih, starih 65 let ali več, ni potrebno (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tepkinly pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Tepkinly je za subkutano uporabo. Dajati se sme samo s subkutano injekcijo, po možnosti v spodnji del trebuha ali stegno. Priporoča se menjava mesta injiciranja z leve na desno stran ali obratno, zlasti med tedenskim razporedom dajanja (npr. od 1. do 3. cikla).

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Sindrom sproščanja citokinov (CRS)

Pri bolnikih, ki so prejeli epkoritamab, se je pojavil CRS; ta je lahko življenje ogrožajoč ali se konča s smrtnim izidom. Najpogostejši znaki in simptomi CRS vključujejo pireksijo, hipotenzijo in hipoksijo. Drugi znaki in simptomi CRS pri več kot dveh bolnikih vključujejo mrazenje, tahikardijo, glavobol in dispnejo.

Največ dogodkov CRS se je pojavilo v 1. ciklu in so bili povezani s prvim polnim odmerkom epkoritamaba. Za obvladovanje tveganj CRS je potrebno uvesti profilakso s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.2).

Po dajanju epkoritamaba je potrebno pri bolnikih spremljati znake in simptome CRS. Bolnike je treba po odmerku 48 mg, ki ga prejmejo 15. dan 1. cikla, hospitalizirati za 24 ur zaradi spremljanja znakov in simptomov CRS. Po pojavu prvih znakov ali simptomov CRS je treba uvesti zdravljenje ali podporno oskrbo s tocilizumabom in/ali kortikosteroidi, kot je ustrezno (glejte poglavje 4.2, preglednico 3). Bolnikom je potrebno pojasniti znake in simptome, povezane s CRS, in jim naročiti, naj se ob pojavu znakov ali simptomov obrnejo na zdravstvenega delavca in nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, ne glede na čas njihove pojavitve. Obvladovanje CRS lahko zahteva začasno odložitev ali ukinitvev dajanja epkoritamaba, odvisno od resnosti CRS (glejte poglavje 4.2).

Sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS)

Pri bolnikih, ki so prejeli epkoritamab, se je pojavil ICANS, vključno s smrtnim primerom. ICANS se lahko kaže kot afazija, spremenjena raven zavesti, poslabšanje kognitivnih sposobnosti, motorična šibkost, epileptični napadi in možganski edem.

Največ primerov ICANS se je pojavilo v 1. ciklu zdravljenja z epkoritamabom, nekateri pa tudi pozneje.

Po dajanju epkoritamaba je treba pri bolnikih spremljati znake in simptome ICANS. Bolnike je treba po odmerku 48 mg, ki ga prejmejo 15. dan 1. cikla, hospitalizirati za 24 ur zaradi spremljanja znakov in simptomov ICANS. Po pojavu prvih znakov ali simptomov ICANS je treba uvesti zdravljenje s kortikosteroidi in nesedativnimi antiepileptiki, kot je predvideno (glejte poglavje 4.2). Bolnikom je treba pojasniti znake in simptome ICANS ter jih opozoriti, da se znaki lahko pojavijo tudi pozneje. Bolnikom je treba naročiti, naj se ob pojavu znakov ali simptomov obrnejo na zdravstvenega delavca in takoj poiščejo zdravniško pomoč, ne glede na čas njihove pojavitve. Dajanje epkoritamaba je potrebno prekiniti ali ukiniti, kot je priporočeno (glejte poglavje 4.2).

Resne okužbe

Zdravljenje z epkoritamabom lahko vodi do povečanega tveganja za okužbe. V kliničnih študijah so pri bolnikih, zdravljenih z epkoritamabom, poročali o resnih okužbah ali okužbah s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Pri bolniki s klinično pomembnimi aktivnimi sistemskimi okužbami se je treba izogibati dajanju epkoritamaba.

Če je ustrezno, je treba pred zdravljenjem z epkoritamabom in med njim uvesti antimikrobno profilakso (glejte poglavje 4.2). Pred dajanjem epkoritamaba in po njem je treba pri bolnikih spremljati znake in simptome okužbe ter jih ustrezno zdraviti. V primeru febrilne nevtropenije je treba pri bolnikih oceniti okužbo in jo zdraviti z antibiotiki, tekočinami in drugo podporno oskrbo, v skladu z lokalnimi smernicami.

Sindrom tumorske lize (TLS)

Pri bolnikih, ki so prejeli epkoritamab, so poročali o TLS (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je, naj bolniki z zvečanim tveganjem za TLS prejmejo hidracijo in profilaktično zdravljenje s sredstvom za zniževanje sečne kisline. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov TLS, posebno bolnike z velikim tumorskim bremenom ali hitro proliferativnimi tumorji, in bolnike z zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri bolnikih je treba spremljati biokemijske parametre krvi, nenormalnosti pa takoj popraviti.

Zagon tumorja (»tumour flare«)

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z epkoritamabom, so poročali o zagonu tumorja (glejte poglavje 4.8). Manifestacije lahko vključujejo lokalizirano bolečino in oteklino. Glede na mehanizem delovanja epkoritamaba je zagon tumorja verjetno posledica dotoka T-celic na tumorska mesta po uporabi epkoritamaba.

Posebnih dejavnikov tveganja za zagon tumorja niso ugotovili. Vendar pa obstaja večje tveganje za ogrožanje in obolevnost zaradi učinka mase tumorja, ki je posledica zagona tumorja pri bolnikih z obsežnimi tumorji v neposredni bližini dihalnih poti in/ali vitalnega organa. Bolnike, ki se zdravijo z epkoritamabom, je treba spremljati in ocenjevati kritična anatomska mesta glede zagona tumorja.

CD20-negativna bolezen

Na voljo je malo podatkov o bolnikih s CD20-negativnim DVCBL, ki so se zdravili z zdravilom Tepkinly in mogoče je, da imajo bolniki s CD20-negativnim DVCBL manjšo korist v primerjavi z bolniki s CD20-pozitivnim DVCBL. Pretehtati je treba mogoča tveganja in koristi, povezane z zdravljenjem bolnikov s CD20-negativnim DVCBL z zdravilom Tepkinly.

Kartica za bolnika

Zdravnik mora bolnika obvestiti o tveganju za CRS in ICANS ter o vseh znakih in simptomih CRS in ICANS. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če občutijo znake in simptome CRS in/ali ICANS. Bolnikom je treba zagotoviti kartico za bolnika in jim naročiti, naj jo vedno nosijo s seboj. Na tej kartici so opisani simptomi CRS in ICANS, zaradi katerih mora bolnik, če se pojavi, takoj poiskati zdravniško pomoč.

Imunizacija

Med zdravljenjem z epkoritamabom se ne smejo dati živa in/ali živa oslABLJENA cepiva. Študij pri bolnikih, ki so prejeli živa cepiva, niso izvedli.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje 21,9 mg sorbitola na vialo, kar je enako 27,33 mg/ml.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli.

Prehodno povečanje nekaterih vnetnih citokinov zaradi epkoritamaba lahko zavre aktivnost encima CYP450. Ob začetku terapije z epkoritamabom pri bolnikih, ki se zdravijo s substrati CYP450 z ozkim terapevtskim indeksom, je treba razmisliti o terapevtskem spremljanju le-teh.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati uporabo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem z epkoritamabom in najmanj 4 mesece po njem. Pri ženskah v rodni dobi pred začetkom zdravljenja z epkoritamabom izvedite test nosečnosti.

Nosečnost

Glede na mehanizem delovanja lahko epkoritamab, kadar se daje nosečnicam, škodljivo vpliva na plod, vključno z limfocitopenijo celic B in spremembami v normalnem imunskem odzivu. Podatkov o uporabi epkoritamaba pri nosečnicah ni. Študij razmnoževanja pri živalih z epkoritamabom niso izvedli. Protitelesa IgG1, kot je epkoritamab, lahko prehajajo prek posteljice in vodijo v izpostavljenost pri plodu. Nosečnicam pojasnite morebitna tveganja za plod. Epkoritamaba ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se epkoritamab izloča v materino mleko, prav tako ni znan njegov vpliv na laktacijo. Znano je, da so protitelesa IgG prisotna v mleku, zato lahko do izpostavljenosti novorojenčkov epkoritamabu pride tudi preko dojenja. Med zdravljenjem z epkoritamabom in najmanj 4 mesece po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študij plodnosti z epkoritamabom niso izvedli (glejte poglavje 5.3). Učinek epkoritamaba na moško in žensko plodnost ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Epkoritamab ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zaradi tveganja za ICANS je treba bolnikom svetovati, naj bodo med vožnjo, kolesarjenjem ali upravljanjem težkih ali morebitno nevarnih strojev previdni (če imajo simptome, naj teh dejavnosti ne izvajajo).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost epkoritamaba je bila ocenjena v nerandomizirani študiji z enim krakom s 167 bolniki s ponovljenim ali refraktarnim velikoceličnim B limfomom po dveh ali več linijah sistemskega zdravljenja in je zajela vse bolnike, ki so bili vključeni v prejetje 48 mg odmerka in so prejeli najmanj en odmerek epkoritamaba.

Mediano trajanje izpostavljenosti epkoritamabu je bilo 3,7 meseca (razpon: od 0 do 25 mesecev).

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 20\%$) so bili CRS, utrujenost, nevtropenija, reakcije na mestu injiciranja, mišično-skeletne bolečine, bolečine v trebuhu, pireksija, navzea in driska.

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 52 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinek ($\geq 10\%$) je bil sindrom sproščanja citokinov (31 %). Pri sedmih bolnikih (4,2 %) so neželeni učinki vodili do smrti (pljučnica pri 3 bolnikih (1,8 %), virusna okužba pri 3 bolnikih (1,8 %) in ICANS pri 1 bolniku (0,6 %)).

Neželeni učinki, ki so vodili do ukinitve zdravljenja, so se pojavili pri 6,6 % bolnikov. Zdravljenje z epkoritamabom je bilo zaradi pljučnice ukinjeno pri 6 bolnikih (3,6 %), pri 3 bolnikih (1,8 %) je bilo ukinjeno zaradi virusne okužbe in pri 1 bolniku (0,6 %) je bilo prekinjeno zaradi CRS, ICANS ali utrujenosti.

Do zakasnitve odmerjanja zaradi neželenih učinkov je prišlo pri 32 % bolnikov. Neželeni učinki, ki so vodili do zakasnitve prekinitve odmerjanja ($\geq 3\%$), so bili virusne okužbe (9,6 %), CRS (7,2 %), nevtropenija (4,8 %), pireksija (3,0 %) in trombocitopenija (3,0 %).

Seznam neželenih učinkih v obliki preglednice

Neželeni učinki epkoritamaba iz kliničnih študij (preglednica 6) so razvrščeni glede na organski sistem MedDRA in temeljijo na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10\,000$). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 6 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih s ponovljenim ali refraktarnim velikoceličnim B limfomom (LBCL – Large B-Cell Lymphoma), zdravljenih z epkoritamabom v študiji GCT3013-01

Organski sistem/prednostni izraz ali neželeni učinek	Vse stopnje	3. in 4. stopnja
Infekcijske in parazitske bolezni		
Virusna okužba ^a	Zelo pogosti	Pogosti
Pljučnica ^b	Zelo pogosti	Pogosti
Okužba zgornjih dihal ^c	Pogosti	Pogosti
Glivične okužbe ^d	Pogosti	
Sepsa ^e	Pogosti	Pogosti
Celulitis	Pogosti	Pogosti
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		
Zagon tumorja	Pogosti	

Organski sistem/prednostni izraz ali neželeni učinek	Vse stopnje	3. in 4. stopnja
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
Nevtropenija ^f	Zelo pogosti	Zelo pogosti
Anemija ^g	Zelo pogosti	Zelo pogosti
Trombocitopenija ^h	Zelo pogosti	Pogosti
Limfopenija ⁱ	Pogosti	Pogosti
Febrilna nevtropenija	Pogosti	Pogosti
Bolezni imunskega sistema		
Sindrom sproščanja citokinov ^j	Zelo pogosti	Pogosti
Presnovne in prehranske motnje		
Zmanjšan apetit	Zelo pogosti	Občasni
Hipofosfatemija	Pogosti	Pogosti
Hipokaliemija	Pogosti	Občasni
Hipomagneziemija	Pogosti	
Sindrom tumorske lize ^k	Pogosti	Pogosti
Bolezni živčevja		
Glavobol	Zelo pogosti	Občasni
Sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami ^l	Pogosti	
Srčne bolezni		
Srčne aritmije ^l	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
Plevralni izliv	Pogosti	Pogosti
Bolezni prebavil		
Bolečine v trebuhu ^m	Zelo pogosti	Pogosti
Navzea	Zelo pogosti	Pogosti
Driska	Zelo pogosti	
Bruhanje	Zelo pogosti	Občasni
Bolezni kože in podkožja		
Izpuščaj ⁿ	Pogosti	
Srbenje	Pogosti	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
Mišično-skeletna bolečina ^o	Zelo pogosti	Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
Utrujenost ^p	Zelo pogosti	Pogosti
Reakcija na mestu injiciranja ^q	Zelo pogosti	
Pireksija ^r	Zelo pogosti	Občasni
Edem ^s	Zelo pogosti	Pogosti
Preiskave		
Zvišana alanin aminotransferaza	Pogosti	Občasni
Zvišana aspartat aminotransferaza	Pogosti	Pogosti
Zvišan kreatinin v krvi	Pogosti	
Znižan natrij v krvi ^t	Pogosti	Občasni
Zvišana alkalna fosfataza	Pogosti	

Neželeni učinki so bili ocenjeni v skladu z razvrstitvijo NCI CTCAE, različica 5.0.

^aVirusna okužba vključuje asimptomatski COVID-19, COVID-19, okužbo s citomegalovirusom, reaktivacijo okužbe s citomegalovirusom, virusni gastroenteritis, herpes simpleks, herpes zoster in oralni herpes.

^bPljučnica vključuje pljučnico, povzročeno s COVID-19, in druge pljučnice.

^cOkužbe zgornjih dihal vključujejo laringitis, faringitis, okužbo z respiratornim sincicijskim virusom, rinitis, okužbo z rinovirusom in okužbo zgornjih dihal.

^dGlivična okužba vključuje okužbo s kandido, kandidozo požiralnika in oralno kandidozo.

^eSepsa vključuje bakteriemijo, sepsa in septični šok.

^fNevtropenija vključuje nevtropenijo in zmanjšano število nevtrofilcev.

^gAnemija vključuje anemijo in zmanjšano raven serumskega feritina.

^hTrombocitopenija vključuje zmanjšano število trombocitov in trombocitopenijo.

ⁱLimfopenija vključuje zmanjšano število limfocitov in limfopenijo.

^jNeželeni učinki CRS in ICANS so bili ocenjeni na podlagi meril ameriškega združenja za transplantacije in celično zdravljenje (ASTCT – American Society for Transplantation and Cellular Therapy).

^kSindrom tumorske lize je bil ocenjen na podlagi meri Cairo-Bishop.

^lSrčne aritmije vključujejo bradikardijo, sinusno bradikardijo, sinusno tahikardijo, supraventrikularno tahikardijo in tahikardijo.

^mBolečina v trebuhu vključuje nelagodje v trebuhu, bolečino v trebuhu, bolečino v spodnjem delu trebuha, bolečino v zgornjem delu trebuha in občutljivost trebuha.

ⁿIzpuščaj vključuje izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj in pustulozni izpuščaj.

^oMišično-skeletne bolečine vključujejo bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh, bolečine v bokih, mišično-skeletne bolečine v prsih, mišično-skeletne bolečine, mialgijo, bolečine v vratu, nesrčne bolečine v prsih, bolečine, bolečine v okončinah in bolečine v hrbtenici.

^pUtrujenost vključuje astenijo, utrujenost in letargijo.

^qReakcije na mestu injiciranja vključujejo modrice na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, hipertrofijo na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja, zatrdlino na mestu injiciranja, bolečino na mestu injiciranja, pruritus na mestu injiciranja, izpuščaj na mestu injiciranja, reakcijo na mestu injiciranja, oteklino na mestu injiciranja in urtikarijo na mestu injiciranja.

^rPireksija vključuje povečano telesno temperaturo in pireksijo.

^sEdem vključuje edem obraza, generaliziran edem, edem, periferni edem in periferno oteklino.

^tZnižanje natrija v krvi vključuje znižanje natrija v krvi in hiponatriemijo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom sproščanja citokinov (CRS)

CRS katere koli stopnje se je pojavil pri 51 % (85/167) bolnikov, zdravljenih z epkoritamabom. Pojavnost 1. stopnje je bila 31-odstotna, 2. stopnje 17-odstotna in 3. stopnje 3,0-odstotna. Ponavljajoči se CRS se je pojavil pri 17 % bolnikov. CRS katere koli stopnje se je pri 6,6 % bolnikov pojavil po osnovnem odmerku (1. cikel, 1. dan), pri 13 % po vmesnem odmerku (1. cikel, 8. dan), pri 44 % po prvem polnem odmerku (1. cikel, 15. dan), pri 4,6 % po drugem polnem odmerku (1. cikel, 22. dan) in pri 2,8 % po tretjem polnem odmerku (2. cikel, 1. dan) ali pozneje. Mediani čas do pojavitve CRS od zadnjega danega odmerka epkoritamaba je bil 2 dneva (razpon: od 1 do 11 dni). Mediani čas do pojavitve po prvem polnem odmerku je bil 20,2 ure (razpon: od 0,2 do 7 dni). CRS je izzvenel pri 100 % bolnikov, mediano trajanje CRS je bilo 2 dneva (razpon: 0,1 do 27 dni).

Od 85 bolnikov, pri katerih se je pojavil CRS, so najpogostejši znaki in simptomi CRS vključevali pireksijo (99 %), hipotenzijo (31 %) in hipoksijo (19 %). Drugi znaki in simptomi CRS pri več kot dveh bolnikih so vključevali mrazenje (11 %), tahikardijo (vključno s sinusno tahikardijo (9 %)), dispnejo (3,5 %) in glavobol (3,5 %). Sočasno s CRS se je pri 2,4 % bolnikov s CRS pojavilo prehodno povečanje jetrnih encimov (ALT ali AST > 3 x ZMN). Glejte poglavji 4.2 in 4.4 za priporočila glede spremljanja in ukrepanja.

Sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS)

ICANS se je pojavil pri 6,0 % bolnikov, zdravljenih z epkoritamabom, pri 4,2 % se je pojavil ICANS 1. stopnje, pri 1,2 % pa 2. stopnje. Pri enem bolniku (0,6 %) se je pojavil ICANS 5. stopnje (s smrtnim izidom). Mediani čas do prve pojavitve ICANS od začetka zdravljenja z epkoritamabom (1. cikel, 1. dan) je bil 16,5 dneva (razpon: od 8 do 141 dni). ICANS je ob podporni terapiji izzvenel pri 90 % (9/10) bolnikov. Mediani čas do izzvenenja ICANS je bil 5 dni (razpon: od 1 do 9 dni). Pri 10 bolnikih

z ICANS se je pri 20 % bolnikov ICANS pojavil pred CRS, pri 40 % sočasno s CRS, pri 10 % po CRS in pri 30 % v odsotnosti CRS.

Resne okužbe

Resne okužbe katere koli stopnje so se pojavile pri 25 % bolnikov, zdravljenih z epkoritamabom. Najpogostejše resne okužbe so vključevale COVID-19 (6,6 %), pljučnico, povzročeno s COVID-19 (4,2 %), pljučnico (3,6 %), sepso (2,4 %), okužbe zgornjih dihal (1,8 %), bakteriemijo (1,2 %) in septični šok (1,2 %). Mediani čas do pojavitve prve resne okužbe od začetka zdravljenja z epkoritamabom (1. dan 1. cikla) je bil 56 dni (razpon: od 4 do 631 dni), z medianim trajanjem 15 dni (razpon: od 4 do 125 dni). Okužbe 5. stopnje so se pojavile pri 7 bolnikih (4,2 %).

Nevtrogenija

Nevtrogenija katere koli stopnje se je pojavila pri 31 % bolnikov, vključno s 23 % dogodkov 3. in 4. stopnje. Mediani čas do pojavitve prvih dogodkov nevtrogenije/zmanjšane števila nevtrofilcev je bil 65 dni (razpon: od 1 do 750 dni), pri čemer je bilo mediano trajanje 15 dni (razpon: od 2 do 155 dni). Od 51 bolnikov, pri katerih se je pojavila nevtrogenija/zmanjšano število nevtrofilcev, jih je 51 % za zdravljenje le-te prejelo granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF - granulocyte colony stimulating factor).

Sindrom tumorske lize (TLS)

TLS se je pojavil pri 1,8 % bolnikov. Pri enem bolniku se je TLS začel 14. dne, okreval pa je 17. dne. Pri dveh dodatnih bolnikih se je TLS začel 8. dne in 33. dne in oba dogodka sta bila v teku v času smrti; smrt je bila pri obeh posledica napredovanja bolezni.

Zagon tumorja

Zagon tumorja se je pojavil pri 3,0 % bolnikov, vsi so bili 2. stopnje. Mediani čas do pojava je bil 17 dni (razpon od 9 do 34 dni), mediano trajanje pa 15,5 dni (razpon od 1 do 50 dni).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: še ni bila dodeljena

Mehanizem delovanja

Epkoritamab je humanizirano bispecifično protitelo IgG1, ki se veže na specifični izvencelični epitop antigena CD20 na B-celicah in antigena CD3 na T-celicah. Aktivnost epkoritamaba je odvisna od sočasnega povezovanja rakavih celic, ki izražajo CD20, in endogenih T-celic, ki izražajo CD3, kar zaradi epkoritamaba sproži aktivacijo specifičnih T-celic in uničevanje celic, ki izražajo CD20, preko T-celic.

Fc področje epkoritamaba je utišano, da se preprečijo ciljno neodvisni efektorski mehanizmi imunskega sistema, kot so od protiteles odvisna celična citotoksičnost (ADCC – antibody-dependent cellular cytotoxicity), od komplementa odvisna citotoksičnost (CDC – complement-dependent cellular cytotoxicity) in od protiteles odvisna celična fagocitoza (ADCP – antibody-dependent cellular phagocytosis).

Farmakodinamični učinki

Epkoritamab je sprožil hitro in trajno zmanjšanje B-celic v krvnem obtoku (opredeljeno kot število B-celic CD19 < 10 celic/ μ l pri bolnikih, ki imajo na začetku zdravljenja zaznavno število B-celic). 21 % preiskovancev (n = 33) je imelo na začetku zdravljenja zaznavne B-celice v krvnem obtoku. Prehodno zmanjšanje T-celic v krvnem obtoku so ugotovili takoj po vsakem odmerku v 1. ciklu, ki ji je sledila ekspanzija T-celic v poznejših ciklih.

Po subkutanem dajanju epkoritamaba se je prehodno in zmeren dvig ravni izbranih citokinov v krvnem obtoku (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 in IL-10) največkrat pojavil po prvem polnem odmerku (48 mg), pri čemer so bile vrednosti najvišje med 1. in 4. dnevom po prejemu odmerka. Ravni citokinov so se vrstile na izhodiščne vrednosti pred naslednjim polnim odmerkom, vendar so lahko povišanja citokinov opazili tudi po 1. ciklu.

Imunogenost

Pogosto so odkrili protitelesa proti zdravilu (ADA – anti product antibodies). Incidenca ADA, ki se pojavijo med zdravljenjem z odobrenim režimom odmerjanja 48 mg v tarčni DVCBL populaciji je bila 2,9 % (pozitivna pri 2,9 %, nedoločena pri 2,9 % in negativna pri 94,3 %, N = 140 ocenjenih bolnikov) v študiji GCT3013-01 in 2,6 % (pozitivna pri 2,6 %, nedoločena pri 2,6 % in negativna pri 94,9 %, N = 39 ocenjenih bolnikov) v študiji GCT3013-04. Dokazov o vplivu ADA na farmakokinetiko, učinkovitost ali varnost ni, vendar so podatki še vedno omejeni. Nevtralizirajoča protitelesa niso bila ocenjena.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija GCT3013-01 je bila odprta, multicentrična študija z enim krakom in več kohortami, v kateri so ovrednotili epkoritamab kot monoterapijo pri bolnikih s ponovljenim ali refraktarnim velikoceličnim limfomom B (VCBL) po dveh ali več linijah sistemske terapije, vključno z difuznim velikoceličnim limfomom B (DVCBL). V študijo je vključen del z zvečanjem odmerka in del z razširitvijo. Del študije z razširitvijo je vključeval kohorto z agresivnim ne-Hodgkinovim limfomom (aNHL aggressive non-Hodgkin lymphoma), kohorto z indolentnim NHL (iNHL – indolent NHL) in kohorto z limfomom plaščnih celic (MCL – mantle-cell lymphoma). Ključno kohorto aNHL so predstavljali bolniki z VCBL (n = 157), vključno z bolniki z DVCBL (n = 139, 12 bolnikov s prerazporeditvijo MYC, BCL2 in/ ali BCL6, npr. DH/TH), z visokomalignim celičnim limfomom B (HGBCL – high-grade B-cell lymphoma) (n = 9), s folikularnim limfomom stopnje 3B (FL – follicular lymphoma) (n = 5) in bolniki s primarnim mediastinalnim velikoceličnim limfomom B (PMBCL – primary mediastinal B-cell lymphoma) (n = 4). V kohorti DVCBL je imelo 29 % (40/139) bolnikov transformiran DVCBL, ki je nastal zaradi indolentnega limfoma. Bolniki, vključeni v študijo, so morali imeti dokumentirano neoplazmo CD20+ zrelih B-celic, v skladu s klasifikacijo SZO 2016 ali klasifikacijo SZO 2008, na podlagi reprezentativnega patološkega poročila, neuspelo predhodno avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) ali niso bili primerni kandidati za avtologno PKMC, bolniki, ki so imeli število limfocitov < 5 \times 10⁹/l, in bolniki z najmanj 1 predhodno terapijo z monoklonskimi protitelesi proti antigenu CD20. V študijo niso bili vključeni bolniki, pri katerih je limfom prizadel centralni živčni sistem (CŽS), bolniki, ki so se predhodno zdravili z alogenično PKMC ali presaditvijo solidnih organov, bolniki s potekajočimi kroničnimi nalezljivimi boleznimi, vsi bolniki z znano okvaro T-celične imunosti, kreatininskim očistkom, manjšim od 45 ml/min, ravno alanin aminotransferaze > 3-kratne zgornje meje normalne vrednosti, iztisnim deležem srca, manjšim od 45 %, in znano klinično pomembno srčno-žilno boleznijo. Učinkovitost je bila ocenjena pri 139 bolnikih z DVCBL, ki so prejeli vsaj en odmerek epkoritamaba s.c. v 4-tedenskih, tj. 28-dnevnih ciklih. Epkoritamab se je kot monoterapija dajal na naslednji način:

- 1. cikel: 0,16 mg epkoritamaba na 1. dan, 0,8 mg na 8. dan, 48 mg na 15. dan in 22. dan,
- 2. in 3. cikel: 48 mg epkoritamaba na 1., 8., 15. in 22. dan,
- 4.–9. cikel: 48 mg epkoritamaba na 1. in 15. dan,
- 10. cikel in nadaljnji cikli: 48 mg epkoritamaba na 1. dan.

Bolniki so epkoritamab prejeli do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Demografske in izhodiščne značilnosti so prikazane v preglednici 7.

Preglednica 7 Demografske in izhodiščne značilnosti bolnikov z DVCBL v študiji GCT3013-01

Značilnosti	(n = 139)
Starost	
Mediana, leta (min, max)	66 (22, 83)
< 65 let, n (%)	66 (47)
Od 65 do < 75 let, n (%)	44 (32)
≥ 75 let, n (%)	29 (21)
Moški, n (%)	85 (61)
Rasa, n (%)	
Belci	84 (60)
Azijci	27 (19)
Drugo	5 (4)
Niso poročali	23 (17)
Stanje zmogljivosti po ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stadij bolezni ^c pri začetni diagnozi, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Število predhodnih linij zdravljenja limfoma	
Mediana (min, max)	3 (2, 11)
2, n(%)	41 (30)
3, n(%)	47 (34)
≥ 4, n(%)	51 (37)
Anamneza DVCBL, n (%)	
De novo DVCBL	97 (70)
DVCBL, razvit iz indolentnega limfoma	40 (29)
Analiza FISH glede na centralni laboratorij ^d , n = 88	
„Double-hit“ in „triple-hit“ limfom, n (%)	12 (14)
Predhodna avtologna PKMC	26 (19)
Predhodna terapija, n (%)	
Predhodni CAR-T	53 (38)
Primarna refraktarna bolezen ^a	82 (59)
Refraktarna na ≥ 2 zaporedni liniji predhodnega zdravljenja limfoma ^b	104 (75)
Refraktarna na zadnjo linijo sistemskega antineoplastičnega zdravljenja ^b	114 (82)
Refraktarna na predhodno terapijo proti antigenu CD20	117 (84)
Refraktarna na CAR-T	39 (28)
^a Bolnik se šteje za primarno refraktarnega, če je refraktaren na prvo linijo zdravljenja limfoma.	

Značilnosti	(n = 139)
^b Bolnik se šteje za refraktarnega, če med zdravljenjem ali < 6 mesecev po končanem zdravljenju bolezen napreduje. Za ponovitev bolezni pri bolniku se šteje, če se je v ≥ 6 mesecih po koncu zdravljenja bolezen ponovno pojavila. ^c Po klasifikaciji Ann Arbor. ^d Post hoc analiza FISH v centralnem laboratoriju je bila izvedena na razpoložljivih diagnostičnih izhodiščnih rezinah tumorskega tkiva 88 bolnikov z DVCBL.	

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil celokupna stopnja odziva (ORR – overall response rate), določena na podlagi meril Lugano (2014) v skladu z oceno neodvisnega odbora za pregled (IRC – independent review committee). Mediani čas spremljanja je bil 10,7 meseca (razpon: od 0,3 do 17,9 meseca). Mediano trajanje izpostavljenosti je bilo 4,1 meseca (razpon: od 0 do 18 mesecev).

Preglednica 8 Rezultati učinkovitosti v študiji GCT3013-01 pri bolnikih z DVCBL^a

Opazovani dogodek Ocena IRC	Epkoritamab (n = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95-% IZ)	(53,3; 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95-% IZ)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95-% IZ)	(16,3; 30,9)
DOR ^b	
Mediana (95-% IZ), meseci	15,6 (9,7; NR)
DOCR ^b	
Mediana (95-% IZ), meseci	NR (12,0; NR)
TTR, mediana (razpon), meseci	1,4 (1; 8,4)
IZ = interval zaupanja; CR = popoln odgovor (complete response); DOR = trajanje odgovora (duration of response); DOCR = trajanje popolnega odgovora (duration of complete response); IRC = neodvisni odbor za pregled (independent review committee); ORR = celokupna stopnja odgovora (overall response rate); PR = delni odgovor (partial response); TTR = čas do odziva (time to response) ^a Določeno na podlagi meril Lugano (2014) v skladu z oceno neodvisnega odbora za pregled (IRC). ^b Vključeni so bili bolniki z začetno PD po klasifikaciji Lugano ali IR po klasifikaciji LYRIC, pri katerih je bil pozneje dosežen PR/CR.	

Mediani čas do CR je bil 2,6 meseca (razpon: od 1,2 do 10,2 meseca).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z epkoritamabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju malignih bolezni zrelih B-celic pod pogoji, ki so za odobreno indikacijo zdravila navedeni v izvedbenem načrtu za pediatrično populacijo (PIP) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Populacijska farmakokinetika po subkutanem dajanju epkoritamaba je bila opisana z dvoprostornim modelom s subkutano absorpcijo prvega reda in tarčno posredovanim izločanjem zdravila. Opažena je bila zmerna do visoka farmakokinetična variabilnost za epkoritamab, za katero je bila značilna variabilnost med posamezniki (IIV – inter-individual variability) s koeficientom variacije (CV) v razponu od 25,7 % do 137,5 % za farmakokinetične parametre epkoritamaba.

Glede na posamezne ocenjene izpostavljenosti z uporabo modela populacijske farmakokinetike je ob upoštevanju priporočenega s.c. odmerka 48 mg epkoritamaba geometrična sredina (% CV) C_{max} epkoritamaba 10,8 $\mu\text{g/ml}$ (41,7 %) in AUC_{0-7d} je 68,9 dneva* $\mu\text{g/ml}$ (45,1 %) ob koncu tedenskega razporeda odmerkov. Koncentracija C_{trough} v 12. tednu je 8,4 (53,3 %) $\mu\text{g/ml}$.

Geometrična sredina (% CV) C_{max} epkoritamaba je 7,52 $\mu\text{g/ml}$ (41,1 %) in AUC_{0-14d} je 82,6 dneva* $\mu\text{g/ml}$ (49,3 %) ob koncu dvotedenskega razporeda. Koncentracija C_{trough} za dvotedenski razpored je 4,1 (73,9 %) $\mu\text{g/ml}$.

Geometrična sredina (% CV) C_{max} epkoritamaba je 4,76 $\mu\text{g/ml}$ (51,6 %) in AUC_{0-28d} je 74,3 dneva* $\mu\text{g/ml}$ (69,5 %) v stanju dinamičnega ravnovesja med štiritedenskim razporedom. Koncentracija C_{trough} za štiritedenski razpored je 1,2 (130 %) $\mu\text{g/ml}$.

Absorpcija

Najvišje koncentracije so se pojavile med 3. in 4. dnem (T_{max}) pri bolnikih z VCBL, ki so prejeli polni odmerek 48 mg.

Porazdelitev

Geometrična sredina (% CV) centralnega volumna porazdelitve je 8,27 l (27,5 %) in navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 25,6 l (81,8 %) glede na model populacijske farmakokinetike.

Biotransformacija

Metabolna pot epkoritamaba še ni bila neposredno preučena. Kot pri drugih terapevtskih beljakovinah se tudi pri epkoritamabu pričakuje, da preko katabolnih poti razpade v majhne peptide in aminokisljine.

Izločanje

Pričakuje se, da pri epkoritamabu pride do zasičenega ciljno posredovanega očistka. Geometrična sredina (% CV) očistka (l/dan) je 0,441 (27,8 %). Razpolovna doba epkoritamaba je odvisna od koncentracije. Geometrična sredina, izpeljana iz modela populacijske farmakokinetike, za razpolovno dobo polnega odmerka epkoritamaba (48 mg) je bila od 22 do 25 dni, odvisno od pogostnosti odmerjanja.

Posebne populacije

Niso opazili klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko epkoritamaba (AUC 1. cikla znotraj približno 36 %) glede na starost (od 20 do 89 let), spol, raso/etnično pripadnost (belci, Azijci in drugi), blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od $CL_{Cr} \geq 30$ ml/min do $CL_{Cr} < 90$ ml/min) in blago okvaro jeter (skupni bilirubin \leq ZMN in $AST > ZMN$ oziroma skupni bilirubin od 1- do 1,5-kratnik ZMN in kateri koli AST) ob upoštevanju razlik v telesni masi. Študij pri bolnikih s hudo okvaro ledvic oziroma končno ledvično odpovedjo ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) ali hudo okvaro jeter

(skupni bilirubin > 3-kratnik ZMN in kateri koli AST) niso izvedli. Podatki v primeru zmerne okvare jeter (skupni bilirubin > 1,5- do 3-kratnik ZMN in kateri koli AST, n = 1) so zelo omejeni. Zato je farmakokinetika epkoritamaba v teh populacijah neznana.

Telesna masa (od 39 do 144 kg) ima kot pri drugih terapevtskih beljakovinah statistično pomemben vpliv na farmakokinetiko epkoritamaba. Glede na analizo izpostavljenosti in odziva ter klinične podatke in ob upoštevanju izpostavljenosti pri bolnikih z majhno telesno maso (npr. 46 kg) ali veliko telesno maso (npr. 105 kg) ter po kategorijah telesne mase (< 65 kg, 65–< 85, ≥ 85) učinek na izpostavljenosti ni klinično pomemben.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike epkoritamaba pri pediatričnih bolnikih niso ugotavljali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakologija in/ali toksikologija pri živalih

Študij škodljivega vpliva na razmnoževanje in razvoj pri živalih z epkoritamabom niso izvedli. Pri opicah vrste javanski makak so opazili učinke, ki so bili na splošno skladni s farmakološkim mehanizmom delovanja epkoritamaba. Te ugotovitve so vključevale neželene klinične znake, povezane z odmerkom (vključno z bruhanjem, zmanjšano aktivnostjo in smrtnostjo pri velikih odmerkih), in sproščanje citokinov, reverzibilne hematološke spremembe, reverzibilno deplecijo B-celic v periferni krvi ter reverzibilno zmanjšano limfoidno celularnost v sekundarnih limfoidnih tkivih.

Mutagenost

Študij mutagenosti z epkoritamabom niso izvedli.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti z epkoritamabom niso izvedli.

Zmanjšana plodnost

Študij plodnosti pri živalih z epkoritamabom niso izvedli, vendar epkoritamab ni povzročil toksikoloških sprememb v reproduktivnih organih samcev in samic javanskih makakov pri odmerkih do 1 mg/kg/teden v 5-tedenski študiji splošne intravenske toksičnosti. Izpostavljenosti AUC (časovno povprečene za 7 dni) pri velikem odmerku pri javanskih makakih so bile podobne tistim pri bolnikih (AUC_{0-7d}), ki so prejeli priporočeni odmerek.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev acetat trihidrat
Ocetna kislina
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili in/ali razredčili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

2 leti

Pripravljen epkoritamab

Dokazana je bila kemijska in fizikalna stabilnost pri uporabi v trajanju 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, kar vključuje do 12 ur pri sobni temperaturi (20–25 °C).

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ne bo takoj uporabljeno, je za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, pri čemer običajno čas ne sme preseči 24 ur pri 2–8 °C, razen če je bila priprava izvedena v kontroliranih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Zmanjšajte izpostavljenost dnevni svetlobi. Pred dajanjem počakajte, da se raztopina epkoritamaba segreje na sobno temperaturo. Neporabljeno raztopino epkoritamaba po dovoljenem času shranjevanja zavržite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji/prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I z zamaškom iz brombutilne gume, prevlečenim s fluoropolimerom na mestu stika in aluminijasto zaporo s plastično oranžno snemljivo zaporko, ki vsebuje 48 mg na 0,8 ml raztopine za injiciranje.

Ena kartonska škatla vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Epkoritamab mora pripraviti in kot subkutano injekcijo dati zdravstveni delavec.

Vsaka viala epkoritamaba je namenjena samo za enkratno uporabo.

Vsaka viala vsebuje prebitek, ki omogoča odvzem označene količine.

Epkoritamab se daje v 28-dnevnih ciklih v skladu z razporedom odmerjanja v poglavju 4.2.

Epkoritamab je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede delcev in spremembe barve. Koncentrat mora biti brezbarvna do rahlo rumena raztopina. Ne uporabite raztopine, če je spremenjena barve ali motna ali so prisotni tuji delci.

Navodila za pripravo polnega odmerka 48 mg - razredčenje ni potrebno

Viala zdravila Tepkinly 48 mg je na voljo v obliki raztopine, pripravljene za uporabo, ki je pred dajanjem ni treba redčiti.

Epkoritamab je treba pripraviti z uporabo aseptične tehnike. Filtriranje razredčene raztopine ni potrebno.

- | |
|---|
| 1) Pripravite vialo z epkoritamabom. |
| a) Iz hladilnika vzemite eno vialo z 48 mg epkoritamaba z oranžno zaporko. |
| b) Počakajte, da se viala v največ 1 uri segreje na sobno temperaturo. |

c) Vialo z epkoritamabom nežno zavrtite. Viale NE vrtinčite ali močno stresajte.
2) Izvlečite odmerek. Izvlečite 0,8 ml epkoritamaba v brizgo.
3) Brizgo označite. Na brizgo zabeležite ime zdravila, jakost odmerka (48 mg), datum in uro.
4) Vialo in neuporabljeni epkoritamab zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1759/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. september 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
 - ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj za zmanjšanje pomembnih ugotovljenih tveganj CRS in ICANS vključujejo kartico za bolnika, namenjeno bolnikom, zdravljenim z epkoritamabom.

Pred prihodom epkoritamaba na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki kartice za bolnika, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vsaki državi članici, v kateri se epkoritamab trži, zagotoviti, da imajo zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali epkoritamab, in bolniki, ki bodo zdravljeni z epkoritamabom, dostop ali prejmejo kartico za bolnika, s pomočjo katere bodo bolniki seznanjeni s tveganji CRS in ICANS ter so jim ta tveganja razložena.

Kartica za bolnika vsebuje naslednja ključna sporočila:

- informacije o znakih/simptomih CRS in ICANS;
 - opozorilo za bolnike, naj v primeru znakov ali simptomov CRS in ICANS takoj obvestijo zdravstvenega delavca/enoto za nujno medicinsko pomoč;
 - opozorilo za zdravstvene delavce, ki bolnika kadar koli zdravijo, tudi v primeru nujnih stanj, da bolnik prejema epkoritamab;
 - kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal epkoritamab.
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovi CSR za eskalacijski del študije GCT3013-01.	22 Dec 2023

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za preverjanje varnosti in učinkovitosti epkoritamaba pri zdravljenju R/R (ponovljenega ali refraktarnega - relapsed or refractory) DVCBL po dveh ali več linijah sistemske terapije, je treba predložiti primarni (vključno s končno analizo OS) in končni CSR za študijo GCT3013-05. - Primarna analiza CSR (vključno s končno analizo OS) - rok za oddajo: Q4/2024 - Končni CSR – rok za oddajo: Q1 2029	Q4/2024 Q1/2029
Za preverjanje varnosti in učinkovitosti epkoritamaba pri zdravljenju ponovljenega ali refraktarnega DVCBL po dveh ali več linijah sistemske terapije mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končni CSR za ključno kohorto aNHL študije GCT3013-01.	

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Tepkinly 4 mg/0,8 ml koncentrat za raztopino za injiciranje
epkoritamab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 4 mg epkoritamaba v 0,8 ml, v koncentraciji 5 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev acetat trihidrat, očetna kislina, sorbitol (E420), polisorbitat 80, voda za injicije.

Opozorila so navedena v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za injiciranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo razredčite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

odprite tukaj

Za več informacij in za podporo o zdravilu Tepkinly obiščite www.tepkinly.eu ali skenirajte to kodo.

Vstaviti je treba QR-kodo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1759/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tepkinly 4 mg/0,8 ml sterilni koncentrat
epkoritamab
s.c. po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

AbbVie (kot logotip)

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Tepkinly 48 mg raztopina za injiciranje
epkoritamab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 48 mg epkoritamaba v 0,8 ml, v koncentraciji 60 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev acetat trihidrat, očetna kislina, sorbitol (E420), polisorbitat 80, voda za injicije.

Opozorila so navedena v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

odprite tukaj

Za več informacij in za podporo o zdravilu Tepkinly obiščite www.tepkinly.eu ali skenirajte to kodo.

Vstaviti je treba QR-kodo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1759/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

OZNAKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Tepkinly 48 mg injekcija
epkoritamab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

AbbVie (kot logotip)

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tepkinly 4 mg/0,8 ml koncentrat za raztopino za injiciranje epkoritamab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
 - Vaš zdravnik vam bo dal kartico za bolnika. Pozorno jo preberite in sledite navodilom na njej. To kartico za bolnika imejte vedno pri sebi.
 - Kartico za bolnika vedno pokažite zdravniku ali medicinski sestri, ko ju vidite ali če greste v bolnišnico.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tepkinly in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Tepkinly
3. Kako se daje zdravilo Tepkinly
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tepkinly
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tepkinly in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Tepkinly

Zdravilo Tepkinly je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino epkoritamab. Zdravilo Tepkinly se uporablja za samostojno zdravljenje (monoterapijo) odraslih bolnikov, ki imajo krvnega raka, imenovanega difuzni velikocelični limfom B (DVCBL), potem ko so prejeli najmanj dve predhodni zdravljenji, in sicer kadar se bolezen ponovno pojavi ali se ne odziva na predhodno zdravljenje.

Kako zdravilo Tepkinly deluje

Epkoritamab je posebej zasnovan tako, da pomaga vašemu imunskemu sistemu napasti celice raka (limfoma). Epkoritamab deluje tako, da se veže na imunske celice vašega telesa in rakave celice ter jih združi, tako da lahko vaš imunski sistem uniči rakave celice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tepkinly

Ne uporabljajte zdravila Tepkinly

Če ste alergični na epkoritamab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če niste prepričani, se pred začetkom uporabe zdravila Tepkinly posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Tepkinly se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- imate trenutno težave z živčnim sistemom, kot so epileptični napadi, ali ste jih imeli v preteklosti,
- imate okužbo,
- morate prejeti cepivo oziroma veste, da boste v bližnji prihodnosti morali prejeti cepivo.

Če za vas velja kar koli od naštetega (ali o tem niste prepričani), se pred začetkom uporabe zdravila Tepkinly posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če se pri vas med zdravljenjem z zdravilom Tepkinly ali po njem pojavijo simptomi katerega koli od spodaj navedenih neželenih učinkov, o tem takoj obvestite zdravnika. Morda boste potrebovali dodatno zdravljenje.

- **Sindrom sproščanja citokinov** – smrtno nevarno stanje, ki povzroča zvišano telesno temperaturo, bruhanje, oteženo dihanje/kratko sapo, mrzlico, pospešen srčni utrip, glavobol in omotico ali vrtoglavico, povezano z zdravili, ki stimulirajo T-celice.
– Pred vsako injekcijo pod kožo boste morda prejeli zdravila, ki pomagajo zmanjšati morebitne učinke sindroma sproščanja citokinov.
- **ICANS (sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami)** – simptomi lahko vključujejo težave pri uporabi jezika (vključno z govorom, razumevanjem, pisanjem in branjem), zaspanost, zmedenost/dezorientiranost, oslabelost mišic, epileptične napade, oteklino dela možganov in izgubo spomina.
- **Sindrom tumorske lize** – pri nekaterih ljudeh lahko pride do neobičajne ravni nekaterih soli v krvi – ki jih povzroča hitro razpadanje rakastih celic med zdravljenjem. To se imenuje sindrom tumorske lize (TLS).
 - Zdravnik ali medicinska sestra vam bo naredil(a) krvne preiskave za preverjanje možnosti tega stanja. Pred vsakim injiciranjem pod kožo morate biti dobro hidrirani, mogoče vam bodo dali druga zdravila, ki lahko pomagajo znižati visoke ravni sečne kisline in pomagajo zmanjšati možne učinke sindroma tumorske lize.
- **Zagon tumorja** – uničenje raka lahko privede do njegove reakcije, zaradi česar se zdi, da se je poslabšal – to se imenuje »reakcija zagona tumorja«.
- **Okužbe** – pojavijo se lahko znaki okužb, kot je telesna temperatura 38 °C ali več, mrzlica, kašelj ali bolečine pri odvajanju urina, ki se lahko razlikujejo glede na to, kje v telesu je okužba prisotna.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Tepkinly ni priporočeno za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, saj ni podatkov o uporabi v tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Tepkinly

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali uporabljate, ste pred kratkim jemali ali uporabljali ali pa boste morda začeli jemati ali uporabljati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila brez recepta in zdravila rastlinskega izvora.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravila Tepkinly ne uporabljajte med nosečnostjo, saj lahko vpliva na nerojenega otroka. Zdravnik vam bo mogoče naročil, da pred začetkom zdravljenja naredite test nosečnosti.

Kontracepcija

Če ste ženska v rodni dobi, morate med uporabo zdravila Tepkinly in najmanj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Tepkinly uporabljati učinkovito kontracepcijo in se izogibati zanositvi. Če v tem času zanosite, se morate takoj posvetovati z zdravnikom.

O primernih metodah kontracepcije se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Tepkinly in najmanj 4 mesece po zadnjem odmerku ne smete dojiti. Ni znano, ali zdravilo Tepkinly prehaja v materino mleko in ali bi lahko vplivalo na vašega otroka.

Plodnost

Učinek zdravila Tepkinly na moško in žensko plodnost ni znan.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi možnih simptomov ICANS morate biti med vožnjo, kolesarjenjem ali upravljanjem težkih ali morebitno nevarnih strojev previdni. Če imate trenutno take simptome, teh dejavnosti ne izvajajte in se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta. Za več informacij o neželenih učinkih glejte poglavje 4.

Zdravilo Tepkinly vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Tepkinly vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 21,9 mg sorbitola v eni viali, kar je enako 27,33 mg/ml.

3. Kako se daje zdravilo Tepkinly

Za vaše zdravljenje bo skrbel zdravnik, usposobljen za zdravljenje raka. Upoštevajte raspored zdravljenja, ki vam ga je pojasnil zdravnik.

Zdravilo Tepkinly vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra kot injekcijo pod kožo. Zdravilo Tepkinly boste prejeli v 28-dnevni cikliah, glede na raspored odmerjanja, ki vam ga določi zdravnik.

Zdravilo Tepkinly boste prejeli v skladu z naslednjim rasporedom

Cikel	Raspored odmerkov
Od 1. do 3. cikla	Tedensko
Od 4. do 9. cikla	Vsaka dva tedna
10. cikel in nadaljnji cikli	Vsake štiri tedne

Preden prejmete zdravilo Tepkinly, boste morda prejeli druga zdravila. Namenjena bodo preprečevanju reakcij, na primer sindroma sproščanja citokinov in zvišane telesne temperature v 1. ciklu (in morda tudi v prihodnjih ciklih).

Druga zdravila lahko vključujejo

- kortikosteroide – kot je prednizolon ali enakovredno zdravilo,
- antihistaminik – kot je difenhidramin,
- paracetamol.

Prvi polni odmerek (48 mg) zdravila Tepkinly boste prejeli na 15. dan v 1. ciklu. Zdravnik bo spremljal, kako deluje vaše zdravljenje in vas prosil, da ostanete v bolnišnici 24 ur po prvem polnem

odmerku (48 mg), ker so takrat reakcije, na primer CRS, ICANS in zvišana telesna temperatura, najverjetnejše.

Zdravilo Tepkinly boste prejeli, dokler vaš zdravnik meni, da vam zdravljenje koristi.

Če se pri vas pojavijo nekateri neželeni učinki, bo vaš zdravnik morda začasno prekinil ali popolnoma ustavil zdravljenje z zdravilom Tepkinly.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Tepkinly

Če ste pozabili na pregled ali ste ga zamudili, se takoj dogovorite za novega. Za popolnoma učinkovito zdravljenje je zelo pomembno, da odmerkov ne izpuščate.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Tepkinly

Ne prenehajte z zdravljenjem z zdravilom Tepkinly, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom. Prenehanje zdravljenja lahko vaše stanje poslabša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite simptome naslednjih resnih neželenih učinkov, o tem takoj obvestite zdravnika. Pojavi se lahko samo en simptom ali nekateri od njih.

Sindrom sproščanja citokinov (CRS) (zelo pogost: pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Simptomi lahko vključujejo

- zvišano telesno temperaturo
- bruhanje
- omotico ali vrtoglavico
- mrazenje
- hitro bitje srca
- oteženo dihanje/kratko sapo
- glavobol

Sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS) (pogost: pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- Učinki na vaš živčni sistem, simptomi se lahko pojavijo več dni ali tednov po prejeti injekciji, v začetnem obdobju so lahko blagi. Nekateri od teh simptomov so lahko znaki resne reakcije imunskega sistema, imenovane sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS). Simptomi lahko vključujejo
 - težave pri govoru ali pisanju
 - zaspanost
 - zmedenost/dezorientacijo
 - oslabelost mišic
 - epileptične napade
 - izgubo spomina

Sindrom tumorske lize (TLS) (pogost: pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Simptomi lahko vključujejo

- zvišano telesno temperaturo
- mrzlico

- bruhanje
- zmedenost
- kratko sapo
- epileptične napade
- nereden srčni utrip
- temen ali moten urin
- nenavadno utrujenost
- bolečine v mišicah ali sklepih

Drugi neželeni učinki

Takoj obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov ali če se poslabšajo:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- virusna okužba
- pljučnica (okužba pljuč)
- zmanjšan občutek lakote
- nereden srčni utrip
- bolečine v kosteh, sklepih, vezeh in mišicah
- bolečine v predelu trebuha
- glavobol
- siljenje na bruhanje
- driska
- bruhanje
- utrujenost
- reakcija na mestu injiciranja
- zvišana telesna temperatura
- oteklina

Razvidno iz krvnih preiskav

- nizke ravni vrste belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbam (nevtropenija)
- nizke ravni rdečih krvnih celic, ki lahko povzročijo utrujenost, blede kožo in kratko sapo (anemija)
- nizke ravni trombocitov, kar lahko vodi v krvavitve in modrice (trombocitopenija)

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- zvišana telesna temperatura zaradi okužbe, kadar imate nizko raven belih krvnih celic (febrilna nevtropenija)
- okužba zgornjih dihal (okužba zračnih poti)
- občutljive otekle bezgavke, bolečina v prsih, kašelj ali oteženo dihanje, bolečina na mestu, kjer imate tumor (zagon tumorja)
- glivične okužbe (ki jih povzroča vrsta mikrobov, imenovanih glivice)
- okužba kože
- življenjsko nevarna reakcija telesa na okužbo (sepsa)
- zmanjšano število belih krvnih celic, imenovanih limfociti, ki lahko vpliva na sposobnost telesa, da se bori proti okužbam (limfopenija)
- hitra razgradnja tumorskih celic, kar povzroči kemične spremembe v krvi in poškodbe organov, vključno z ledvicami, srcem in jetri (sindrom tumorske lize)
- dodatna tekočina okoli pljuč, ki lahko otežuje dihanje (plevralni izliv)
- izpuščaj
- srbečica (pruritus)

Razvidno iz krvnih preiskav

- nizka raven fosfatov, kalija, magnezija ali natrija v krvi

- zvišana raven kreatinina, produkta razgradnje mišičnega tkiva, v krvi
- zvišana raven jetrnih beljakovin v krvi, kar lahko kaže na težave z jetri

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tepkinly

Zdravilo Tepkinly shranjuje zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt v bolnišnici ali kliniki. Pravilno shranjevanje zdravila Tepkinly

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na viali in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladilniku (2 °C–8 °C).
- Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravilo Tepkinly 4 mg/0,8 ml je koncentrirana raztopina in jo je pred uporabo treba razredčiti.
- Če se ne uporabi takoj, je pripravljeno raztopino mogoče do 24 ur od časa priprave hraniti pri 2 °C–8 °C.
- V teh 24 urah je pripravljeno raztopino z epkoritamabom mogoče največ 12 ur hraniti pri sobni temperaturi (20-25 °C), od časa priprave odmerka do dajanja.
- Pred uporabo naj se razredčena raztopina segreje na sobno temperaturo.

Neporabljeno zdravilo bo zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt zavrgel v skladu z lokalnimi zahtevami. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj zdravilo Tepkinly vsebuje

- Učinkovina je epkoritamab. Ena viala z 0,8 ml vsebuje 4 mg epkoritamaba v koncentraciji 5 mg/ml.
- Druge pomožne snovi so natrijev acetat trihidrat, očetna kislina, sorbitol (E420), polisorbit 80, voda za injekcije (glejte poglavje 2 „Zdravilo Tepkinly vsebuje natrij“ in „Zdravilo Tepkinly vsebuje sorbitol“).

Izgled zdravila Tepkinly in vsebina pakiranja

Zdravilo Tepkinly je koncentrat za raztopino za injiciranje. To je brezbarvna do rahlo rumena raztopina v stekleni viali.

Ena škatla vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Podrobne in posodobljene informacije o zdravilu so vam na voljo, če s pametnim telefonom skenirate QR-kodo, ki je spodaj in na škatli. Iste informacije so na voljo tudi na naslednjem URL: www.tepkinly.eu

Vstaviti je treba QR-kodo

Za poslušanje ali izvod tega navodila v <Braillovi pisavi>, <velikem tisku> ali <zvočnem zapisu> se obrnite na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Epkoritamab se pripravi in da kot subkutana injekcija.

Vsaka viala epkoritamaba je namenjena samo za enkratno uporabo.

Vsaka viala vsebuje prebitek, ki omogoča odvzem označene količine.

Epkoritamab mora z aseptično tehniko razredčiti in dati zdravstveni delavec.
Filtriranje razredčene raztopine ni potrebno.

Epkoritamab je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede delcev in spremembe barve. Koncentrat mora biti brezbarvna do rahlo rumena raztopina. Ne uporabite raztopine, če je spremenjena barve ali motna ali so prisotni tuji delci.

Navodila za pripravo osnovnega odmerka 0,16 mg – potrebni sta 2 redčenja

Za vsak korak prenosa uporabite brizgo, vialo in iglo ustrezne velikosti.

1) Pripravite vialo z zdravilom Tepkinly

- Iz hladilnika vzemite eno vialo zdravila Tepkinly 4 mg/0,8 ml s **svetlomodro** zaporko.
- Počakajte, da se viala v največ eni uri segreje na sobno temperaturo.
- Vialo z zdravilom Tepkinly nežno zavrtite.

Viale **NE** vrtinčite ali močno stresajte.

2) Izvedite prvo redčenje.

- Označite prazno vialo ustrezne velikosti z imenom „**redčenje A**“.
- Prenesite **0,8 ml zdravila Tepkinly** v vialo „**redčenje A**“.
- Prenesite **4,2 ml sterilne raztopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida** v vialo „**redčenje A**“. Začetna razredčena raztopina vsebuje 0,8 mg/ml epkoritamaba.
- Vialo „**redčenje A**“ nežno vrtite 30–45 sekund.

3) Izvedite drugo redčenje.

- Označite prazno vialo ustrezne velikosti z imenom „**redčenje B**“.
- Prenesite **2 ml raztopine** iz vialo „**redčenje A**“, v vialo „**redčenje B**“. Viale „**redčenje A**“ ne potrebujete več, zavrzite jo.
- Prenesite **8 ml sterilne raztopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida** v vialo „**redčenje B**“, da bo končna koncentracija 0,16 mg/ml.
- Vialo „**redčenje B**“ nežno vrtite 30–45 sekund.

4) Izvlečite odmerek.

Izvlečite **1 ml razredčenega epkoritamaba** iz vialo „**redčenje B**“ v brizgo. Viale „**redčenje B**“ ne potrebujete več, zavrzite jo.

5) Brizgo označite.

Na brizgo zabeležite ime zdravila, jakost odmerka (0,16 mg), datum in uro.

6) Vialo in neuporabljeno zdravilo Tepkinly zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodila za pripravo vmesnega odmerka 0,8 mg – potrebno je 1 redčenje

Za vsak korak prenosa uporabite brizgo, vialo in iglo ustrezne velikosti.

1) Pripravite vialo z zdravilom Tepkinly

- Iz hladilnika vzemite eno vialo zdravila Tepkinly 4 mg/0,8 ml s **svetlomodro** zaporko.
- Počakajte, da se viala v največ eni uri segreje na sobno temperaturo.
- Vialo z epkoritamabom nežno zavrtite.

Viale **NE** vrtinčite ali močno stresajte.

2) Izvedite redčenje.

- Označite prazno vialo ustrezne velikosti z imenom „**redčenje A**“.
- Prenesite **0,8 ml zdravila Tepkinly** v vialo „**redčenje A**“.
- Prenesite **4,2 ml sterilne raztopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida** v vialo „**redčenje A**“, da bo končna koncentracija 0,8 mg/ml.
- Vialo „**redčenje A**“ nežno vrtite 30–45 sekund.

3) Izvlečite odmerek.

Izvlčite **1 ml razredčenega epkoritamaba** iz viala „redčenje A“ v brizgo. Viale „redčenje A“ ne potrebujete več, zavržite jo.

4) Brizgo označite.

Na brizgo zabeležite ime zdravila, jakost odmerka (0,8 mg), datum in uro.

5) Vialo in neuporabljeno zdravilo Tepkinly zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Navodilo za uporabo

Tepkinly 48 mg raztopina za injiciranje epkoritamab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
 - Vaš zdravnik vam bo dal kartico za bolnika. Pozorno jo preberite in sledite navodilom na njej. To kartico za bolnika imejte vedno pri sebi.
 - Kartico za bolnika vedno pokažite zdravniku ali medicinski sestri, ko ju vidite ali če greste v bolnišnico.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tepkinly in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Tepkinly
3. Kako se daje zdravilo Tepkinly
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tepkinly
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tepkinly in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Tepkinly

Zdravilo Tepkinly je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino epkoritamab. Zdravilo Tepkinly se uporablja za samostojno zdravljenje (monoterapijo) odraslih bolnikov, ki imajo krvnega raka, imenovanega difuzni velikocelični limfom B (DVCBL), potem ko so prejeli najmanj dve predhodni zdravljenji, in sicer kadar se bolezen ponovno pojavi ali se ne odziva na predhodno zdravljenje.

Kako zdravilo Tepkinly deluje

Epkoritamab je posebej zasnovan tako, da pomaga vašemu imunskemu sistemu napasti celice raka (limfoma). Epkoritamab deluje tako, da se veže na imunske celice vašega telesa in rakave celice ter jih združi, tako da lahko vaš imunski sistem uniči rakave celice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Tepkinly

Ne uporabljajte zdravila Tepkinly

Če ste alergični na epkoritamab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če niste prepričani, se pred začetkom uporabe zdravila Tepkinly posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Tepkinly se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- imate trenutno težave z živčnim sistemom, kot so epileptični napadi, ali ste jih imeli v preteklosti,
- imate okužbo,
- morate prejeti cepivo oziroma veste, da boste v bližnji prihodnosti morali prejeti cepivo.

Če za vas velja kar koli od naštetega (ali o tem niste prepričani), se pred začetkom uporabe zdravila Tepkinly posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če se pri vas med zdravljenjem z zdravilom Tepkinly ali po njem pojavijo simptomi katerega koli od spodaj navedenih neželenih učinkov, o tem takoj obvestite zdravnika. Morda boste potrebovali dodatno zdravljenje.

- **Sindrom sproščanja citokinov** – smrtno nevarno stanje, ki povzroča zvišano telesno temperaturo, bruhanje, oteženo dihanje/kratko sapo, mrzlico, pospešen srčni utrip, glavobol in omotico ali vrtoglavico, povezano z zdravili, ki stimulirajo T-celice.
– Pred vsako injekcijo pod kožo boste morda prejeli zdravila, ki pomagajo zmanjšati morebitne učinke sindroma sproščanja citokinov.
- **ICANS (sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami)** – simptomi lahko vključujejo težave pri uporabi jezika (vključno z govorom, razumevanjem, pisanjem in branjem), zaspanost, zmedenost/dezorientiranost, oslabeledost mišic, epileptične napade, oteklino dela možganov in izgubo spomina.
- **Sindrom tumorske lize** – pri nekaterih ljudeh lahko pride do neobičajne ravni nekaterih soli v krvi – ki jih povzroča hitro razpadanje rakastih celic med zdravljenjem. To se imenuje sindrom tumorske lize (TLS).
 - Zdravnik ali medicinska sestra vam bo naredil(a) krvne preiskave za preverjanje možnosti tega stanja. Pred vsakim injiciranjem pod kožo morate biti dobro hidrirani, mogoče vam bodo dali druga zdravila, ki lahko pomagajo znižati visoke ravni sečne kisline in pomagajo zmanjšati možne učinke sindroma tumorske lize.
- **Zagon tumorja** - uničenje raka lahko privede do njegove reakcije, zaradi česar se zdi, da se je poslabšal – to se imenuje »reakcija zagona tumorja«.
- **Okužbe** – pojavijo se lahko znaki okužb, kot je telesna temperatura 38 °C ali več, mrzlica, kašelj ali bolečine pri odvajanju urina, ki se lahko razlikujejo glede na to, kje v telesu je okužba prisotna.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Tepkinly ni priporočeno za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, saj ni podatkov o uporabi v tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Tepkinly

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali uporabljate, ste pred kratkim jemali ali uporabljali ali pa boste morda začeli jemati ali uporabljati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila brez recepta in zdravila rastlinskega izvora.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravila Tepkinly ne uporabljajte med nosečnostjo, saj lahko vpliva na nerojenega otroka. Zdravnik vam bo mogoče naročil, da pred začetkom zdravljenja naredite test nosečnosti.

Kontracepcija

Če ste ženska v rodni dobi, morate med uporabo zdravila Tepkinly in najmanj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Tepkinly uporabljati učinkovito kontracepcijo in se izogibati zanositvi. Če v tem času zanosite, se morate takoj posvetovati z zdravnikom.

O primernih metodah kontracepcije se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Tepkinly in najmanj 4 mesece po zadnjem odmerku ne smete dojiti. Ni znano, ali zdravilo Tepkinly prehaja v materino mleko in ali bi lahko vplivalo na vašega otroka.

Plodnost

Učinek zdravila Tepkinly na moško in žensko plodnost ni znan.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi možnih simptomov ICANS morate biti med vožnjo, kolesarjenjem ali upravljanjem težkih ali morebitno nevarnih strojev previdni. Če imate trenutno take simptome, teh dejavnosti ne izvajajte in se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta. Za več informacij o neželenih učinkih glejte poglavje 4.

Zdravilo Tepkinly vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Tepkinly vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 21,9 mg sorbitola v eni viali, kar je enako 27,33 mg/ml.

3. Kako se daje zdravilo Tepkinly

Za vaše zdravljenje bo skrbel zdravnik, usposobljen za zdravljenje raka. Upoštevajte raspored zdravljenja, ki vam ga je pojasnil zdravnik.

Zdravilo Tepkinly vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra kot injekcijo pod kožo. Zdravilo Tepkinly boste prejeli v 28-dnevni cikliah, glede na raspored odmerjanja, ki vam ga določi zdravnik.

Zdravilo Tepkinly boste prejeli v skladu z naslednjim rasporedom

Cikel	Raspored odmerkov
Od 1. do 3. cikla	Tedensko
Od 4. do 9. cikla	Vsaka dva tedna
10. cikel in nadaljnji cikli	Vsake štiri tedne

Preden prejmete zdravilo Tepkinly, boste morda prejeli druga zdravila. Namenjena bodo preprečevanju reakcij, na primer sindroma sproščanja citokinov in zvišane telesne temperature v 1. ciklu (in morda tudi v prihodnjih ciklih).

Druga zdravila lahko vključujejo

- kortikosteroide – kot je prednizolon ali enakovredno zdravilo,
- antihistaminik – kot je difenhidramin,
- paracetamol.

Prvi polni odmerek (48 mg) zdravila Tepkinly boste prejeli na 15. dan v 1. ciklu. Zdravnik bo spremljal, kako deluje vaše zdravljenje in vas prosil, da ostanete v bolnišnici 24 ur po prvem polnem

odmerku (48 mg), ker so takrat reakcije, na primer CRS, ICANS in zvišana telesna temperatura, najverjetnejše.

Zdravilo Tepkinly boste prejeli, dokler vaš zdravnik meni, da vam zdravljenje koristi.

Če se pri vas pojavijo nekateri neželeni učinki, bo vaš zdravnik morda začasno prekinil ali popolnoma ustavil zdravljenje z zdravilom Tepkinly.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Tepkinly

Če ste pozabili na pregled ali ste ga zamudili, se takoj dogovorite za novega. Za popolnoma učinkovito zdravljenje je zelo pomembno, da odmerkov ne izpuščate.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Tepkinly

Ne prenehajte z zdravljenjem z zdravilom Tepkinly, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom. Prenehanje zdravljenja lahko vaše stanje poslabša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če opazite simptome naslednjih resnih neželenih učinkov, o tem takoj obvestite zdravnika. Pojavi se lahko samo en simptom ali nekateri od njih.

Sindrom sproščanja citokinov (CRS) (zelo pogost: pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Simptomi lahko vključujejo

- zvišano telesno temperaturo
- bruhanje
- omotico ali vrtoglavico
- mraženje
- hitro bitje srca
- oteženo dihanje/kratko sapo
- glavobol

Sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS) (pogost: pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- Učinki na vaš živčni sistem, simptomi se lahko pojavijo več dni ali tednov po prejeti injekciji, v začetnem obdobju so lahko blagi. Nekateri od teh simptomov so lahko znaki resne reakcije imunskega sistema, imenovane sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS). Simptomi lahko vključujejo
 - težave pri govoru ali pisanju
 - zaspanost
 - zmedenost/dezorientacijo
 - oslabelost mišic
 - epileptične napade
 - izgubo spomina

Sindrom tumorske lize (TLS) (pogost: pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Simptomi lahko vključujejo

- zvišano telesno temperaturo
- mrzlico

- bruhanje
- zmedenost
- kratko sapo
- epileptične napade
- nereden srčni utrip
- temen ali moten urin
- nenavadno utrujenost
- bolečine v mišicah ali sklepkih

Drugi neželeni učinki

Takoj obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov ali če se poslabšajo:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- virusna okužba
- pljučnica (okužba pljuč)
- zmanjšan občutek lakote
- nereden srčni utrip
- bolečine v kosteh, sklepih, vezeh in mišicah
- bolečine v predelu trebuha
- glavobol
- siljenje na bruhanje
- driska
- bruhanje
- utrujenost
- reakcija na mestu injiciranja
- zvišana telesna temperatura
- oteklina

Razvidno iz krvnih preiskav

- nizke ravni vrste belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbam (nevtropenija)
- nizke ravni rdečih krvnih celic, ki lahko povzročijo utrujenost, blede kožo in kratko sapo (anemija)
- nizke ravni trombocitov, kar lahko vodi v krvavitve in modrice (trombocitopenija)

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- zvišana tečesna temperatura zaradi okužbe, kadar imate nizko raven belih krvnih celic (febrilna nevtropenija)
- pljučnica (okužba pljuč)
- okužba zgornjih dihal (okužba zračnih poti)
- občutljive otekle bezgavke, bolečina v prsih, kašelj ali oteženo dihanje, bolečina na mestu, kjer imate tumor (zagon tumorja)
- glivične okužbe (ki jih povzroča vrsta mikrobov, imenovanih glivice)
- okužba kože
- življenjsko nevarna reakcija telesa na okužbo (sepsa)
- zmanjšano število belih krvnih celic, imenovanih limfociti, ki lahko vpliva na sposobnost telesa, da se bori proti okužbam (limfopenija)
- hitra razgradnja tumorskih celic, kar povzroči kemične spremembe v krvi in poškodbe organov, vključno z ledvicami, srcem in jetri (sindrom tumorske lize)
- dodatna tekočina okoli pljuč, ki lahko otežuje dihanje (plevralni izliv)
- izpuščaj
- srbečica (pruritus)
- zvišane vrednosti jetrnih testov, ki lahko kažejo na težave z jetri

Razvidno iz krvnih preiskav

- nizka raven fosfatov, kalija, magnezija ali natrija v krvi
- zvišana raven kreatinina, produkta razgradnje mišičnega tkiva, v krvi
- zvišana raven jetrnih beljakovin v krvi, kar lahko kaže na težave z jetri

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tepkinly

Zdravilo Tepkinly shranjuje zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt v bolnišnici ali kliniki. Pravilno shranjevanje zdravila Tepkinly

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na viali in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Zdravilo shranjujte in prevažajte v hladilniku (2 °C–8 °C).
- Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če se ne uporabi takoj, je pripravljeno raztopino mogoče do 24 ur od časa priprave hraniti pri 2 °C–8 °C.
- V teh 24 urah je pripravljeno raztopino z epkoritamabom mogoče največ 12 ur hraniti pri sobni temperaturi, od časa priprave odmerka do dajanja.
- Pred uporabo naj se raztopina segreje na sobno temperaturo (20-25 °C).

Neporabljeno zdravilo bo zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt zavrgel v skladu z lokalnimi zahtevami. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj zdravilo Tepkinly vsebuje

- Učinkovina je epkoritamab. Ena viala z 0,8 ml vsebuje 48 mg epkoritamaba v koncentraciji 60 mg/ml.
- Druge pomožne snovi so natrijev acetat trihidrat, očetna kislina, sorbitol (E420), polisorbit 80, voda za injekcije (glejte poglavje 2 „Zdravilo Tepkinly vsebuje natrij“ in „Zdravilo Tepkinly vsebuje sorbitol“).

Izgled zdravila Tepkinly in vsebina pakiranja

Zdravilo Tepkinly je raztopina za injiciranje. To je brezbarvna do rahlo rumena raztopina v stekleni viali.

Ena škatla vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Podrobne in posodobljene informacije o zdravilu so vam na voljo, če s pametnim telefonom skenirate QR-kodo, ki je spodaj in na škatli. Iste informacije so na voljo tudi na naslednjem URL: www.tepkinly.eu

Vstaviti je treba QR-kodo

Za poslušanje ali izvod tega navodila v <Braillovi pisavi>, <velikem tisku> ali <zvočnem zapisu> se obrnite na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Epkoritamab se pripravi in da kot subkutana injekcija.
Vsaka viala epkoritamaba je namenjena samo za enkratno uporabo.

Vsaka viala vsebuje prebitek, ki omogoča odvzem označene količine.

Epkoritamab mora z aseptično tehniko pripraviti in dati zdravstveni delavec - **redčenje ni potrebno**.

Viala zdravila Tepkinly 48 mg je na voljo v obliki raztopine, pripravljene za uporabo, ki je pred dajanjem ni treba redčiti. Filtriranje raztopine ni potrebno.

Epkoritamab je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede delcev in spremembe barve. Koncentrat mora biti brezbarvna do rahlo rumena raztopina. Ne uporabite raztopine, če je spremenjene barve ali motna ali so prisotni tuji delci.

1) Pripravite vialo z zdravilom Tepkinly a) Iz hladilnika vzemite eno vialo zdravila Tepkinly 48 mg z oranžno zaporko. b) Počakajte, da se viala v največ 1 uri segreje na sobno temperaturo. c) Vialo z zdravilom Tepkinly nežno zavrtite. Viale NE vrtinčite ali močno stresajte.
2) Izvlecite odmerek Izvlecite 0,8 ml zdravila Tepkinly v brizgo.
3) Brizgo označite Na brizgo zabeležite ime zdravila, jakost odmerka (48 mg), datum in uro.
4) Vialo in neuporabljenega zdravila Tepkinly zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Shranjevanje pripravljenega zdravila Tepkinly

- Raztopino zdravila Tepkinly uporabite takoj ali pa jo hranite v hladilniku, zaščiteno pred svetlobo, do 24 ur od časa priprave pri 2–8 °C.
- V teh 24 urah je raztopino zdravila Tepkinly mogoče 12 ur hraniti pri sobni temperaturi, od časa priprave odmerka do dajanja.
- Zmanjšajte izpostavljenost dnevni svetlobi.
- Pred dajanjem počakajte, da se raztopina zdravila Tepkinly segreje na sobno temperaturo.
- Neuporabljenega raztopino zdravila Tepkinly po dovoljenem času shranjevanja zavrzite.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.