

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Tepkinly 4 mg/0,8 ml koncentrat za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 0,8 ml sadrži 4 mg epkoritamaba u koncentraciji od 5 mg/ml.

Svaka bočica sadrži suvišak lijeka koji omogućava izvlačenje navedene količine.

Epkoritamab je humanizirano imunoglobulinsko G1 (IgG1) bispecifično protutijelo na antigene CD3 i CD20, proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica lijeka Tepkinly sadrži 21,9 mg sorbitola. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za injekciju (sterilni koncentrat)

Bezbojna do blago žuta otopina, pH vrijednosti 5,5 i osmolalnosti od približno 211 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tepkinly je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim difuznim B-velikostaničnim limfomom (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Tepkinly se smije primjenjivati samo pod nadzorom zdravstvenog radnika osposobljenog za primjenu terapije protiv raka. Prije primjene epkoritamaba u 1. ciklusu, mora se osigurati dostupnost najmanje 1 doze tocilizumaba za primjenu u slučaju CRS-a. Treba biti omogućen pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od primjene prethodne doze.

Doziranje

Preporučena premedikacija i raspored primjene doze

Tepkinly treba primjenjivati prema sljedećem rasporedu doziranja u 28-dnevnim ciklusima, kao što je navedeno u tablici 1.

Tablica 1. Raspored doziranja

Raspored doziranja	Ciklus liječenja	Dani	Doza epkoritamaba (mg) ^a
Tjedno	1. ciklus	1	0,16 mg (1. doza postupnog povećanja)
		8	0,8 mg (2. doza postupnog povećanja)
		15	48 mg (prva puna doza)
		22	48 mg
Tjedno	2. – 3. ciklus	1, 8, 15, 22	48 mg
Svaka dva tjedna	4. – 9. ciklus	1, 15	48 mg
Svaka četiri tjedna	10.+ ciklusi	1	48 mg

^a0,16 mg je početna doza, 0,8 mg je međudoza, a 48 mg je puna doza

Tepkinly treba primjenjivati do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Pojedinosti o preporučenoj premedikaciji za sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Premedikacija za epkoritamab

Ciklus	Skupina bolesnika kojoj treba premedikacija	Premedikacija	Primjena
1. ciklus	Svi bolesnici	prednizolon (100 mg peroralno ili intravenski) ili deksametazon (15 mg peroralno ili intravenski) ili ekvivalent	<ul style="list-style-type: none"> • 30 – 120 minuta prije svake tjedne primjene epkoritamaba • i tijekom tri uzastopna dana nakon svake tjedne primjene epkoritamaba u 1. ciklusu
		<ul style="list-style-type: none"> • difenhidramin (50 mg peroralno ili intravenski) ili ekvivalent • paracetamol (650 do 1000 mg peroralno) 	<ul style="list-style-type: none"> • 30 – 120 minuta prije svake tjedne primjene epkoritamaba
2. ciklus i svi sljedeći	Bolesnici koji su uz prethodnu dozu imali CRS 2. ili 3. stupnja ^a	prednizolon (100 mg peroralno ili intravenski) ili deksametazon (15 mg peroralno ili intravenski) ili ekvivalent	<ul style="list-style-type: none"> • 30 – 120 minuta prije sljedeće primjene epkoritamaba nakon događaja CRS-a 2. ili 3. stupnja^a • i tijekom tri uzastopna dana nakon sljedeće primjene epkoritamaba dok se epkoritamab ne primijeni bez naknadnog CRS-a 2. ili višeg stupnja

^aBolesnicima će se trajno prekinuti liječenje epkoritamabom nakon događaja CRS-a 4. stupnja.

Profilaksa protiv upale pluća koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (PCP) i infekcija herpes virusom naročito se preporučuje tijekom istodobne uporabe steroida.

Tepkinly treba primijeniti u adekvatno hidriranih bolesnika. Bolesnicima s povećanim rizikom od kliničkog sindroma lize tumora preporučuje se hidracija i profilaktičko liječenje lijekom za snižavanje razine mokraćne kiseline.

Potrebno je pratiti bolesnike na znakove i simptome CRS-a i/ili sindroma neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) nakon primjene epkoritamaba. Bolesnici moraju biti hospitalizirani tijekom sljedećih 24 sata nakon primjene doze od 48 mg 15. dana 1. ciklusa kako bi se pratili na znakove i simptome CRS i/ili ICANS. Potrebno je upozoriti bolesnike na znakove i simptome povezane s CRS-om i ICANS-om te na potrebu da odmah potraže medicinsku pomoć ako se znakovi ili simptomi pojave u bilo kojem trenutku (vidjeti dio 4.4).

Prilagodbe doze i liječenje nuspojava

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

Bolesnici liječeni epkoritamabom mogu razviti CRS.

Potrebno je procijeniti i liječiti druge uzroke vrućice, hipoksije i hipotenzije. Ako postoji sumnja na CRS, liječiti prema preporukama iz tablice 3. Bolesnike koji imaju CRS potrebno je češće nadzirati tijekom sljedeće planirane primjene epkoritamaba.

Tablica 3. Stupnjevanje CRS-a i smjernice za liječenje

Stupanj ^a	Preporučena terapija	Prilagodbe doziranja epkoritamaba
1. stupanj <ul style="list-style-type: none"> Vrućica (temperatura $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$) 	Pružiti potpurnu skrb poput antipiretika i intravenske hidracije Može se započeti s primjenom deksametazona ^b U slučajevima bolesnika starije dobi, velikog opterećenja tumorom, cirkulirajućih tumorskih stanica, vrućice otporne na antipiretike <ul style="list-style-type: none"> treba razmotriti primjenu anticitokinske terapije, tocilizumaba^d Za CRS s istodobnim ICANS-om vidjeti tablicu 4	Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja CRS-a
2. stupanj <ul style="list-style-type: none"> Vrućica (temperatura $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$) i <ul style="list-style-type: none"> Hipotenzija koja ne zahtijeva vazopresore i/ili <ul style="list-style-type: none"> Hipoksija koja zahtijeva primjenu kisika niskoprotočnom^e nosnom kanilom ili sustavom za isporuku kisika ispred lica (engl. <i>blow by</i>) 	Pružiti potpurnu skrb poput antipiretika i intravenske hidracije Razmotriti primjenu deksametazona ^b Preporučuje se anticitokinska terapija, tocilizumab ^d Ako CRS ne odgovara na terapiju deksametazonom i tocilizumabom: <ul style="list-style-type: none"> primijeniti zamjensku imunosupresivnu^g terapiju i metilprednizolon intravenski u dozi od 1000 mg na dan do kliničkog poboljšanja Za CRS s istodobnim ICANS-om vidjeti tablicu 4	Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja CRS-a

Stupanj ^a	Preporučena terapija	Prilagodbe doziranja epkoritamaba
<p>3. stupanj</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vrućica (temperatura ≥ 38 °C) <p>i</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotenzija koja zahtijeva vazopresore sa ili bez vazopresina <p>i/ili</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoksija koja zahtijeva primjenu kisika visokoprotočnom^f nosnom kanilom, maskom za lice, maskom sa spremnikom i nepovratnim ventilom ili venturijevom maskom 	<p>Pružiti potpurnu skrb poput antipiretika i intravenske hidracije</p> <p>Primijeniti deksametazon^c</p> <p>Preporučuje se anticitokinska terapija, tocilizumab^d</p> <p>Ako CRS ne odgovara na terapiju deksametazonom i tocilizumabom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • primijeniti zamjensku imunosupresivnu^g terapiju i metilprednizolon intravenski u dozi od 1000 mg na dan do kliničkog poboljšanja <p>Za CRS s istodobnim ICANS-om vidjeti tablicu 4</p>	<p>Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja CRS-a</p> <p>U slučaju da CRS 3. stupnja traje dulje od 72 sata, primjenu epkoritamaba treba prekinuti</p> <p>U slučaju više od 2 odvojena događaja CRS-a 3. stupnja, te čak i ako se svaki od događaja povuče na 2. stupanj unutar 72 sata, primjenu epkoritamaba treba prekinuti</p>
<p>4. stupanj</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vrućica (temperatura ≥ 38 °C) <p>i</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotenzija koja zahtijeva ≥ 2 vazopresora (bez vazopresina) <p>i/ili</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoksija koja zahtijeva ventilaciju s pozitivnim tlakom u dišnim putevima (npr. CPAP, BiPAP, intubacija i mehanička ventilacija) 	<p>Pružiti potpurnu skrb poput antipiretika i intravenske hidracije</p> <p>Primijeniti deksametazon^c</p> <p>Preporučuje se anticitokinska terapija, tocilizumab^d</p> <p>Ako CRS ne odgovara na terapiju deksametazonom i tocilizumabom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • primijeniti zamjensku imunosupresivnu^g terapiju i metilprednizolon intravenski u dozi od 1000 mg na dan do kliničkog poboljšanja <p>Za CRS s istodobnim ICANS-om vidjeti tablicu 4</p>	<p>Trajno prekinuti primjenu epkoritamaba</p>

^aCRS ocijenjen prema kriterijima konsenzusa Američkog društva za transplantaciju i staničnu terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT)

^bDeksametazon treba primijeniti u dozi od 10-20 mg na dan (ili ekvivalent)

^cDeksametazon treba primijeniti u dozi od 10-20 mg intravenski svakih 6 sati

^dTocilizumab 8 mg/kg intravenski tijekom 1 sata (ne smije se premašiti 800 mg po dozi). Po potrebi ponoviti tocilizumab nakon najmanje 8 sati. Najviše 2 doze u razdoblju od 24 sata.

^eNiski protok kisika definiran je kao protok kisika < 6 l/minuti

^fVisoki protok kisika definiran je kao protok kisika ≥ 6 l/minuti

^gRiegler L et al. (2019)

Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS)

Potrebno je pratiti bolesnike na znakove i simptome ICANS-a. Treba isključiti druge uzroke neuroloških simptoma. Ako se sumnja na ICANS, postupiti prema preporukama u tablici 4.

Tablica 4. Stupnjevanje ICANS-a i smjernice za liječenje

Stupanj^a	Preporučena terapija	Prilagodbe doziranja epkoritamaba
<p>1. stupanj^b Ocjena ICE^c 7 – 9^b ili smanjena razina svijesti^b: budi se spontano</p>	<p>Liječenje deksametazonom^d</p> <p>Razmotriti neseđativne lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) dok se ICANS ne povuče</p> <p>Bez istodobnog CRS-a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ne preporučuje se anticitokinska terapija <p>Za ICANS s istodobnim CRS-om:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liječenje deksametazonom^d • umjesto tocilizumaba odaberite zamjenske imunosupresive^e ako je moguće 	<p>Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja</p>
<p>2. stupanj^b Ocjena ICE^c 3 – 6 ili smanjena razina svijesti^b: budi se na poziv</p>	<p>Liječenje deksametazonom^f</p> <p>Razmotriti neseđativne lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) dok se ICANS ne povuče</p> <p>Bez istodobnog CRS-a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ne preporučuje se anticitokinska terapija <p>Za ICANS s istodobnim CRS-om:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liječenje deksametazonom^d • umjesto tocilizumaba odaberite zamjenske imunosupresive^e ako je moguće 	<p>Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja</p>
<p>3. stupanj^b Ocjena ICE^c 0 – 2 ili smanjena razina svijesti^b: budi se samo na taktilni podražaj, ili napadaji^b, ili:</p> <ul style="list-style-type: none"> • svaki klinički napadaj, žarišni ili generalizirani, koji se brzo povlači, <p>ili</p> <ul style="list-style-type: none"> • nekonvulzivni napadaji na elektroencefalogramu (EEG) koji nestaju intervencijom, ili <p>povišeni intrakranijalni tlak: žarišni/lokalni edem^b na snimkama živčanog sustava^c</p>	<p>Liječenje deksametazonom^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ako nema odgovora, započeti s metilprednizolonom od 1000 mg na dan <p>Razmotriti neseđativne lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) dok se ICANS ne povuče</p> <p>Bez istodobnog CRS-a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ne preporučuje se anticitokinska terapija <p>Za ICANS s istodobnim CRS-om:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liječenje deksametazonom <ul style="list-style-type: none"> ○ ako nema odgovora, započeti s metilprednizolonom od 1000 mg na dan • umjesto tocilizumaba odaberite zamjenske imunosupresive^e ako je moguće 	<p>Trajno prekinuti primjenu epkoritamaba</p>
<p>4. stupanj^b Ocjena ICE^{c, b} 0</p>	<p>Liječenje deksametazonom^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • ako nema odgovora, započeti s metilprednizolonom od 1000 mg na dan 	<p>Trajno prekinuti primjenu epkoritamaba</p>

Stupanj ^a	Preporučena terapija	Prilagodbe doziranja epkoritamaba
<p>ili, smanjena razina svijesti^b bilo da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bolesnik se ne budi ili su potrebni snažni ili ponavljajući taktilni podražaji da bi se probudio, ili • stupor ili koma, ili napadaji^b, bilo da je: • produljeni napadaj opasan po život (> 5 minuta), ili • ponavljajući klinički napadaji ili električna izbijanja bez povratka na početno stanje između njih, ili <p>motorički nalazi^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • duboka fokalna motorička slabost kao što su hemipareza ili parapareza, ili <p>povišen intrakranijalni tlak / cerebralni edem^b, sa znakovima/simptomima kao što su:</p> <ul style="list-style-type: none"> • difuzni cerebralni edem na snimkama živčanog sustava, ili • decerebracijski ili dekortikacijski položaj, <p>ili</p> <ul style="list-style-type: none"> • kljenut 6. kranijalnog živca, ili • edem papile, ili • Cushingova trijada 	<p>Razmotriti nesedativne lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) dok se ICANS ne povuče</p> <p>Bez istodobnog CRS-a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ne preporučuje se anticitokinska terapija <p>Za ICANS s istodobnim CRS-om:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liječenje deksametazonom <ul style="list-style-type: none"> ○ ako nema odgovora, započeti s metilprednizolonom od 1000 mg na dan • odaberite zamjenske imunosupresive^e, umjesto tocilizumaba, ako je moguće 	

^aICANS ocijenjen prema kriterijima ASTCT ICANS konsenzusa

^bStupanj ICANS-a je određen najtežim događajem (ocjena ICE, razina svijesti, napadaji, motorički nalazi, povišen intrakranijalni tlak / cerebralni edem) koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku

^cAko se bolesnik može probuditi i podvrgnuti procjeni encefalopatije povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (engl. *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE), procijeniti: orijentiranost (orijentiranost vezano za godinu, mjesec, grad, bolnicu = 4 boda); imenovanje (imenuje 3 predmeta, npr. pokazati sat, olovku, gumb = 3 boda); praćenje naredbi (npr. "pokažite mi 2 prsta" ili "zatvorite oči i isplazite jezik" = 1 bod); pisanje (sposobnost pisanja standardne rečenice = 1 bod) i pažnju (brojanje unatrag od 100 po deset = 1 bod). Ako se bolesnik ne može probuditi i podvrgnuti procjeni ICE (4. stupanj ICANS) = 0 bodova.

^dDeksametazon treba primijeniti u dozi od 10 mg intravenski svakih 12 sati

^eRiegler L et al. (2019)

^fDeksametazon 10 – 20 mg intravenski svakih 12 sati

^gDeksametazon 10 – 20 mg intravenski svakih 6 sati

Tablica 5. Preporučene prilagodbe doziranja za ostale nuspojave

Nuspojava ¹	Težina ¹	Akcija
Infekcije (vidjeti dio 4.4)	1. - 4. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> zaustaviti primjenu epkoritamaba u bolesnika s aktivnom infekcijom, sve dok se infekcija ne povuče Za 4. stupanj razmotriti trajni prekid epkoritamaba
Neutropenija ili febrilna neutropenija (vidjeti dio 4.8)	Apsolutni broj neutrofila manji od $0,5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> zaustaviti primjenu epkoritamaba dok apsolutni broj neutrofila ne bude $0,5 \times 10^9/l$ ili viši
Trombocitopenija (vidjeti dio 4.8)	Broj trombocita manji od $50 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> zaustaviti primjenu epkoritamaba dok broj trombocita ne bude $50 \times 10^9/l$ ili viši
Ostale nuspojave (vidjeti dio 4.8.)	3. stupanj ili viši	<ul style="list-style-type: none"> zaustaviti primjenu epkoritamaba dok se toksičnost ne spusti na 1. stupanj ili polaznu vrijednost

¹Na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), verzija 5.0.

Propuštena ili odgođena doza

Potrebno je ponoviti ciklus s početnim dozama (identičan 1. ciklusu sa standardnom profilaksom za CRS) u sljedećim slučajevima:

- ako je prošlo više od 8 dana između početne doze (0,16 mg) i međudoze (0,8 mg), ili
- ako je prošlo više od 14 dana između međudoze (0,8 mg) i prve pune doze (48 mg), ili
- ako je prošlo više od 6 tjedana između punih doza (48 mg)

Nakon ponavljanja ciklusa s početnim dozama bolesnik bi trebao nastaviti liječenje s 1. danom sljedećeg planiranog ciklusa liječenja (ciklusa koji bi normalno slijedio nakon onog tijekom kojeg je doza odgođena).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodba doze ne smatra se potrebnom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Epkoritamab nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i završnim stadijem bubrežne bolesti.

Ne mogu se dati preporuke za dozu za bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Prilagodba doze ne smatra se potrebnom u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije.

Epkoritamab nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (definiran kao ukupni bilirubin > 3 puta GGN i bilo koji AST), a podaci su ograničeni u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (definiran kao ukupni bilirubin > 1,5 do 3 puta GGN i bilo koji AST). Ne mogu se dati preporuke za dozu za bolesnike s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tepkinly u djece u dobi mlađoj od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tepkinly je namijenjen za supkutanu primjenu. Smije se primijeniti samo supkutanom injekcijom, po mogućnosti u donji dio abdomena ili bedro. Promjena mjesta injekcije s lijeve na desnu stranu ili obrnuto preporučuje se naročito tijekom tjednog rasporeda primjene (tj. 1. – 3. ciklus).

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

CRS, koji može biti opasan po život ili smrtonosan, pojavio se u bolesnika koji su primali eporitamab. Najčešći znakovi i simptomi CRS-a uključuju pireksiju, hipotenziju i hipoksiju. Ostali znakovi i simptomi CRS-a u više od dva bolesnika uključuju zimicu, tahikardiju, glavobolju i dispneju.

Većina događaja CRS-a dogodila se u 1. ciklusu i bila je povezana s prvom punom dozom eporitamaba. Potrebno je primijeniti profilaksu kortikosteroidima radi smanjivanja rizika od CRS-a (vidjeti dio 4.2).

Potrebno je pratiti bolesnike na znakove i simptome CRS-a nakon primjene eporitamaba. Bolesnici trebaju biti hospitalizirani tijekom sljedećih 24 sata nakon primjene doze od 48 mg 15. dana 1. ciklusa kako bi se pratili na znakove i simptome CRS-a. Na prve znakove ili simptome CRS-a, treba uvesti liječenje potpornom skrbi tocilizumabom i/ili kortikosteroidima prema potrebi (vidjeti dio 4.2, tablica 3). Potrebno je upozoriti bolesnike na znakove i simptome povezane s CRS-om i uputiti ih da kontaktiraju svog zdravstvenog radnika i odmah potraže liječničku pomoć ako se znakovi ili simptomi pojave u bilo kojem trenutku. Liječenje CRS-a može zahtijevati privremenu odgodu ili prekid liječenja eporitamabom na temelju težine CRS-a (vidjeti dio 4.2).

Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS)

U bolesnika koji su primali eporitamab pojavio se ICANS, uključujući smrtni ishod. ICANS se može manifestirati kao afazija, promijenjena razina svijesti, oštećenje kognitivnih sposobnosti, motorička slabost, napadaji i cerebralni edem.

Većina slučajeva ICANS-a dogodila se unutar 1. ciklusa liječenja eporitamabom, no neki su se javili s odgođenim početkom.

Potrebno je pratiti bolesnike na znakove i simptome ICANS-a nakon primjene eporitamaba. Bolesnici trebaju biti hospitalizirani tijekom sljedećih 24 sata nakon primjene doze od 48 mg 15. dana 1. ciklusa kako bi se pratili na znakove i simptome ICANS-a. Na prve znakove ili simptome ICANS-a treba uvesti liječenje kortikosteroidima i neselektivnim lijekovima protiv napadaja, kako je potrebno

(vidjeti dio 4.2). Potrebno je upozoriti bolesnike na znakove i simptome ICANS-a i na to da početak događaja može biti odgođen. Potrebno je uputiti bolesnike da kontaktiraju svog zdravstvenog radnika i odmah potraže liječničku pomoć ako se znakovi ili simptomi pojave u bilo kojem trenutku. Treba odgoditi ili prekinuti primjenu epkoritamaba prema preporuci (vidjeti dio 4.2).

Ozbiljne infekcije

Liječenje epkoritamabom može dovesti do povećanog rizika od infekcija. Ozbiljne ili smrtonosne infekcije primijećene su u bolesnika liječenih epkoritamabom u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je izbjegavati primjenu epkoritamaba u bolesnika s klinički značajnim aktivnim sistemskim infekcijama.

Prema potrebi, treba primijeniti profilaktičke antimikrobne lijekove prije i tijekom liječenja epkoritamabom (vidjeti dio 4.2). Prije i nakon primjene epkoritamaba bolesnika treba pratiti na znakove i simptome infekcije te ga treba odgovarajuće liječiti. U slučaju febrilne neutropenije, u bolesnika treba procijeniti infekciju i primijeniti antibiotike, tekućine i drugu potpornu skrb, u skladu s lokalnim smjernicama.

Sindrom lize tumora (TLS)

TLS (engl. *Tumor Lysis Syndrome*) je prijavljen u bolesnika koji su primali epkoritamab (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s povećanim rizikom od pojave TLS-a preporučuju se hidracija i profilaktičko liječenje lijekom za smanjenje razine mokraćne kiseline. Bolesnike treba pratiti na znakove i simptome TLS-a, a osobito one s velikim tumorskim opterećenjem ili s tumorima brze proliferacije stanica i one sa smanjenom bubrežnom funkcijom. U bolesnika je potrebno pratiti biokemijske parametre u krvi i brzo djelovati u slučaju odstupanja.

Tumorsko razbuktavanje (engl. *tumor flare*)

Tumorsko razbuktavanje je prijavljeno u bolesnika liječenih epkoritamabom (vidjeti dio 4.8). Manifestacije mogu uključivati lokaliziranu bol i oticanje. U skladu s mehanizmom djelovanja epkoritamaba, tumorsko razbuktavanje vjerojatno je posljedica priljeva T-stanica na tumorska mjesta nakon primjene epkoritamaba.

Ne postoje posebni čimbenici rizika za tumorsko razbuktavanje koji su identificirani; međutim, u bolesnika s velikom tumorskom masom u neposrednoj blizini dišnih putova i/ili nekog vitalnog organa postoji povećan rizik od narušene funkcije tih struktura i pobola zbog kompresijskog učinka povećanog volumena tumora (engl. *mass effect*) uslijed njegova razbuktavanja. Bolesnike liječene epkoritamabom treba pratiti i procjenjivati na tumorsko razbuktavanje na kritičnim anatomskim mjestima.

CD20-negativna bolest

Dostupni su ograničeni podaci o bolesnicima s DLBCL-om negativnim na CD20 liječenim lijekom Tepkinly i moguće je da bolesnici s CD20-negativnim DLBCL-om ostvaruju manju korist od liječenja u usporedbi s bolesnicima s CD20-pozitivnim DLBCL-om. Treba razmotriti potencijalne rizike i koristi liječenja lijekom Tepkinly u bolesnika s CD20-negativnim DLBCL-om.

Kartica za bolesnika

Liječnik mora upoznati bolesnika s rizikom od CRS-a i ICANS-a te njihovim znakovima i simptomima. Bolesnike se mora uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako se u bilo kojem trenutku pojave znakovi i simptomi CRS-a i/ili ICANS-a. Bolesnicima treba dati karticu za bolesnika i napomenuti da je uvijek moraju nositi sa sobom. U toj su kartici opisani simptomi CRS-a i ICANS-a kod čije pojave bolesnik mora odmah potražiti liječničku pomoć.

Imunizacija

Tijekom terapije epkoritamabom ne smiju se davati živa i/ili živa atenuirana cjepiva. Ispitivanja nisu provedena na bolesnicima koji su primili živa cjepiva.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 21,9 mg sorbitola po bočici, što odgovara 27,33 mg/ml.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Prolazno povišenje određenih proupalnih citokina zbog liječenja epkoritamabom može potisnuti aktivnosti enzima CYP450. Na početku liječenja epkoritamabom u bolesnika koji se liječe supstratima CYP450 uskog terapijskog indeksa, potrebno je razmotriti terapijsko praćenje njihove koncentracije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija u žena

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati korištenje učinkovite kontracepcije tijekom liječenja epkoritamabom i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze. Provjeriti status trudnoće u žena reproduktivne dobi prije početka liječenja epkoritamabom.

Trudnoća

Na temelju svog mehanizma djelovanja, epkoritamab može uzrokovati oštećenje fetusa, uključujući B-staničnu limfocitopeniju i promjene u normalnom imunološkom odgovoru, kada se primjenjuje trudnicama. Nema podataka o primjeni epkoritamaba u trudnica. Nisu provedena ispitivanja utjecaja epkoritamaba na reprodukciju životinja. IgG1 protutijela, kao što je epkoritamab, mogu proći kroz placentu što rezultira izlaganjem fetusa. Obavijestite trudnice o mogućem riziku za fetus. Ne preporučuje se koristiti epkoritamab tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se epkoritamab u majčino mlijeko niti njegov učinak na proizvodnju mlijeka. Budući da je poznato da su IgG protutijela prisutna u mlijeku, do neonatalne izloženosti epkoritamabu može doći putem laktacije. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom epkoritamab i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja epkoritamaba na plodnosti (vidjeti dio 5.3). Utjecaj epkoritamaba na plodnost muškaraca i žena nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Epkoritamab malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog mogućnosti ICANS-a, bolesnike treba upozoriti da budu oprezni kada upravljaju vozilima, voze bicikl ili rukuju teškim ili potencijalno opasnim strojevima (ili da to u slučaju pojave simptoma izbjegavaju).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost epkoritamaba procijenjena je u nerandomiziranom ispitivanju s jednom skupinom u 167 bolesnika s relapsnim ili refraktornim LBCL-om nakon dvije ili više linija sistemske terapije i uključivalo je sve bolesnike koji su bili uključeni u primjenu doze od 48 mg i primili najmanje jednu dozu epkoritamaba.

Medijan trajanja izloženosti epkoritamabu bio je 3,7 mjeseci (raspon: 0 do 25 mjeseci).

Najčešće nuspojave ($\geq 20\%$) bile su CRS, umor, neutropenija, reakcije na mjestu injekcije, mišićno-koštana bol, bol u abdomenu, pireksija, mučnina i proljev.

Ozbiljne nuspojave javile su se u 52 % bolesnika. Najčešća ozbiljna nuspojava ($\geq 10\%$) bio je sindrom otpuštanja citokina (31 %). Sedam bolesnika (4,2 %) imala su nuspojavu sa smrtnim ishodom (upala pluća u 3 (1,8 %) bolesnika, virusna infekcija u 3 (1,8 %) bolesnika i ICANS u 1 (0,6 %) bolesnika).

Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja javile su se u 6,6 % bolesnika. Prekid liječenja epkoritamabom zbog upale pluća dogodio se u 6 (3,6 %) bolesnika, virusne infekcije u 3 (1,8 %) bolesnika, a CRS, ICANS ili umor dogodio se u 1 (0,6 %) bolesnika svaki.

Odgoda doze zbog nuspojava dogodila se u 32 % bolesnika. Nuspojave koje su dovele do odgode primjene doze ($\geq 3\%$) bile su virusne infekcije (9,6 %), CRS (7,2 %), neutropenija (4,8 %), pireksija (3,0 %) i trombocitopenija (3,0 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave za epkoritamab iz kliničkih ispitivanja (tablica 6) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i sukladno sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 6. Nuspojave prijavljene u bolesnika s relapsnim ili refraktornim LBCL-om liječenih epkoritamabom u ispitivanju GCT3013-01

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam ili nuspojava	Svi stupnjevi	3. – 4. stupanj
Infekcije i infestacije		
Virusna infekcija ^a	Vrlo često	Često
Upala pluća ^b	Vrlo često	Često
Infekcija gornjih dišnih puteva ^c	Često	Često
Gljivične infekcije ^d	Često	
Sepsa ^e	Često	Često
Celulitis	Često	Često
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		
Tumorsko razbuktavanje	Često	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Neutropenija ^f	Vrlo često	Vrlo često
Anemija ^g	Vrlo često	Vrlo često
Trombocitopenija ^h	Vrlo često	Često
Limfopenija ⁱ	Često	Često
Febrilna neutropenija	Često	Često

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam ili nuspojava	Svi stupnjevi	3. – 4. stupanj
Poremećaji imunološkog sustava		
Sindrom otpuštanja citokina ^j	Vrlo često	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Smanjeni apetit	Vrlo često	Manje često
Hipofosfatemija	Često	Često
Hipokalijemija	Često	Manje često
Hipomagnezijemija	Često	
Sindrom lize tumora ^k	Često	Često
Poremećaji živčanog sustava		
Glavobolja	Vrlo često	Manje često
Sindrom neurotoksičnosti povezan s izvršnim stanicama imunskog sustava ^j	Često	
Srčani poremećaji		
Srčana aritmija ^l	Vrlo često	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		
Pleuralna efuzija	Često	Često
Poremećaji probavnog sustava		
Bol u abdomenu ^m	Vrlo često	Često
Mučnina	Vrlo često	Često
Proljev	Vrlo često	
Povraćanje	Vrlo često	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Osip ⁿ	Često	
Pruritus	Često	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
Mišićno-koštana bol ^o	Vrlo često	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Umor ^p	Vrlo često	Često
Reakcije na mjestu injekcije ^q	Vrlo često	
Pireksija ^r	Vrlo često	Manje često
Edem ^s	Vrlo često	Često
Pretrage		
Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	Često	Manje često
Povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze	Često	Često
Povišene vrijednosti kreatinina u krvi	Često	
Snižene vrijednosti natrija u krvi ^t	Često	Manje često
Povišene vrijednosti alkalne fosfataze	Često	

Nuspojave su ocijenjene prema NCI CTCAE verziji 5.0

^aVirusna infekcija uključuje asimptomatski COVID-19, COVID-19, infekciju citomegalovirusom, reaktivaciju infekcije citomegalovirusom, virusni gastroenteritis, herpes simpleks, herpes zoster, oralni herpes

^bUpala pluća uključuje upalu pluća zbog COVID-19 i upalu pluća

^cInfekcija gornjih dišnih puteva uključuje laringitis, faringitis, infekciju respiratornim sincicijskim virusom, rinitis, rinovirusnu infekciju i infekciju gornjih dišnih puteva

^dGljivična infekcija uključuje infekciju kandidom, kandidijazu jednjaka i oralnu kandidijazu

^eSepsa uključuje bakterijemiju, sepsu i septički šok

^fNeutropenija uključuje neutropeniju i smanjeni broj neutrofila

^gAnemija uključuje anemiju i smanjeni feritin u serumu

^hTrombocitopenija uključuje smanjeni broj trombocita i trombocitopeniju

ⁱLimfopenija uključuje smanjeni broj limfocita i limfopeniju

^jNuspojave CRS i ICANS ocijenjene su na temelju kriterija Američkog društva za transplantaciju i staničnu terapiju (ASTCT)

^kSindrom lize tumora stupnjevan je prema Cairo-Bishopovoj definiciji

^lSrčane aritmije uključuju bradikardiju, sinus bradikardiju, sinus tahikardiju, supraventrikularnu tahikardiju i tahikardiju

^mBol u abdomenu uključuje nelagodu u abdomenu, bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, osjetljivost abdomena na dodir

ⁿOsip uključuje osip, eritematozni osip, makulopapularni osip i pustularni osip

^oMišićno-koštana bol uključuje bol u leđima, bol u kostima, bol u slabinama, mišićno-koštanu bol u prsnom košu, mišićno-koštanu bol, mijalgiju, bol u vatu, ne-srčanu bol u prsnom košu, bol, bol u ekstremitetima, bol u kralježnici

^pUmor uključuje asteniju, umor i letargiju

^qReakcije na mjestu injekcije uključuju modrice na mjestu injekcije, eritem na mjestu injekcije, hipertrofiju mjesta injekcije, upalu na mjestu injekcije, masu na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, svrbež na mjestu injekcije, osip na mjestu injekcije, reakciju na mjestu injekcije, oticanje na mjestu injekcije i urtikariju na mjestu injekcije.

^rPireksija uključuje povišenu tjelesnu temperaturu i pireksiju

^sEdem uključuje edem lica, generalizirani edem, edem, periferni edem i periferno oticanje

^tSnižene vrijednosti natrija u krvi uključuje snižene vrijednosti natrija u krvi i hiponatrijemiju

Opis odabranih nuspojava

Sindrom otpuštanja citokina

CRS bilo kojeg stupnja pojavio se u 51 % (85/167) bolesnika liječenih epkoritamabom. Incidencija 1. stupnja bila je 31 %, 2. stupnja 17 %, a 3. stupnja javila se u 3,0 % bolesnika. Recidiv CRS-a pojavio se u 17 % bolesnika. CRS bilo kojeg stupnja pojavio se u 6,6 % bolesnika nakon početne doze (1. ciklus 1. dan); 13 % nakon međudoze (1. ciklus, 8. dan); 44 % nakon prve pune doze (1. ciklus, 15. dan), 4,6 % nakon druge pune doze (1. ciklus, 22. dan) i 2,8 % nakon treće pune doze (2. ciklus, 1. dan) ili nakon toga. Medijan vremena do pojave CRS-a od posljednje primijenjene doze epkoritamaba bio je 2 dana (raspon: 1 do 11 dana). Medijan vremena do pojave nakon prve pune doze bio je 20,2 sata (raspon: 0,2 do 7 dana). CRS se povukao u 100 % bolesnika, a medijan trajanja događaja CRS-a bio je 2 dana (raspon: 0,1 do 27 dana).

Od 85 bolesnika kojima se pojavio CRS, najčešći znakovi i simptomi CRS-a uključivali su pireksiju 99 %, hipotenziju 31 % i hipoksiju 19 %. Ostali znakovi i simptomi CRS-a kod više od dva bolesnika uključivali su zimicu (11 %), tahikardiju (uključujući sinusnu tahikardiju (9 %)), dispneju (3,5 %) i glavobolju (3,5 %). Prolazno povišene vrijednosti jetrenih enzima (ALT ili AST > 3x GGN) bile su prisutne istovremeno s CRS-om u 2,4 % bolesnika s CRS-om. Vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 za smjernice za praćenje i liječenje.

Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava

ICANS se pojavio u 6,0 % bolesnika liječenih epkoritamabom; 4,2 % imalo je 1. stupanj, a 1,2 % imalo je 2. stupanj. Jedan bolesnik (0,6 %) imao je ICANS događaj 5. stupnja (sa smrtnim ishodom). Medijan vremena do pojave prvog ICANS-a od početka liječenja epkoritamabom (1. ciklus 1. dan) bio je 16,5 dana (raspon: 8 do 141 dana). ICANS se povukao u 90 % (9/10) bolesnika s potpornom skrbi. Medijan vremena do povlačenja ICANS-a bio je 5 dana (raspon: 1 do 9 dana). U 10 bolesnika s ICANS-om, početak ICANS-a bio je prije CRS-a u 20 % bolesnika, istodobno s CRS-om u 40 %, nakon početka CRS-a u 10 %, a u odsutnosti CRS-a u 30 %.

Ozbiljne infekcije

Ozbiljne infekcije bilo kojeg stupnja pojavile su se u 25 % bolesnika liječenih epkoritamabom. Najčešće ozbiljne infekcije uključivale su COVID-19 (6,6 %), upalu pluća u sklopu bolesti COVID-19 (4,2 %), upalu pluća (3,6 %), sepsu (2,4 %), infekciju gornjih dišnih puteva (1,8 %), bakterijemiju (1,2 %) i septički šok (1,2 %). Medijan vremena od početka liječenja epkoritamabom (1. ciklus, 1. dan) do pojave prve ozbiljne infekcije iznosio je 56 dana (raspon: 4 do 631 dan), s medijanom trajanja od 15 dana (raspon: 4 do 125 dana). Infekcije 5. stupnja pojavile su se u 7 (4,2 %) bolesnika.

Neutropenija

Neutropenija bilo kojeg stupnja pojavila se u 31 % bolesnika uključujući 23 % događaja 3. – 4. stupnja. Medijan vremena do pojave prvog događaja neutropenije/smanjenog broja neutrofila bio je 65 dana (raspon: 1 do 750 dana), s medijanom trajanja od 15 dana (raspon: 2 do 155 dana). Od 51 bolesnika kod kojih su se pojavili događaji neutropenije/smanjenog broja neutrofila, 51 % primio je G-CSF za liječenje navedenih događaja.

Sindrom lize tumora

TLS se pojavio u 1,8 % bolesnika. U jednog bolesnika TLS je počeo 14. dana, uz oporavak 17. dan. U dva dodatna bolesnika TLS je počeo 8. dana odnosno 33. dana, i oba su događaja bila prisutna u trenutku smrti koja je nastupila zbog progresije bolesti.

Tumorsko razbuktavanje

Tumorsko razbuktavanje se pojavilo u 3,0 % bolesnika, pri čemu su svi bili 2. stupnja. Medijan vremena do pojave bio je 17 dana (raspon od 9 do 34 dana) i medijan trajanja bio je 15,5 dana (raspon od 1 do 50 dana).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, nadzirati bolesnika radi uočavanja bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava i primijeniti odgovarajuće potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, ostali antineoplastici, ATK oznaka: **nije još dodijeljena**

Mehanizam djelovanja

Epkoritamab je humanizirano IgG1-bispecifično protutijelo koje se veže na specifični izvanstanični epitop CD20 na B stanicama i na CD3 na T stanicama. Aktivnost epkoritamaba ovisi o istovremenom angažmanu stanica raka koje eksprimiraju CD20 i endogenih T stanica koje eksprimiraju CD3. Vežanjem na te stanice epkoritamab inducira specifičnu aktivaciju T-stanica te T-stanicama posredovano ubijanje stanica koje eksprimiraju CD20.

Fc regija epkoritamaba je utišana da bi se spriječili imunološki efektorski mehanizmi neovisni o meti, kao što su stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular*

cytotoxicity, ADCC), stanična citotoksičnost ovisna o komplementu (engl. *complement-dependent cellular cytotoxicity*, CDC) i stanična fagocitoza ovisna o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP).

Farmakodinamički učinci

Epkoritamab je izazvao brzo i trajno smanjenje cirkulirajućih B-stanica (definirano kao broj CD19 B-stanica < 10 stanica/ μ l u ispitanika koji imaju mjerljive B-stanice na početku liječenja). Na početku liječenja mjerljive cirkulirajuće B-stanice imalo je 21 % ispitanika (n = 33). Prolazno smanjenje cirkulirajućih T-stanica opaženo je odmah nakon primjene svake doze u 1. ciklusu nakon koje je u narednim ciklusima slijedila ekspanzija T-stanica.

Nakon supkutane primjene epkoritamaba, prolazna i umjerena povišenja cirkulirajućih razina odabranih citokina (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 i IL-10) javila su se uglavnom nakon prve pune doze (48 mg), s vršnim razinama između 1 do 4 dana nakon doze. Razine citokina vratile su se na početnu vrijednost prije sljedeće pune doze, međutim povišenje razina citokina moglo se primijetiti i nakon 1. ciklusa.

Imunogenost

Protutijela na lijek često su primijećena (engl. *anti-drug antibodies*, ADA). Incidencija ADA-e nastale tijekom liječenja pri odobrenom režimu doziranja od 48 mg u ciljanoj DLBCL populaciji iznosila je 2,9 % (2,9 % pozitivnih, 2,9 % neodređenih i 94,3 % negativnih, N=140 bolesnika kod kojih se mogla provesti ocjena) odnosno 2,6 % (2,6 % pozitivnih, 2,6 % neodređenih i 94,9 % negativnih, N=39 bolesnika kod kojih se mogla provesti ocjena) u ispitivanjima GCT3013-01 i GCT3013-04. Nisu uočeni dokazi o utjecaju ADA-e na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost, međutim, podaci su još uvijek ograničeni. Neutralizirajuća protutijela nisu procijenjena.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje GCT3013-01 bilo je otvoreno, multikohortno, multicentrično ispitivanje s jednom skupinom koje je procjenjivalo epkoritamab kao monoterapiju u bolesnika s relapsnim ili refraktornim B-velikostaničnim limfomom (LBCL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije, uključujući difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL). Ispitivanje uključuje dio s povećanjem doze i dio s povećanjem broja ispitanika. Dio ispitivanja s povećanjem broja ispitanika uključivao je kohortu agresivnog ne-Hodgkinovog limfoma (aNHL), kohortu indolentnog NHL-a (iNHL) i kohortu limfoma plaštenih stanica (engl. *mantle-cell lymphoma*, MCL). Pivotalnu aNHL kohortu činili su bolesnici s LBCL-om (N = 157), uključujući bolesnike s DLBCL-om (N = 139, od čega je 12 bolesnika imalo preraspodjelu MYC, BCL2 i/ili BCL6, tj. DH/TH), s B-staničnim limfomom visokog stupnja (HGBCL) (N = 9), s folikularnim limfomom stupnja 3B (FL) (N = 5) i bolesnike s primarnim medijastinalnim B-staničnim limfomom (PMBCL) (N = 4). U DLBCL kohorti, 29 % (40/139) bolesnika imalo je transformirani DLBCL uslijed indolentnog limfoma. Bolesnici uključeni u ispitivanje morali su imati potvrđenu novotvorinu CD20+ zrelih B-stanica prema WHO klasifikaciji iz 2016. ili WHO klasifikaciji iz 2008. godine, dokumentiranu u reprezentativnom patološkom nalazu, neuspjelu prethodnu autolognu transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (HSCT) ili nisu bili podobni za autolognu HSCT, broj limfocita < 5 \times 10⁹/l i najmanje 1 prethodnu terapiju koja sadrži anti-CD20 monoklonska protutijela.

Ispitivanje je isključilo bolesnike s limfomom zahvaćenim središnjim živčanim sustavom (SŽS), prethodnom terapijom alogene HSCT ili transplantacijom solidnog organa, kroničnom zaraznom bolesti u tijeku, sve bolesnike s poznatom oslabljenom T-staničnom imunošću, klirensom kreatinina manjim od 45 ml/min, alanin aminotransferazom > 3 puta iznad gornje granice normale, srčanom ejekcijskom frakcijom nižom od 45 % i poznatom klinički značajnom kardiovaskularnom bolešću. Djelotvornost je procijenjena u 139 bolesnika s DLBCL-om koji su primili najmanje jednu dozu epkoritamaba s.c. u ciklusima od 4 tjedna, tj. 28 dana. Monoterapija epkoritamaba primjenjivana je kako slijedi:

- 1. ciklus: epkoritamab 0,16 mg 1. dana, 0,8 mg 8. dana, 48 mg 15. dana i 22. dana
- 2. – 3. ciklus: epkoritamab 48 mg 1. dana, 8. dana, 15. dana i 22. dana
- 4. – 9. ciklus: epkoritamab 48 mg 1. dana i 15. dana
- 10. ciklus i nadalje: epkoritamab 48 mg 1. dana

Bolesnici su nastavili primati epkoritamab do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Demografske i početne značajke prikazane su u tablici 7.

Tablica 7. Demografske i početne značajke bolesnika s DLBCL-om u ispitivanju GCT3013-01

Značajke	(N = 139)
Dob	
Medijan, godine (min, max)	66 (22, 83)
< 65 godina, n (%)	66 (47)
65 do < 75 godina, n (%)	44 (32)
≥ 75 godina, n (%)	29 (21)
Muškarci, n (%)	85 (61)
Rasa, n (%)	
Bijelci	84 (60)
Azijati	27 (19)
Drugi	5 (4)
Nije prijavljeno	23 (17)
ECOG funkcionalno stanje; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stadij bolesti ^c kod početne dijagnoze, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Broj prethodnih linija antilimfomske terapije	
Medijan (min, max)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Povijest bolesti DLBCL; n (%)	
<i>de novo</i> DLBCL	97 (70)
DLBCL transformiran iz indolentnog limfoma	40 (29)
FISH analiza središnjeg laboratorija ^d , N = 88	
„Double-hit“ / „Triple-hit“ limfom, n (%)	12 (14)
Prethodni autologni HSCT	26 (19)
Prethodna terapija; n (%)	
Prethodni CAR-T	53 (38)
Primarna refraktorna bolest ^a	82 (59)
Refraktorni na ≥ 2 uzastopne linije prethodne antilimfomske terapije ^b	104 (75)

Značajke	(N = 139)
Refraktorni na posljednju liniju sistemske antineoplastične terapije ^b	114 (82)
Refraktorni na prethodnu anti-CD20 terapiju	117 (84)
Refraktorni na CAR-T	39 (28)
^a Bolesnik se smatra primarno refraktornim ako je refraktoran na prvu liniju antilimfomske terapije. ^b Bolesnik se smatra refraktornim ako ima progresiju bolesti tijekom terapije ili progresiju bolesti unutar < 6 mjeseci nakon dovršetka terapije. Smatra se da je bolesnik imao relaps ako je imao recidiv bolesti ≥ 6 mjeseci nakon dovršetka terapije. ^c Prema Ann Arbor klasifikaciji. ^d Post hoc središnja laboratorijska FISH analiza provedena je na dostupnim dijagnostičkim rezovima tumorskog tkiva na početku ispitivanja dobivenih od 88 bolesnika s DLBCL-om.	

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je ukupna stopa odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) određena Lugano kriterijima (2014.) prema procjeni Neovisnog odbora za procjenu (engl. *Independent Review Committee*, IRC). Medijan vremena praćenja bio je 10,7 mjeseci (raspon: 0,3 do 17,9 mjeseci). Medijan trajanja izloženosti bio je 4,1 mjeseci (raspon: 0 do 18 mjeseci).

Tablica 8. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju GCT3013-01 u bolesnika s DLBCL-om^a

Mjera ishoda IRC procjena	Epkoritamab (N = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95 % CI)	(53,3; 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95 % CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16,3; 30,9)
DOR ^b	
Medijan (95 % CI), mjeseci	15,5 (9,7; NR)
DOCR ^b	
Medijan (95 % CI), mjeseci	NR (12,0; NR)
TTR, medijan (raspon), mjeseci	1,4 (1; 8,4)
CI = interval pouzdanosti; CR = potpun odgovor; DOR = trajanje odgovora; DOCR = trajanje potpunog odgovora; IRC = neovisni odbor za procjenu; ORR = ukupna stopa odgovora; PR = djelomični odgovor; TTR = vrijeme do odgovora ^a Određeno Lugano kriterijima (2014.) prema procjeni Neovisnog odbora za procjenu (IRC) ^b Uključeni bolesnici s početnim PD prema Luganu ili IR prema LYRIC-u koji su kasnije ostvarili PR/CR.	

Medijan vremena do CR-a bio je 2,6 mjeseci (raspon: 1,2 do 10,2 mjeseci).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka epkoritamaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju zloćudne bolesti zrelih B-stanica prema Planu istraživanja u pedijatrijskoj populaciji (PIP-u), za odobrenu indikaciju (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Populacijska farmakokinetika nakon supkutane primjene epkoritamaba opisana je modelom s dva odjeljka sa supkutanom apsorpcijom prvog reda i ciljem posredovanom eliminacijom lijeka. Uočena je umjerena do visoka farmakokinetička varijabilnost za epkoritamab i karakterizirana je interindividualnom varijabilnošću (IIV) u rasponu od 25,7 % do 137,5 % koeficijenta varijacije (CV) za farmakokinetičke parametre epkoritamaba.

Na temelju pojedinačno procijenjene izloženosti korištenjem populacijskog farmakokinetičkog modeliranja, nakon preporučene s.c. doze epkoritamaba od 48 mg, geometrijska sredina (% CV) C_{max} epkoritamaba je 10,8 $\mu\text{g/ml}$ (41,7 %), a AUC_{0-7d} je 68,9 $\text{dana} \cdot \mu\text{g/ml}$ (45,1 %) na kraju tjednog rasporeda doziranja. C_{trough} u 12. tjednu je 8,4 (53,3 %) $\mu\text{g/ml}$.

Geometrijska sredina (% CV) C_{max} epkoritamaba je 7,52 $\mu\text{g/ml}$ (41,1 %), a AUC_{0-14d} je 82,6 $\text{dana} \cdot \mu\text{g/ml}$ (49,3 %) na kraju rasporeda doziranja jednom svaka 2 tjedna (q2w). C_{trough} za q2w raspored je 4,1 (73,9 %) $\mu\text{g/ml}$.

Geometrijska sredina (% CV) C_{max} epkoritamaba je 4,76 $\mu\text{g/ml}$ (51,6 %), a AUC_{0-28d} je 74,3 $\text{dana} \cdot \mu\text{g/ml}$ (69,5 %) u stanju dinamičke ravnoteže tijekom rasporeda doziranja svaka 4 tjedna (q4w). C_{trough} za q4w raspored je 1,2 (130 %) $\mu\text{g/ml}$.

Apsorpcija

Vršne koncentracije pojavile su se oko 3 – 4 dana (T_{max}) u bolesnika s LBCL-om koji su primili pune doze od 48 mg.

Distribucija

Geometrijska sredina (% CV) središnjeg volumena distribucije je 8,27 l (27,5 %), a prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je 25,6 l (81,8 %) na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja.

Biotransformacija

Metabolički put epkoritamaba nije izravno ispitan. Kao i drugi proteinski lijekovi, očekuje se da će se epkoritamab razgraditi u male peptide i aminokiseline putem kataboličkih puteva.

Eliminacija

Očekuje se da će epkoritamab prolaziti ciljno posredovan klirens podložen zasićenju. Geometrijska sredina (% CV) klirensa (l/dan) je 0,441 (27,8 %). Poluvijek epkoritamaba ovisi o koncentraciji. Geometrijska sredina poluvijeka pune doze epkoritamaba (48 mg) izvedena iz populacijskog farmakokinetičkog modela iznosila je od 22 do 25 dana na temelju učestalosti doziranja.

Posebne populacije

Nisu uočeni klinički važni učinci na farmakokinetiku epkoritamaba (AUC u 1. ciklusu unutar približno 36 %) na temelju dobi (20 do 89 godina), spola ili rase/etničke pripadnosti (bijelac, Azijat i drugi), klirensa kreatinina kod blagog do umjerenog oštećenja funkcije bubrega ($CrCl \geq 30$ ml/min do $CrCl < 90$ ml/min) i blagog oštećenja jetre (ukupni bilirubin \leq GGN i $AST >$ GGN ili ukupni bilirubin 1 do 1,5 puta GGN i bilo koji AST) nakon uračunavanja razlika u tjelesnoj masi. Nisu

ispitivani bolesnici s teškom bubrežnom bolešću i krajnjim stadijem bubrežne bolesti (CrCl < 30 ml/min) ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin > 3 puta GGN i bilo koji AST). Postoje vrlo ograničeni podaci za umjereno oštećenje jetre (ukupni bilirubin > 1,5 do 3 puta GGN i bilo koji AST, N = 1). Stoga je farmakokinetika epkoritamaba nepoznata u tim populacijama.

Kao i drugi terapijski proteini, tjelesna masa (39 do 144 kg) ima statistički značajan učinak na farmakokinetiku epkoritamaba. Na temelju analize izloženosti-odgovora i kliničkih podataka, uzimajući u obzir izloženost u bolesnika s niskom tjelesnom masom (npr. 46 kg) ili visokom tjelesnom masom (npr. 105 kg) i u svim kategorijama tjelesne mase (< 65 kg, 65-< 85, ≥ 85), učinak na izloženost nije klinički značajan.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika epkoritamaba u pedijatrijskih bolesnika nije utvrđena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Farmakologija i/ili toksikologija u životinja

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne ili razvojne toksičnosti epkoritamaba na životinjama. Učinci općenito u skladu s farmakološkim mehanizmom djelovanja epkoritamaba primijećeni su u *cynomolgus* (makaki) majmuna. Ti su nalazi uključivali kliničke znakove štetnih učinaka povezane s dozom (uključujući povraćanje, smanjenu aktivnost i smrtnost pri visokim dozama) i otpuštanje citokina, reverzibilne hematološke promjene, reverzibilnu depleciju B-stanica u perifernoj krvi i reverzibilno smanjenje broja limfoidnih stanica u sekundarnim limfoidnim tkivima.

Mutagenost

Ispitivanja mutagenosti na životinjama nisu provedena.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti na životinjama.

Poremećaj plodnosti

Nisu provedena ispitivanja plodnosti na životinjama s epkoritamabom; međutim, epkoritamab nije uzrokovao toksikološke promjene u reproduktivnim organima mužjaka ili ženki *cynomolgus* (makaki) majmuna u dozama do 1 mg/kg/tjedno u ispitivanju intravenske opće toksičnosti u trajanju od 5 tjedana. AUC izloženosti (vremenski prosjek tijekom 7 dana) pri visokoj dozi u *cynomolgus* (makaki) majmuna bile su slične onima u bolesnika (AUC_{0-7d}) koji su primali preporučenu dozu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat trihidrat
acetatna kiselina
sorbitol (E420)
polisorbitat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima i/ili otopinama za razrjeđivanje osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine

Razrijeđeni epkoritamab

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C uključujući do 12 sati na sobnoj temperaturi (20 – 25°C).

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje obavljeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Svedite na minimum izlaganje dnevnom svjetlu. Ostavite otopinu epkoritamaba da postigne sobnu temperaturu prije primjene. Bacite neiskorištenu otopinu epkoritamaba nakon isteka dopuštenog vremena čuvanja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C –8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I s bromobutilnim gumenim čepom obloženim fluoropolimerom na mjestu kontakta i aluminijskim prstenom s plastičnom svjetloplavom *flip-off* kapičicom, koja sadrži 4 mg u 0,8 ml koncentrata za otopinu za injekciju.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Epkoritamab mora pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik kao supkutanu injekciju.

Jedna bočica epkoritamaba namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Svaka bočica sadrži suvišak lijeka koji omogućava izvlačenje navedene količine.

Primjena epkoritamaba odvija se tijekom ciklusa od 28 dana, slijedeći raspored doziranja iz dijela 4.2.

Epkoritamab treba prije primjene vizualno pregledati da ne sadrži strane čestice i da nije promijenio boju. Koncentrat treba biti bezbojna do blago žuta otopina. Nemojte upotrijebiti ako je otopina promijenila boju, zamućena je ili su u njoj prisutne strane čestice.

Priprema epkoritamaba

Epkoritamab treba pripremiti aseptičnom tehnikom. Razrijeđenu otopinu nije potrebno filtrirati.

Upute za pripremu epkoritamaba u dozi od 0,16 mg i 0,8 mg

Upute za pripremu početne doze od 0,16 mg – potrebna su 2 razrjeđenja

Za svaki korak prijenosa upotrijebite štrcaljku, bočicu i iglu odgovarajuće veličine.

1)	Pripremite bočicu epkoritamaba a) Izvadite jednu bočicu epkoritamaba od 4 mg/0,8 ml sa svjetloplavom kapičicom iz hladnjaka. b) Ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu, ali ne dulje od 1 sata. c) Lagano zavrtite bočicu epkoritamaba. NEMOJTE za miješanje sadržaja bočice koristiti aparat niti snažno protresati bočicu.
2)	Napravite prvo razrjeđenje a) Označite praznu bočicu odgovarajuće veličine kao „ razrjeđenje A ”. b) Prenesite 0,8 ml epkoritamaba u bočicu s oznakom razrjeđenje A . c) Prenesite 4,2 ml sterilne otopine 0,9 %-tnog (9 mg/ml) natrijeva klorida u bočicu s oznakom razrjeđenje A . Prvo razrjeđenje otopine sadrži 0,8 mg/ml epkoritamaba. d) Lagano vrtite bočicu s razrjeđenjem A 30 – 45 sekundi.
3)	Napravite drugo razrjeđenje a) Označite praznu bočicu odgovarajuće veličine kao „ razrjeđenje B ”. b) Prenesite 2 ml otopine iz bočice s oznakom razrjeđenje A u bočicu s oznakom razrjeđenje B . Bočica razrjeđenje A više nije potrebna i treba je baciti. c) Prenesite 8 ml sterilne otopine 0,9 %-tnog (9 mg/ml) natrijeva klorida u bočicu s oznakom razrjeđenje B , čime ćete dobiti konačnu koncentraciju od 0,16 mg/ml. d) Lagano vrtite bočicu s razrjeđenjem B 30 – 45 sekundi.
4)	Izvučite dozu Izvučite 1 ml razrijeđenog epkoritamaba iz bočice razrjeđenje B u štrcaljku. Bočica razrjeđenje B više nije potrebna i treba je baciti.
5)	Označite štrcaljku Označite štrcaljku nazivom lijeka, jačinom doze (0,16 mg), datumom i vremenom u danu. Uvjete čuvanje razrijeđenog epkoritamaba vidjeti u dijelu 6.3.
6)	Bacite bočicu i sav neiskorišteni dio epkoritamaba sukladno nacionalnim propisima.

Upute za pripremu međudoze od 0,8 mg – potrebno je 1 razrjeđenje

Za svaki korak prijenosa upotrijebite novu štrcaljku, bočicu i iglu odgovarajuće veličine.

1)	Pripremite bočicu epkoritamaba a) Izvadite jednu bočicu epkoritamaba od 4 mg/0,8 ml sa svjetloplavom kapičicom iz hladnjaka. b) Ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu, ali ne dulje od 1 sata. c) Lagano zavrtite bočicu epkoritamaba. NEMOJTE za miješanje koristiti aparat ili snažno protresati bočicu.
2)	Napravite razrjeđenje a) Označite praznu bočicu odgovarajuće veličine kao „ razrjeđenje A ”. b) Prenesite 0,8 ml epkoritamaba u bočicu s oznakom razrjeđenje A . c) Prenesite 4,2 ml sterilne otopine 0,9 %-tnog (9 mg/ml) natrijeva klorida u bočicu s oznakom razrjeđenje A , čime ćete dobiti konačnu koncentraciju od 0,8 mg/ml. d) Lagano vrtite bočicu s razrjeđenjem A 30 – 45 sekundi.
3)	Izvučite dozu Izvučite 1 ml razrijeđenog epkoritamaba iz bočice razrjeđenje A u štrcaljku. Bočica razrjeđenje A više nije potrebna i treba je baciti
4)	Označite štrcaljku Označite štrcaljku nazivom lijeka, jačinom doze (0,8 mg), datumom i vremenom u danu. Uvjete čuvanje razrijeđenog epkoritamaba vidjeti u dijelu 6.3.

5) Bacite bočicu i sav neiskorišteni dio epkoritamaba sukladno nacionalnim propisima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1759/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. rujna 2023

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Tepkinly 48 mg otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 0,8 ml sadrži 48 mg epkoritamaba u koncentraciji od 60 mg/ml.

Svaka bočica sadrži suvišak lijeka koji omogućava izvlačenje navedene količine.

Epkoritamab je humanizirano imunoglobulinsko G1 (IgG1) bispecifično protutijelo na antigene CD3 i CD20, proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica lijeka Tepkinly sadrži 21,9 mg sorbitola. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bezbojna do blago žuta otopina, pH vrijednosti 5,5 i osmolalnosti od približno 211 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tepkinly je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim difuznim B-velikostaničnim limfomom (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Tepkinly se smije primjenjivati samo pod nadzorom zdravstvenog radnika osposobljenog za primjenu terapije protiv raka. Prije primjene epkoritamaba u 1. ciklusu, mora se osigurati dostupnost najmanje 1 doze tocilizumaba za primjenu u slučaju CRS-a. Treba biti omogućen pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od primjene prethodne doze.

Doziranje

Preporučena premedikacija i raspored primjene doze

Tepkinly treba primjenjivati prema sljedećem rasporedu doziranja u 28-dnevnim ciklusima, kao što je navedeno u tablici 1.

Tablica 1. Raspored doziranja

Raspored doziranja	Ciklus liječenja	Dani	Doza epkoritamaba (mg) ^a
Tjedno	1. ciklus	1	0,16 mg (1. doza postupnog povećanja)
		8	0,8 mg (2. doza postupnog povećanja)
		15	48 mg (prva puna doza)
		22	48 mg
Tjedno	2. – 3. ciklus	1, 8, 15, 22	48 mg
Svaka dva tjedna	4. – 9. ciklus	1, 15	48 mg
Svaka četiri tjedna	10.+ ciklusi	1	48 mg

^a0,16 mg je početna doza, 0,8 mg je međudoza, a 48 mg je puna doza.

Tepkinly treba primjenjivati do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Pojedinosti o preporučenoj premedikaciji za sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Premedikacija za epkoritamab

Ciklus	Skupina bolesnika kojoj treba premedikacija	Premedikacija	Primjena
1. ciklus	Svi bolesnici	prednizolon (100 mg peroralno ili intravenski) ili deksametazon (15 mg peroralno ili intravenski) ili ekvivalent	<ul style="list-style-type: none"> • 30 – 120 minuta prije svake tjedne primjene epkoritamaba • i tijekom tri uzastopna dana nakon svake tjedne primjene epkoritamaba u 1. ciklusu
		<ul style="list-style-type: none"> • difenhidramin (50 mg peroralno ili intravenski) ili ekvivalent • paracetamol (650 do 1000 mg peroralno) 	<ul style="list-style-type: none"> • 30 – 120 minuta prije svake tjedne primjene epkoritamaba
2. ciklus i svi sljedeći	Bolesnici koji su uz prethodnu dozu imali CRS 2. ili 3. stupnja ^a	prednizolon (100 mg peroralno ili intravenski) ili deksametazon (15 mg peroralno ili intravenski) ili ekvivalent	<ul style="list-style-type: none"> • 30 – 120 minuta prije sljedeće primjene epkoritamaba nakon događaja CRS-a 2. ili 3. stupnja^a • i tijekom tri uzastopna dana nakon sljedeće primjene epkoritamaba dok se epkoritamab ne primijeni bez naknadnog CRS-a 2. ili višeg stupnja

^aBolesnicima će se trajno prekinuti liječenje epkoritamabom nakon događaja CRS-a 4. stupnja.

Profilaksa protiv upale pluća koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (PCP) i infekcija herpes virusom naročito se preporučuje tijekom istodobne uporabe steroida.

Tepkinly treba primijeniti u adekvatno hidriranih bolesnika. Bolesnicima s povećanim rizikom od kliničkog sindroma lize tumora preporučuje se hidracija i profilaktičko liječenje lijekom za snižavanje razine mokraćne kiseline.

Potrebno je pratiti bolesnike na znakove i simptome CRS-a i/ili sindroma neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) nakon primjene epkoritamaba. Bolesnici moraju biti hospitalizirani tijekom sljedećih 24 sata nakon primjene doze od 48 mg 15. dana 1. ciklusa kako bi se pratili na znakove i simptome CRS i/ili ICANS. Potrebno je upozoriti bolesnike na znakove i simptome povezane s CRS-om i ICANS-om te na potrebu da odmah potraže medicinsku pomoć ako se znakovi ili simptomi pojave u bilo kojem trenutku (vidjeti dio 4.4).

Prilagodbe doze i liječenje nuspojava

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

Bolesnici liječeni epkoritamabom mogu razviti CRS.

Potrebno je procijeniti i liječiti druge uzroke vrućice, hipoksije i hipotenzije. Ako postoji sumnja na CRS, liječiti prema preporukama iz tablice 3. Bolesnike koji imaju CRS potrebno je češće nadzirati tijekom sljedeće planirane primjene epkoritamaba.

Tablica 3. Stupnjevanje CRS-a i smjernice za liječenje

Stupanj ^a	Preporučena terapija	Prilagodbe doziranja epkoritamaba
1. stupanj <ul style="list-style-type: none"> Vrućica (temperatura $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$) 	Pružiti potpurnu skrb poput antipiretika i intravenske hidracije Može se započeti s primjenom deksametazona ^b U slučajevima bolesnika starije dobi, velikog opterećenja tumorom, cirkulirajućih tumorskih stanica, vrućice otporne na antipiretike <ul style="list-style-type: none"> treba razmotriti primjenu anticitokinske terapije, tocilizumaba^d Za CRS s istodobnim ICANS-om vidjeti tablicu 4	Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja CRS-a
2. stupanj <ul style="list-style-type: none"> Vrućica (temperatura $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$) i <ul style="list-style-type: none"> Hipotenzija koja ne zahtijeva vazopresore i/ili <ul style="list-style-type: none"> Hipoksija koja zahtijeva primjenu kisika niskoprotočnom^e nosnom kanilom ili sustavom za isporuku kisika ispred lica (engl. <i>blow by</i>) 	Pružiti potpurnu skrb poput antipiretika i intravenske hidracije Razmotriti primjenu deksametazona ^b Preporučuje se anticitokinska terapija, tocilizumab ^d Ako CRS ne odgovara na terapiju deksametazonom i tocilizumabom: <ul style="list-style-type: none"> primijeniti zamjensku imunosupresivnu^g terapiju i metilprednizolon intravenski u dozi od 1000 mg na dan do kliničkog poboljšanja Za CRS s istodobnim ICANS-om vidjeti tablicu 4	Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja CRS-a

Stupanj ^a	Preporučena terapija	Prilagodbe doziranja epkoritamaba
<p>3. stupanj</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vrućica (temperatura ≥ 38 °C) <p>i</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotenzija koja zahtijeva vazopresore sa ili bez vazopresina <p>i/ili</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoksija koja zahtijeva primjenu kisika visokoprotočnom^f nosnom kanilom, maskom za lice, maskom sa spremnikom i nepovratnim ventilom ili venturijevom maskom 	<p>Pružiti potpurnu skrb poput antipiretika i intravenske hidracije</p> <p>Primijeniti deksametazon^c</p> <p>Preporučuje se anticitokinska terapija, tocilizumab^d</p> <p>Ako CRS ne odgovara na terapiju deksametazonom i tocilizumabom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • primijeniti zamjensku imunosupresivnu^g terapiju i metilprednizolon intravenski u dozi od 1000 mg na dan do kliničkog poboljšanja <p>Za CRS s istodobnim ICANS-om vidjeti tablicu 4</p>	<p>Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja CRS-a</p> <p>U slučaju da CRS 3. stupnja traje dulje od 72 sata, primjenu epkoritamaba treba prekinuti</p> <p>U slučaju više od 2 odvojena događaja CRS-a 3. stupnja, te čak i ako se svaki od događaja povuče na 2. stupanj unutar 72 sata, primjenu epkoritamaba treba prekinuti</p>
<p>4. stupanj</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vrućica (temperatura ≥ 38 °C) <p>i</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotenzija koja zahtijeva ≥ 2 vazopresora (bez vazopresina) <p>i/ili</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoksija koja zahtijeva ventilaciju s pozitivnim tlakom u dišnim putevima (npr. CPAP, BiPAP, intubacija i mehanička ventilacija) 	<p>Pružiti potpurnu skrb poput antipiretika i intravenske hidracije</p> <p>Primijeniti deksametazon^c</p> <p>Preporučuje se anticitokinska terapija, tocilizumab^d</p> <p>Ako CRS ne odgovara na terapiju deksametazonom i tocilizumabom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • primijeniti zamjensku imunosupresivnu^g terapiju i metilprednizolon intravenski u dozi od 1000 mg na dan do kliničkog poboljšanja <p>Za CRS s istodobnim ICANS-om vidjeti tablicu 4</p>	<p>Trajno prekinuti primjenu epkoritamaba</p>

^aCRS ocijenjen prema kriterijima konsenzusa Američkog društva za transplantaciju i staničnu terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT)

^bDeksametazon treba primijeniti u dozi od 10-20 mg na dan (ili ekvivalent)

^cDeksametazon treba primijeniti u dozi od 10-20 mg intravenski svakih 6 sati

^dTocilizumab 8 mg/kg intravenski tijekom 1 sata (ne smije se premašiti 800 mg po dozi). Po potrebi ponoviti tocilizumab nakon najmanje 8 sati. Najviše 2 doze u razdoblju od 24 sata.

^eNiski protok kisika definiran je kao protok kisika < 6 l/minuti

^fVisoki protok kisika definiran je kao protok kisika ≥ 6 l/minuti

^gRiegler L et al. (2019)

Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS)

Potrebno je pratiti bolesnike na znakove i simptome ICANS-a. Treba isključiti druge uzroke neuroloških simptoma. Ako se sumnja na ICANS, postupiti prema preporukama u tablici 4.

Tablica 4. Stupnjevanje ICANS-a i smjernice za liječenje

Stupanj ^a	Preporučena terapija	Prilagodbe doziranja epkoritamaba
<p>1. stupanj^b Ocjena ICE^c 7 – 9^b ili smanjena razina svijesti^b: budi se spontano</p>	<p>Liječenje deksametazonom^d</p> <p>Razmotriti neselektivne lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) dok se ICANS ne povuče</p> <p>Bez istodobnog CRS-a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ne preporučuje se anticitokinska terapija <p>Za ICANS s istodobnim CRS-om:</p> <ul style="list-style-type: none"> liječenje deksametazonom^d odaberite zamjenske imunosupresive^e umjesto tocilizumaba, ako je moguće 	<p>Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja</p>
<p>2. stupanj^b Ocjena ICE^c 3 – 6 ili smanjena razina svijesti^b: budi se na poziv</p>	<p>Liječenje deksametazonom^f</p> <p>Razmotriti neselektivne lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) dok se ICANS ne povuče</p> <p>Bez istodobnog CRS-a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ne preporučuje se anticitokinska terapija <p>Za ICANS s istodobnim CRS-om:</p> <ul style="list-style-type: none"> liječenje deksametazonom^d odaberite zamjenske imunosupresive^e umjesto tocilizumaba, ako je moguće 	<p>Zaustaviti primjenu epkoritamaba do povlačenja događaja</p>
<p>3. stupanj^b Ocjena ICE^c 0 – 2 ili smanjena razina svijesti^b: budi se samo na taktilni podražaj, ili napadaji^b, ili:</p> <ul style="list-style-type: none"> svaki klinički napadaj, žarišni ili generalizirani, koji se brzo povlači, <p>ili</p> <ul style="list-style-type: none"> nekonvulzivni napadaji na elektroencefalogramu (EEG) koji nestaju intervencijom, ili povišeni intrakranijalni tlak: žarišni/lokalni edem^b na snimkama živčanog sustava^c 	<p>Liječenje deksametazonom^g</p> <ul style="list-style-type: none"> Ako nema odgovora, započeti s metilprednizolonom od 1000 mg na dan <p>Razmotriti neselektivne lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) dok se ICANS ne povuče</p> <p>Bez istodobnog CRS-a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ne preporučuje se anticitokinska terapija <p>Za ICANS s istodobnim CRS-om:</p> <ul style="list-style-type: none"> liječenje deksametazonom <ul style="list-style-type: none"> ako nema odgovora, započeti s metilprednizolonom od 1000 mg na dan odaberite zamjenske imunosupresive^e umjesto tocilizumaba, ako je moguće 	<p>Trajno prekinuti primjenu epkoritamaba</p>

Stupanj ^a	Preporučena terapija	Prilagodbe doziranja epkoritamaba
<p>4. stupanj^b Ocjena ICE^{c, b} 0</p> <p>ili smanjena razina svijesti^b bilo da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bolesnik se ne budi ili su potrebni snažni ili ponavljajući taktilni podražaji da bi se probudio, ili • stupor ili koma ili napadaji^b, bilo da je: <ul style="list-style-type: none"> • produljeni napadaj opasan po život (> 5 minuta), ili • ponavljajući klinički napadaji ili električna izbijanja bez povratka na početno stanje njih, ili <p>motorički nalazi^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • duboka fokalna motorička slabost kao što je hemipareza ili parapareza, ili <p>povišen intrakranijalni tlak / cerebralni edem^b, sa znakovima/simptomima kao što su:</p> <ul style="list-style-type: none"> • difuzni cerebralni edem na snimkama živčanog sustava, ili • decerebracijski ili dekortikacijski položaj, <p>ili</p> <ul style="list-style-type: none"> • kljenut 6. kranijalnog živca, ili • edem papile, ili • Cushingova trijada 	<p>Liječenje deksametazonom^e</p> <ul style="list-style-type: none"> • ako nema odgovora, započeti s metilprednizolonom od 1000 mg na dan <p>Razmotriti nesedativne lijekove protiv napadaja (npr. levetiracetam) dok se ICANS ne povuče</p> <p>Bez istodobnog CRS-a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ne preporučuje se anticitokinska terapija <p>Za ICANS s istodobnim CRS-om:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liječenje deksametazonom <ul style="list-style-type: none"> ○ ako nema odgovora, započeti s metilprednizolonom od 1000 mg na dan • odaberite zamjenske imunosupresive^e umjesto tocilizumaba, ako je moguće 	<p>Trajno prekinuti primjenu epkoritamaba</p>

^aICANS ocijenjen prema kriterijima ASTCT ICANS konsenzusa

^bStupanj ICANS-a je određen najtežim događajem (ocjena ICE, razina svijesti, napadaji, motorički nalazi, povišen intrakranijalni tlak / cerebralni edem) koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku

^cAko se bolesnik može probuditi i podvrgnuti procjeni encefalopatije povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (engl. *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE), procijeniti: orijentiranost (orijentiranost vezano za za godinu, mjesec, grad, bolnicu = 4 boda); imenovanje (imenuje 3 predmeta, npr. pokazati sat, olovku, gumb = 3 boda); praćenje naredbi (npr. "pokažite mi 2 prsta" ili "zatvorite oči i isplazite jezik" = 1 bod); pisanje (sposobnost pisanja standardne rečenice = 1 bod) i pažnju (brojanje unatrag od 100 po deset = 1 bod). Ako se bolesnik ne može probuditi i podvrgnuti procjeni ICE (4. stupanj ICANS) = 0 bodova.

^dDeksametazon treba primijeniti u dozi od 10 mg intravenski svakih 12 sati

^eRiegler L et al. (2019)

^fDeksametazon 10 – 20 mg intravenski svakih 12 sati

^gDeksametazon 10 – 20 mg intravenski svakih 6 sati

Tablica 5. Preporučene prilagodbe doziranja za ostale nuspojave

Nuspojava ¹	Težina ¹	Akcija
Infekcije (vidjeti dio 4.4)	1. - 4. stupanj	<ul style="list-style-type: none"> • zaustaviti primjenu epkoritamaba u bolesnika s aktivnom infekcijom, sve dok se infekcija ne povuče • Za 4. stupanj razmotriti trajni prekid epkoritamaba
Neutropenija ili febrilna neutropenija (vidjeti dio 4.8)	Apsolutni broj neutrofila manji od $0,5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> • zaustaviti primjenu epkoritamaba dok apsolutni broj neutrofila ne bude $0,5 \times 10^9/l$ ili viši
Trombocitopenija (vidjeti dio 4.8)	Broj trombocita manji od $50 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> • zaustaviti primjenu epkoritamaba dok broj trombocita ne bude $50 \times 10^9/l$ ili viši
Ostale nuspojave (vidjeti dio 4.8.)	3. stupanj ili viši	<ul style="list-style-type: none"> • zaustaviti primjenu epkoritamaba dok se toksičnost ne spusti na 1. stupanj ili polaznu vrijednost

¹Na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), verzija 5.0.

Propuštena ili odgođena doza

Potrebno je ponoviti ciklus s početnim dozama (identičan 1. ciklusu sa standardnom profilaksom za CRS) u sljedećim slučajevima:

- ako je prošlo više od 8 dana između početne doze (0,16 mg) i međudoze (0,8 mg), ili
- ako je prošlo više od 14 dana između međudoze (0,8 mg) i prve pune doze (48 mg), ili
- ako je prošlo više od 6 tjedana između punih doza (48 mg)

Nakon ponavljanja ciklusa s početnim dozama bolesnik bi trebao nastaviti liječenje s 1. danom sljedećeg planiranog ciklusa liječenja (ciklusa koji bi normalno slijedio nakon onog tijekom kojeg je doza odgođena).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodba doze ne smatra se potrebnom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Epkoritamab nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i završnim stadijem bubrežne bolesti. Ne mogu se dati preporuke za dozu za bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Prilagodba doze ne smatra se potrebnom u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Epkoritamab nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (definiran kao ukupni bilirubin > 3 puta GGN i bilo koji AST), a podaci su ograničeni u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (definiran kao ukupni bilirubin > 1,5 do 3 puta GGN i bilo koji AST). Ne mogu se dati preporuke za dozu za bolesnike s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tepkinly u djece u dobi mlađoj od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tepkinly je namijenjen za supkutanu primjenu. Smije se primijeniti samo supkutanom injekcijom, po mogućnosti u donji dio abdomena ili bedro. Promjena mjesta injekcije s lijeve na desnu stranu ili obrnuto preporučuje se naročito tijekom tjednog rasporeda primjene (tj. 1. – 3. ciklus).

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Sindrom otpuštanja citokina (CRS)

CRS, koji može biti opasan po život ili smrtonosan, pojavio se u bolesnika koji su primali epkoritamab. Najčešći znakovi i simptomi CRS-a uključuju pireksiju, hipotenziju i hipoksiju. Ostali znakovi i simptomi CRS-a u više od dva bolesnika uključuju zimicu, tahikardiju, glavobolju i dispneju.

Većina događaja CRS-a dogodila se u 1. ciklusu i bila je povezana s prvom punom dozom epkoritamaba. Potrebno je primijeniti profilaksu kortikosteroidima radi smanjivanja rizika od CRS-a (vidjeti dio 4.2).

Potrebno je pratiti bolesnike na znakove i simptome CRS-a nakon primjene epkoritamaba. Bolesnici trebaju biti hospitalizirani tijekom sljedećih 24 sata nakon primjene doze od 48 mg 15. dana 1. ciklusa kako bi se pratili na znakove i simptome CRS-a. Na prve znakove ili simptome CRS-a, treba uvesti liječenje potpurnom skrbi tocilizumabom i/ili kortikosteroidima prema potrebi (vidjeti dio 4.2, tablica 3). Potrebno je upozoriti bolesnike na znakove i simptome povezane s CRS-om i uputiti ih da kontaktiraju svog zdravstvenog radnika i odmah potraže liječničku pomoć ako se znakovi ili simptomi pojave u bilo kojem trenutku. Liječenje CRS-a može zahtijevati privremenu odgodu ili prekid liječenja epkoritamabom na temelju težine CRS-a (vidjeti dio 4.2).

Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS)

U bolesnika koji su primali epkoritamab pojavio se ICANS, uključujući smrtni ishod. ICANS se može manifestirati kao afazija, promijenjena razina svijesti, oštećenje kognitivnih sposobnosti, motorička slabost, napadaji i cerebralni edem.

Većina slučajeva ICANS-a dogodila se unutar 1. ciklusa liječenja epkoritamabom, no neki su se javili s odgođenim početkom.

Potrebno je pratiti bolesnike na znakove i simptome ICANS-a nakon primjene epkoritamaba. Bolesnici trebaju biti hospitalizirani tijekom sljedećih 24 sata nakon primjene doze od 48 mg 15. dana 1. ciklusa kako bi se pratili na znakove i simptome ICANS-a. Na prve znakove ili simptome ICANS-a treba uvesti liječenje kortikosteroidima i neselektivnim lijekovima protiv napadaja, kako je potrebno

(vidjeti dio 4.2). Potrebno je upozoriti bolesnike na znakove i simptome ICANS-a i na to da početak događaja može biti odgođen. Potrebno je uputiti bolesnike da kontaktiraju svog zdravstvenog radnika i odmah potraže liječničku pomoć ako se znakovi ili simptomi pojave u bilo kojem trenutku. Treba odgoditi ili prekinuti primjenu epkoritamaba prema preporuci (vidjeti dio 4.2).

Ozbiljne infekcije

Liječenje epkoritamabom može dovesti do povećanog rizika od infekcija. Ozbiljne ili smrtonosne infekcije primijećene su u bolesnika liječenih epkoritamabom u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je izbjegavati primjenu epkoritamaba u bolesnika s klinički značajnim aktivnim sistemskim infekcijama.

Prema potrebi, treba primijeniti profilaktičke antimikrobne lijekove prije i tijekom liječenja epkoritamabom (vidjeti dio 4.2). Prije i nakon primjene epkoritamaba bolesnika treba pratiti na znakove i simptome infekcije te ga treba odgovarajuće liječiti. U slučaju febrilne neutropenije, u bolesnika treba procijeniti infekciju i primijeniti antibiotike, tekućine i drugu potpornu skrb, u skladu s lokalnim smjernicama.

Sindrom lize tumora (TLS)

TLS (engl. *Tumor Lysis Syndrome*) je prijavljen u bolesnika koji su primali epkoritamab (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s povećanim rizikom od pojave TLS-a preporučuju se hidracija i profilaktičko liječenje lijekom za smanjenje razine mokraćne kiseline. Bolesnike treba pratiti na znakove i simptome TLS-a, a osobito one s velikim tumorskim opterećenjem ili s tumorima brze proliferacije stanica i one sa smanjenom bubrežnom funkcijom. U bolesnika je potrebno pratiti biokemijske parametre u krvi i brzo djelovati u slučaju odstupanja.

Tumorsko razbuktavanje (engl. *tumor flare*)

Tumorsko razbuktavanje je prijavljeno u bolesnika liječenih epkoritamabom (vidjeti dio 4.8). Manifestacije mogu uključivati lokaliziranu bol i oticanje. U skladu s mehanizmom djelovanja epkoritamaba, tumorsko razbuktavanje vjerojatno je posljedica priljeva T-stanica na tumorska mjesta nakon primjene epkoritamaba.

Ne postoje posebni čimbenici rizika za tumorsko razbuktavanje koji su identificirani međutim, u bolesnika s velikom tumorskom masom u neposrednoj blizini dišnih putova i/ili nekog vitalnog organa postoji povećan rizik od narušene funkcije tih struktura i pobola zbog kompresijskog učinka povećanog volumena tumora (engl. *mass effect*) uslijed njegova razbuktavanja. Bolesnike liječene epkoritamabom treba pratiti i procjenjivati na tumorsko razbuktavanje na kritičnim anatomskim mjestima.

CD20-negativna bolest

Dostupni su ograničeni podaci o bolesnicima s DLBCL-om negativnim na CD20 liječenim lijekom Tepkinly i moguće je da bolesnici s CD20-negativnim DLBCL-om ostvaruju manju korist od liječenja u usporedbi s bolesnicima s CD20-pozitivnim DLBCL-om. Treba razmotriti potencijalne rizike i koristi liječenja lijekom Tepkinly u bolesnika s CD20-negativnim DLBCL-om.

Kartica za bolesnika

Liječnik mora upoznati bolesnika s rizikom od CRS-a i ICANS-a te njihovim znakovima i simptomima. Bolesnike se mora uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako se u bilo kojem trenutku pojave znakovi i simptomi CRS-a i/ili ICANS-a. Bolesnicima treba dati karticu za bolesnika i napomenuti da je uvijek moraju nositi sa sobom. U toj su kartici opisani simptomi CRS-a i ICANS-a kod čije pojave bolesnik mora odmah potražiti liječničku pomoć.

Imunizacija

Tijekom terapije epkoritamabom ne smiju se davati živa i/ili živa atenuirana cjepiva. Ispitivanja nisu provedena na bolesnicima koji su primili živa cjepiva.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 21,9 mg sorbitola po bočici, što odgovara 27,33 mg/ml.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Prolazno povišenje određenih proupalnih citokina zbog liječenja epkoritamabom može potisnuti aktivnosti enzima CYP450. Na početku liječenja epkoritamabom u bolesnika koji se liječe supstratima CYP450 uskog terapijskog indeksa, potrebno je razmotriti terapijsko praćenje njihove koncentracije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija u žena

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati korištenje učinkovite kontracepcije tijekom liječenja epkoritamabom i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze. Provjeriti status trudnoće u žena reproduktivne dobi prije početka liječenja epkoritamabom.

Trudnoća

Na temelju svog mehanizma djelovanja, epkoritamab može uzrokovati oštećenje fetusa, uključujući B-staničnu limfocitopeniju i promjene u normalnom imunološkom odgovoru, kada se primjenjuje trudnicama. Nema podataka o primjeni epkoritamaba u trudnica. Nisu provedena ispitivanja utjecaja epkoritamaba na reprodukciju životinja. IgG1 protutijela, kao što je epkoritamab, mogu proći kroz placentu, što rezultira izlaganjem fetusa. Obavijestite trudnice o mogućem riziku za fetus.

Ne preporučuje se koristiti epkoritamab tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se epkoritamab u majčino mlijeko niti njegov učinak na proizvodnju mlijeka. Budući da je poznato da su IgG protutijela prisutna u mlijeku, do neonatalne izloženosti epkoritamabu može doći putem laktacije. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom epkoritamab i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja epkoritamaba na plodnosti (vidjeti dio 5.3). Utjecaj epkoritamaba na plodnost muškaraca i žena nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Epkoritamab malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog mogućnosti ICANS-a, bolesnike treba upozoriti da budu oprezni kada upravljaju vozilima, voze bicikl ili rukuju teškim ili potencijalno opasnim strojevima (ili da to u slučaju pojave simptoma izbjegavaju).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost epkoritamaba procijenjena je u nerandomiziranom ispitivanju s jednom skupinom u 167 bolesnika s relapsnim ili refraktornim LBCL-om nakon dvije ili više linija sistemske terapije i uključivalo je sve bolesnike koji su bili uključeni u primjenu doze od 48 mg i primili najmanje jednu dozu epkoritamaba.

Medijan trajanja izloženosti epkoritamabu bio je 3,7 mjeseci (raspon: 0 do 25 mjeseci).

Najčešće nuspojave ($\geq 20\%$) bile su CRS, umor, neutropenija, reakcije na mjestu injekcije, mišićno-koštana bol, bol u abdomenu, pireksija, mučnina i proljev.

Ozbiljne nuspojave javile su se u 52 % bolesnika. Najčešća ozbiljna nuspojava ($\geq 10\%$) bio je sindrom otpuštanja citokina (31 %). Sedam bolesnika (4,2 %) imala su nuspojavu sa smrtnim ishodom (upala pluća u 3 (1,8 %) bolesnika, virusna infekcija u 3 (1,8 %) bolesnika i ICANS u 1 (0,6 %) bolesnika).

Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja javile su se u 6,6 % bolesnika. Prekid liječenja epkoritamabom zbog upale pluća dogodio se u 6 (3,6 %) bolesnika, virusne infekcije u 3 (1,8 %) bolesnika, a CRS, ICANS ili umor dogodio se u 1 (0,6 %) bolesnika svaki.

Odgoda doze zbog nuspojava dogodila se u 32 % bolesnika. Nuspojave koje su dovele do odgode primjene doze ($\geq 3\%$) bile su virusne infekcije (9,6 %), CRS (7,2 %), neutropenija (4,8 %), pireksija (3,0 %) i trombocitopenija (3,0 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave za epkoritamab iz kliničkih ispitivanja (tablica 6) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i sukladno sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 6. Nuspojave prijavljene u bolesnika s relapsnim ili refraktornim LBCL-om liječenih epkoritamabom u ispitivanju GCT3013-01

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam ili nuspojava	Svi stupnjevi	3. – 4. stupanj
Infekcije i infestacije		
Virusna infekcija ^a	Vrlo često	Često
Upala pluća ^b	Vrlo često	Često
Infekcija gornjih dišnih puteva ^c	Često	Često
Gljivične infekcije ^d	Često	
Sepsa ^e	Često	Često
Celulitis	Često	Često
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		
Tumorsko razbuktavanje	Često	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Neutropenija ^f	Vrlo često	Vrlo često
Anemija ^g	Vrlo često	Vrlo često
Trombocitopenija ^h	Vrlo često	Često
Limfopenija ⁱ	Često	Često
Febrilna neutropenija	Često	Često

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam ili nuspojava	Svi stupnjevi	3. – 4. stupanj
Poremećaji imunološkog sustava		
Sindrom otpuštanja citokina ^j	Vrlo često	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Smanjeni apetit	Vrlo često	Manje često
Hipofosfatemija	Često	Često
Hipokalijemija	Često	Manje često
Hipomagnezijemija	Često	
Sindrom lize tumora ^k	Često	Često
Poremećaji živčanog sustava		
Glavobolja	Vrlo često	Manje često
Sindrom neurotoksičnosti povezan s izvršnim stanicama imunskog sustava ^j	Često	
Srčani poremećaji		
Srčana aritmija ^l	Vrlo često	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		
Pleuralna efuzija	Često	Često
Poremećaji probavnog sustava		
Bol u abdomenu ^m	Vrlo često	Često
Mučnina	Vrlo često	Često
Proljev	Vrlo često	
Povraćanje	Vrlo često	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Osip ⁿ	Često	
Pruritus	Često	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
Mišićno-koštana bol ^o	Vrlo često	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Umor ^p	Vrlo često	Često
Reakcije na mjestu injekcije ^q	Vrlo često	
Pireksija ^r	Vrlo često	Manje često
Edem ^s	Vrlo često	Često
Pretrage		
Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	Često	Manje često
Povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze	Često	Često
Povišene vrijednosti kreatinina u krvi	Često	
Snižene vrijednosti natrija u krvi ^t	Često	Manje često
Povišene vrijednosti alkalne fosfataze	Često	

Nuspojave su ocijenjene prema NCI CTCAE verziji 5.0

^aVirusna infekcija uključuje asimptomatski COVID-19, COVID-19, infekciju citomegalovirusom, reaktivaciju infekcije citomegalovirusom, virusni gastroenteritis, herpes simpleks, herpes zoster, oralni herpes

^bUpala pluća uključuje upalu pluća zbog COVID-19 i upalu pluća

^cInfekcija gornjih dišnih puteva uključuje laringitis, faringitis, infekciju respiratornim sincicijskim virusom, rinitis, rinovirusnu infekciju i infekciju gornjih dišnih puteva

^dGljivična infekcija uključuje infekciju kandidom, kandidijazu jednjaka i oralnu kandidijazu

^eSepsa uključuje bakterijemiju, sepsu i septički šok

^fNeutropenija uključuje neutropeniju i smanjeni broj neutrofila

^gAnemija uključuje anemiju i smanjeni feritin u serumu

^hTrombocitopenija uključuje smanjeni broj trombocita i trombocitopeniju

ⁱLimfopenija uključuje smanjeni broj limfocita i limfopeniju

^jNuspojave CRS i ICANS ocijenjene su na temelju kriterija Američkog društva za transplantaciju i staničnu terapiju (ASTCT)

^kSindrom lize tumora stupnjevan je prema Cairo-Bishopovoj definiciji

^lSrčane aritmije uključuju bradikardiju, sinus bradikardiju, sinus tahikardiju, supraventrikularnu tahikardiju i tahikardiju

^mBol u abdomenu uključuje nelagodu u abdomenu, bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, osjetljivost abdomena na dodir

ⁿOsip uključuje osip, eritematozni osip, makulopapularni osip i pustularni osip

^oMišićno-koštana bol uključuje bol u leđima, bol u kostima, bol u slabinama, mišićno-koštanu bol u prsnom košu, mišićno-koštanu bol, mijalgiju, bol u vatu, ne-srčanu bol u prsnom košu, bol, bol u ekstremitetima, bol u kralježnici

^pUmor uključuje asteniju, umor i letargiju

^qReakcije na mjestu injekcije uključuju modrice na mjestu injekcije, eritem na mjestu injekcije, hipertrofiju mjesta injekcije, upalu na mjestu injekcije, masu na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, svrbež na mjestu injekcije, osip na mjestu injekcije, reakciju na mjestu injekcije, oticanje na mjestu injekcije i urtikariju na mjestu injekcije.

^rPireksija uključuje povišenu tjelesnu temperaturu i pireksiju

^sEdem uključuje edem lica, generalizirani edem, edem, periferni edem i periferno oticanje

^tSnižene vrijednosti natrija u krvi uključuje snižene vrijednosti natrija u krvi i hiponatrijemiju

Opis odabranih nuspojava

Sindrom otpuštanja citokina

CRS bilo kojeg stupnja pojavio se u 51 % (85/167) bolesnika liječenih epkoritamabom. Incidencija 1. stupnja bila je 31 %, 2. stupnja 17 %, a 3. stupnja javila se u 3,0 % bolesnika. Recidiv CRS-a pojavio se u 17 % bolesnika. CRS bilo kojeg stupnja pojavio se u 6,6 % bolesnika nakon početne doze (1. ciklus 1. dan); 13 % nakon međudoze (1. ciklus, 8. dan); 44 % nakon prve pune doze (1. ciklus, 15. dan), 4,6 % nakon druge pune doze (1. ciklus, 22. dan) i 2,8 % nakon treće pune doze (2. ciklus, 1. dan) ili nakon toga. Medijan vremena do pojave CRS-a od posljednje primijenjene doze epkoritamaba bio je 2 dana (raspon: 1 do 11 dana). Medijan vremena do pojave nakon prve pune doze bio je 20,2 sata (raspon: 0,2 do 7 dana). CRS se povukao u 100 % bolesnika, a medijan trajanja događaja CRS-a bio je 2 dana (raspon: 0,1 do 27 dana).

Od 85 bolesnika kojima se pojavio CRS, najčešći znakovi i simptomi CRS-a uključivali su pireksiju 99 %, hipotenziju 31 % i hipoksiju 19 %. Ostali znakovi i simptomi CRS-a kod više od dva bolesnika uključivali su zimicu (11 %), tahikardiju (uključujući sinusnu tahikardiju (9 %)), dispneju (3,5 %) i glavobolju (3,5 %). Prolazno povišene vrijednosti jetrenih enzima (ALT ili AST > 3x GGN) bile su prisutne istovremeno s CRS-om u 2,4 % bolesnika s CRS-om. Vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 za smjernice za praćenje i liječenje.

Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava

ICANS se pojavio u 6,0 % bolesnika liječenih epkoritamabom; 4,2 % imalo je 1. stupanj, a 1,2 % imalo je 2 stupanj. Jedan bolesnik (0,6 %) imao je ICANS događaj 5. stupnja (sa smrtnim ishodom). Medijan vremena do pojave prvog ICANS-a od početka liječenja epkoritamabom (1. ciklus 1. dan) bio je 16,5 dana (raspon: 8 do 141 dana). ICANS se povukao u 90 % (9/10) bolesnika s potpunom skrbi. Medijan vremena do povlačenja ICANS-a bio je 5 dana (raspon: 1 do 9 dana). U 10 bolesnika s ICANS-om, početak ICANS-a bio je prije CRS-a u 20 % bolesnika, istodobno s CRS-om u 40 %, nakon početka CRS-a u 10 %, a u odsutnosti CRS-a u 30 %.

Ozbiljne infekcije

Ozbiljne infekcije bilo kojeg stupnja pojavile su se u 25 % bolesnika liječenih epkoritamabom. Najčešće ozbiljne infekcije uključivale su COVID-19 (6,6 %), upalu pluća u sklopu bolesti COVID-19 (4,2 %), upalu pluća (3,6 %), sepsu (2,4 %), infekciju gornjih dišnih puteva (1,8 %), bakterijemiju (1,2 %) i septički šok (1,2 %). Medijan vremena od početka liječenja epkoritamabom (1. ciklus, 1. dan) do pojave prve ozbiljne infekcije iznosio je 56 dana (raspon: 4 do 631 dan), s medijanom trajanja od 15 dana (raspon: 4 do 125 dana). Infekcije 5. stupnja pojavile su se u 7 (4,2 %) bolesnika.

Neutropenija

Neutropenija bilo kojeg stupnja pojavila se u 31 % bolesnika uključujući 23 % događaja 3. – 4. stupnja. Medijan vremena do pojave prvog događaja neutropenije/smanjenog broja neutrofila bio je 65 dana (raspon: 1 do 750 dana), s medijanom trajanja od 15 dana (raspon: 2 do 155 dana). Od 51 bolesnika kod kojih su se pojavili događaji neutropenije/smanjenog broja neutrofila, 51 % primio je G-CSF za liječenje navedenih događaja.

Sindrom lize tumora

TLS se pojavio u 1,8 % bolesnika. U jednog bolesnika TLS je počeo 14. dana, uz oporavak 17. dan. U dva dodatna bolesnika TLS je počeo 8. dana odnosno 33. dana, i oba su događaja bila prisutna u trenutku smrti koja je nastupila zbog progresije bolesti.

Tumorsko razbuktavanje

Tumorsko razbuktavanje se pojavilo u 3,0 % bolesnika, pri čemu su svi bili 2. stupnja. Medijan vremena do pojave bio je 17 dana (raspon od 9 do 34 dana) i medijan trajanja bio je 15,5 dana (raspon od 1 do 50 dana).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, nadzirati bolesnika radi uočavanja bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojave i primijeniti odgovarajuće potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, ostali antineoplastici, ATK oznaka: **nije još dodijeljena**

Mehanizam djelovanja

Epkoritamab je humanizirano IgG1-bispecifično protutijelo koje se veže na specifični izvanstanični epitop CD20 na B stanicama i na CD3 na T stanicama. Aktivnost epkoritamaba ovisi o istovremenom angažmanu stanica raka koje eksprimiraju CD20 i endogenih T stanica koje eksprimiraju CD3. Vezivanjem na te stanice epkoritamab inducira specifičnu aktivaciju T-stanica te T-stanicama posredovano ubijanje stanica koje eksprimiraju CD20.

Fc regija epkoritamaba je utišana da bi se spriječili imunološki efektorski mehanizmi neovisni o meti, kao što su stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), stanična citotoksičnost ovisna o komplementu (engl. *complement-dependent cellular cytotoxicity*, CDC) i stanična fagocitoza ovisna o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP).

Farmakodinamički učinci

Epkoritamab je izazvao brzo i trajno smanjenje cirkulirajućih B-stanica (definirano kao broj CD19 B-stanica < 10 stanica/μl u ispitanika koji imaju mjerljive B-stanice na početku liječenja). Na početku liječenja mjerljive cirkulirajuće B-stanice imalo je 21 % ispitanika (n = 33). Prolazno smanjenje

cirkulirajućih T-stanica opaženo je odmah nakon primjene svake doze u 1. ciklusu nakon koje je u narednim ciklusima slijedila ekspanzija T-stanica.

Nakon supkutane primjene epkoritamaba, prolazna i umjerena povišenja cirkulirajućih razina odabranih citokina (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 i IL-10) javila su se uglavnom nakon prve pune doze (48 mg), s vršnim razinama između 1 do 4 dana nakon doze. Razine citokina vratile su se na početnu vrijednost prije sljedeće pune doze, međutim povišenje razina citokina moglo se primijetiti i nakon 1. ciklusa.

Imunogenost

Protutijela na lijek često su primijećena (engl. *anti-drug antibodies*, ADA). Incidencija ADA-e nastale tijekom liječenja pri odobrenom režimu doziranja od 48 mg u ciljanoj DLBCL populaciji iznosila je 2,9 % (2,9 % pozitivnih, 2,9 % neodređenih i 94,3 % negativnih, N=140 bolesnika kod kojih se mogla provesti ocjena) odnosno 2,6 % (2,6 % pozitivnih, 2,6 % neodređenih i 94,9 % negativnih, N=39 bolesnika kod kojih se mogla provesti ocjena) u ispitivanjima GCT3013-01 i GCT3013-04. Nisu uočeni dokazi o utjecaju ADA-e na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost, međutim, podaci su još uvijek ograničeni. Neutralizirajuća protutijela nisu procijenjena.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje GCT3013-01 bilo je otvoreno, multikohortno, multicentrično ispitivanje s jednom skupinom koje je procjenjivalo epkoritamab kao monoterapiju u bolesnika s relapsnim ili refraktornim B-velikostaničnim limfomom (LBCL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije, uključujući difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL). Ispitivanje uključuje dio s povećanjem doze i dio s povećanjem broja ispitanika. Dio ispitivanja s povećanjem broja ispitanika uključivao je kohortu agresivnog ne-Hodgkinovog limfoma (aNHL), kohortu indolentnog NHL-a (iNHL) i kohortu limfoma plaštenih stanica (engl. mantle-cell lymphoma, MCL). Pivotalnu aNHL kohortu činili su bolesnici s LBCL-om (N = 157), uključujući bolesnike s DLBCL-om (N = 139, od čega je 12 bolesnika imalo preraspodjelu MYC, BCL2 i/ili BCL6, tj., DH/TH), s B-staničnim limfomom visokog stupnja (HGBCL) (N = 9), s folikularnim limfomom stupnja 3B (FL) (N = 5) i bolesnike s primarnim medijastinalnim B-staničnim limfomom (PMBCL) (N = 4). U DLBCL kohorti, 29 % (40/139) bolesnika imalo je transformirani DLBCL uslijed indolentnog limfoma. Bolesnici uključeni u ispitivanje morali su imati potvrđenu novotvorinu CD20+ zrelih B-stanica prema WHO klasifikaciji iz 2016. ili WHO klasifikaciji iz 2008. godine, dokumentiranu u reprezentativnom patološkom nalazu, neuspjelu prethodnu autolognu transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (HSCT) ili nisu bili podobni za autolognu HSCT, broj limfocita $< 5 \times 10^9/l$ i najmanje 1 prethodnu terapiju koja sadrži anti-CD20 monoklonska protutijela. Ispitivanje je isključilo bolesnike s limfomom zahvaćenim središnjim živčanim sustavom (SŽS), prethodnom terapijom alogene HSCT ili transplantacijom solidnog organa, kroničnom zaraznom bolesti u tijeku, sve bolesnike s poznatom oslabljenom T-staničnom imunošću, klirensom kreatinina manjim od 45 ml/min, alanin aminotransferazom > 3 puta iznad gornje granice normale, srčanom ejijskom frakcijom nižom od 45% i poznatom klinički značajnom kardiovaskularnom bolešću. Djelotvornost je procijenjena u 139 bolesnika s DLBCL-om koji su primili najmanje jednu dozu epkoritamaba s.c. u ciklusima od 4 tjedna, tj. 28 dana. Monoterapija epkoritamaba primjenjivana je kako slijedi:

- 1. ciklus: epkoritamab 0,16 mg 1. dana, 0,8 mg 8. dana, 48 mg 15. dana i 22. dana
- 2. – 3. ciklus: epkoritamab 48 mg 1. dana, 8. dana, 15. dana i 22. dana
- 4. – 9. ciklus: epkoritamab 48 mg 1. dana i 15. dana
- 10. ciklus i nadalje: epkoritamab 48 mg 1. dana

Bolesnici su nastavili primati epkoritamab do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Demografske i početne značajke prikazane su u tablici 7.

Tablica 7. Demografske i početne značajke bolesnika s DLBCL-om u ispitivanju GCT3013-01

Značajke	(N = 139)
Dob	
Medijan, godine (min, max)	66 (22, 83)
< 65 godina, n (%)	66 (47)
65 do < 75 godina, n (%)	44 (32)
≥ 75 godina, n (%)	29 (21)
Muškarci, n (%)	85 (61)
Rasa, n (%)	
Bijelci	84 (60)
Azijati	27 (19)
Drugi	5 (4)
Nije prijavljeno	23 (17)
ECOG funkcionalno stanje; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stadij bolesti ^c kod početne dijagnoze, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Broj prethodnih linija antilimfomske terapije	
Medijan (min, max)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Povijest bolesti DLBCL; n (%)	
<i>de novo</i> DLBCL	97 (70)
DLBCL transformiran iz indolentnog limfoma	40 (29)
FISH analiza središnjeg laboratorija ^d , N = 88	
„Double-hit“ / „Triple-hit“ limfom, n (%)	12 (14)
Prethodni autologni HSCT	26 (19)
Prethodna terapija; n (%)	
Prethodni CAR-T	53 (38)
Primarna refraktorna bolest ^a	82 (59)
Refraktorni na ≥ 2 uzastopne linije prethodne antilimfomske terapije ^b	104 (75)
Refraktorni na posljednju liniju sistemske antineoplastične terapije ^b	114 (82)
Refraktorni na prethodnu anti-CD20 terapiju	117 (84)
Refraktorni na CAR-T	39 (28)
^a Bolesnik se smatra primarno refraktornim ako je refraktor na prvu liniju antilimfomske terapije. ^b Bolesnik se smatra refraktornim ako ima progresiju bolesti tijekom terapije ili progresiju bolesti unutar < 6 mjeseci nakon dovršetka terapije. Smatra se da je bolesnik imao relaps ako je imao recidiv bolesti ≥ 6 mjeseci nakon dovršetka terapije. ^c Prema Ann Arbor klasifikaciji. ^d <i>Post hoc</i> središnja laboratorijska FISH analiza provedena je na dostupnim dijagnostičkim rezovima tumorskog tkiva na početku ispitivanja dobivenih od 88 bolesnika s DLBCL-om.	

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je ukupna stopa odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) određena Lugano kriterijima (2014.) prema procjeni Neovisnog odbora za procjenu (engl. *Independent Review Committee*, IRC). Medijan vremena praćenja bio je 10,7 mjeseci

(raspon: 0,3 do 17,9 mjeseci). Medijan trajanja izloženosti bio je 4,1 mjeseci (raspon: 0 do 18 mjeseci).

Tablica 8. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju GCT3013-01 u bolesnika s DLBCL-om^a

Mjera ishoda IRC procjena	Epkoritamab (N = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95 % CI)	(53,3; 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95 % CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95 % CI)	(16,3; 30,9)
DOR ^b	
Medijan (95 % CI), mjeseci	15,5 (9,7; NR)
DOCR ^b	
Medijan (95 % CI), mjeseci	NR (12,0; NR)
TTR, medijan (raspon), mjeseci	1,4 (1; 8,4)
CI = interval pouzdanosti; CR = potpun odgovor; DOR = trajanje odgovora; DOCR = trajanje potpunog odgovora; IRC = neovisni odbor za procjenu; ORR = ukupna stopa odgovora; PR = djelomični odgovor; TTR = vrijeme do odgovora ^a Određeno Lugano kriterijima (2014.) prema procjeni Neovisnog odbora za procjenu (IRC) ^b Uključeni bolesnici s početnim PD prema Luganu ili IR prema LYRIC-u koji su kasnije ostvarili PR/CR.	

Medijan vremena do CR-a bio je 2,6 mjeseci (raspon: 1,2 do 10,2 mjeseci).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka epkoritamaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju zloćudne bolesti zrelih B-stanica prema Planu istraživanja u pedijatrijskoj populaciji (PIP-u), za odobrenu indikaciju (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Populacijska farmakokinetika nakon supkutane primjene epkoritamaba opisana je modelom s dva odjeljka sa supkutanom apsorpcijom prvog reda i ciljem posredovanom eliminacijom lijeka. Uočena je umjerena do visoka farmakokinetička varijabilnost za epkoritamab i karakterizirana je interindividualnom varijabilnošću (IIV) u rasponu od 25,7 % do 137,5 % koeficijenta varijacije (CV) za farmakokinetičke parametre epkoritamaba.

Na temelju pojedinačno procijenjene izloženosti korištenjem populacijskog farmakokinetičkog modeliranja, nakon preporučene s.c. doze epkoritamaba od 48 mg, geometrijska sredina (% CV) C_{max} epkoritamaba je 10,8 µg/ml (41,7 %), a AUC_{0-7d} je 68,9 dana*µg/ml (45,1 %) na kraju tjednog rasporeda doziranja. C_{trough} u 12. tjednu je 8,4 (53,3 %) µg/ml.

Geometrijska sredina (% CV) C_{max} epkoritamaba je 7,52 µg/ml (41,1 %), a AUC_{0-14d} je 82,6 dana*µg/ml (49,3 %) na kraju rasporeda doziranja jednom svaka 2 tjedna (q2w). C_{trough} za q2w raspored je 4,1 (73,9 %) µg/ml.

Geometrijska sredina (% CV) C_{max} epkoritamaba je 4,76 $\mu\text{g/ml}$ (51,6 %), a AUC_{0-28d} je 74,3 dana* $\mu\text{g/ml}$ (69,5 %) u stanju dinamičke ravnoteže tijekom rasporeda doziranja svaka 4 tjedna (q4w). C_{trough} za q4w raspored je 1,2 (130 %) $\mu\text{g/ml}$.

Apsorpcija

Vršne koncentracije pojavile su se oko 3 – 4 dana (T_{max}) u bolesnika s LBCL-om koji su primili pune doze od 48 mg.

Distribucija

Geometrijska sredina (% CV) središnjeg volumena distribucije je 8,27 l (27,5 %) a prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je 25,6 l (81,8 %) na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja.

Biotransformacija

Metabolički put epkoritamaba nije izravno ispitan. Kao i drugi proteinski lijekovi, očekuje se da će se epkoritamab razgraditi u male peptide i aminokiseline putem kataboličkih puteva.

Eliminacija

Očekuje se da će epkoritamab prolaziti ciljno posredovan klirens podložen zasićenju. Geometrijska sredina (% CV) klirensa (l/dan) je 0,441 (27,8 %). Poluvijek epkoritamaba ovisi o koncentraciji. Geometrijska sredina poluvijeka pune doze epkoritamaba (48 mg) izvedena iz populacijskog farmakokinetičkog modela iznosila je od 22 do 25 dana na temelju učestalosti doziranja.

Posebne populacije

Nisu uočeni klinički važni učinci na farmakokinetiku epkoritamaba (AUC u 1. ciklusu unutar približno 36 %) na temelju dobi (20 do 89 godina), spola ili rase/etničke pripadnosti (bijelac, Azijati i drugi), klirensa kreatinina kod blagog do umjerenog oštećenja funkcije bubrega ($CrCl \geq 30$ ml/min do $CrCl < 90$ ml/min) i blagog oštećenja jetre (ukupni bilirubin \leq GGN i $AST > GGN$ ili ukupni bilirubin 1 do 1,5 puta GGN i bilo koji AST) nakon uračunavanja razlika u tjelesnoj masi. Nisu ispitivani bolesnici s teškom bubrežnom bolešću i krajnjim stadijem bubrežne bolesti ($CrCl < 30$ ml/min) ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin > 3 puta GGN i bilo koji AST). Postoje vrlo ograničeni podaci za umjereno oštećenje jetre (ukupni bilirubin $> 1,5$ do 3 puta GGN i bilo koji AST , $N = 1$). Stoga je farmakokinetika epkoritamaba nepoznata u tim populacijama.

Kao i drugi terapijski proteini, tjelesna masa (39 do 144 kg) ima statistički značajan učinak na farmakokinetiku epkoritamaba. Na temelju analize izloženosti-odgovora i kliničkih podataka, uzimajući u obzir izloženost u bolesnika s niskom tjelesnom masom (npr. 46 kg) ili visokom tjelesnom masom (npr. 105 kg) i u svim kategorijama tjelesne mase (< 65 kg, $65- < 85$, ≥ 85), učinak na izloženost nije klinički značajan.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika epkoritamaba u pedijatrijskih bolesnika nije utvrđena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Farmakologija i/ili toksikologija u životinja

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne ili razvojne toksičnosti epkoritamaba na životinjama. Učinci općenito u skladu s farmakološkim mehanizmom djelovanja epkoritamaba primijećeni su u *cynomolgus* (makaki) majmuna. Ti su nalazi uključivali kliničke znakove štetnih učinaka povezane s

dozom (uključujući povraćanje, smanjenu aktivnost i smrtnost pri visokim dozama) i otpuštanje citokina, reverzibilne hematološke promjene, reverzibilnu depleciju B-stanica u perifernoj krvi i reverzibilno smanjenje broja limfoidnih stanica u sekundarnim limfoidnim tkivima.

Mutagenost

Ispitivanja mutagenosti na životinjama nisu provedena.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti na životinjama.

Poremećaj plodnosti

Nisu provedena ispitivanja plodnosti na životinjama s epkoritamabom; međutim, epkoritamab nije uzrokovao toksikološke promjene u reproduktivnim organima mužjaka ili ženki *cynomolgus* (makaki) majmuna u dozama do 1 mg/kg/tjedno u ispitivanju intravenske opće toksičnosti u trajanju od 5 tjedana. AUC izloženosti (vremenski prosjek tijekom 7 dana) pri visokoj dozi u *cynomolgus* (makaki) majmuna bile su slične onima u bolesnika (AUC_{0-7d}) koji su primali preporučenu dozu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat trihidrat
acetatna kiselina
sorbitol (E420)
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima i/ili otopinama za razrjeđivanje osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine

Pripremljen epkoritamab

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C uključujući do 12 sati na sobnoj temperaturi (20 – 25°C).

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je priprema obavljena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Svedite na minimum izlaganje dnevnom svjetlu. Ostavite otopinu epkoritamaba da postigne sobnu temperaturu prije primjene. Bacite neiskorištenu otopinu epkoritamaba nakon isteka dopuštenog vremena čuvanja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije/prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I s bromobutilnim gumenim čepom obloženim fluoropolimerom na mjestu kontakta i aluminijskim prstenom s plastičnom narančastom *flip-off* kapičicom, koja sadrži 48 mg u 0,8 ml otopine za injekciju.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Epkoritamab mora pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik kao supkutanu injekciju.

Jedna bočica epkoritamaba namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Svaka bočica sadrži suvišak lijeka koji omogućava izvlačenje navedene količine.

Primjena epkoritamaba odvija se tijekom ciklusa od 28 dana, slijedeći raspored doziranja iz dijela 4.2.

Epkoritamab treba prije primjene vizualno pregledati da ne sadrži strane čestice i da nije promijenio boju. Otopina za injekciju treba biti bezbojna do blago žuta otopina. Nemojte upotrijebiti ako je otopina promijenila boju, zamućena je ili su u njoj prisutne čestice.

Upute za pripremu pune doze od 48 mg – nije potrebno razrjeđivanje

Lijek Tepkinly 48 mg u bočici dolazi kao otopina spremna za upotrebu koju prije primjene nije potrebno razrjeđivati.

Epkoritamab treba pripremiti aseptičnom tehnikom. Otopinu nije potrebno filtrirati.

1)	Pripremite bočicu epkoritamaba a) Izvadite jednu bočicu epkoritamaba od 48 mg s narančastom kapičicom iz hladnjaka. b) Ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu, ali ne dulje od 1 sata. c) Lagano zavrtite bočicu epkoritamaba. NEMOJTE za miješanje sadržaja bočice koristiti aparat ili snažno protresati bočicu.
2)	Izvučite dozu Izvučite 0,8 ml epkoritamaba u štrcaljku.
3)	Označite štrcaljku Označite štrcaljku nazivom lijeka, jačinom doze (48 mg), datumom i vremenom u danu. Uvjete čuvanje pripremljenog epkoritamaba vidjeti u dijelu 6.3
4)	Bacite bočicu i sav neiskorišteni dio epkoritamaba sukladno nacionalnim propisima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1759/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. rujna 2023

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

U svrhu minimizacije važnih identificiranih rizika CRS-a i ICANS-a, dodatne mjere minimizacije rizika sastoje se od kartice za bolesnika namijenjene bolesnicima liječenima epkoritamabom.

Prije stavljanja epkoritamaba u promet, nositelj odobrenja mora s nadležnim tijelom svake države članice usuglasiti sadržaj i oblik kartice za bolesnika, uključujući medije priopćavanja, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj se epkoritamab stavlja na tržište, zdravstveni radnici za koje se očekuje da propisuju epkoritamab i bolesnici liječeni epkoritamabom imaju pristup / imaju karticu za bolesnika koja će informirati bolesnike i objasniti im rizike CRS-a i ICANS-a.

Kartica za bolesnika sadržavat će sljedeće ključne poruke:

- Pružit će informacije o znakovima/simptomima CRS-a i ICANS-a
- Upozorit će bolesnike da odmah kontaktiraju svoje zdravstvene radnike / hitnu pomoć ako primijete bilo koji od znakova ili simptoma CRS-a i ICANS-a
- Poruku upozorenja za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika u bilo kojem trenutku, uključujući i hitna stanja, da bolesnik koristi epkoritamab.
- Podatke za kontaktiranje liječnika koji propisuje epkoritamab

- **Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
PAES: Nositelj odobrenja treba dostaviti ažurirano izvješće o rezultatima eskalacijskog dijela kliničkog ispitivanja GCT3013-01.	22.12.2023.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Da bi se potvrdila sigurnost i djelotvornost epkoritamaba u liječenju R/R DLBCL-a nakon dvije ili više linija sistemske terapije, treba dostaviti primarno (uključujući konačnu OS analizu) i konačno izvješće kliničkog ispitivanja GCT3013-05. - izvješće kliničkog ispitivanja s primarnom analizom (uključujući konačnu OS analizu) – do datuma: 4. kvartal/2024. - konačno izvješće kliničkog ispitivanja – do datuma: 1. kvartal/2029.	4. kvartal/2024. 1. kvartal/2029.
Da bi se potvrdila sigurnost i djelotvornost epkoritamaba u liječenju relapsnog ili refraktornog DLBCL-a nakon dvije ili više linija sistemske terapije, nositelj odobrenja treba dostaviti konačno izvješće kliničkog ispitivanja vezano za rezultate za ključnu aNHL kohortu u ispitivanju GCT3013-01.	3. kvartal/2026.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tepkinly 4 mg/0,8 ml koncentrat za otopinu za injekciju
epkoritamab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 4 mg epkoritamaba u 0,8 ml, u koncentraciji od 5 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat trihidrat, acetatna kiselina, sorbitol (E420), polisorbat 80, voda za injekcije. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za injekciju

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu primjenu.

Razrijedite prije primjene.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

Za više informacija o lijeku Tepkinly i podršku posjetite www.tepkinly.eu ili skenirajte ovaj kod.
Uključiti QR kod

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1759/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tepkinly 4 mg/0,8 ml sterilni koncentrat
epkoritamab
s.c. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

AbbVie (kao logotip)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tepkinly 48 mg otopina za injekciju
epkoritamab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 48 mg epkoritamaba u 0,8 ml, u koncentraciji od 60 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat trihidrat, acetatna kiselina, sorbitol (E420), polisorbat 80, voda za injekcije. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

Za više informacija o lijeku Tepkinly i podršku posjetite www.tepkinly.eu ili skenirajte ovaj kod.
Uključiti QR kod

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1759/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenaovođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tepkinly 48 mg injekcija
epkoritamab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,8 ml

6. DRUGO

AbbVie (kao logotip)

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tepkinly 4 mg/0,8 ml koncentrat za otopinu za injekciju epkoritamab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam dati Karticu za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i slijedite upute navedene u njoj. Karticu za bolesnika uvijek nosite sa sobom.
- Uvijek pokažite Karticu za bolesnika liječniku ili medicinskoj sestri kada idete u ambulantu ili u bolnicu.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tepkinly i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Tepkinly
3. Kako će se primjenjivati Tepkinly
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tepkinly
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tepkinly i za što se koristi

Što je Tepkinly

Tepkinly je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar epkoritamab. Tepkinly se koristi samostalno (monoterapija) za liječenje odraslih bolesnika koji imaju rak krvi koji se naziva difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL), a kod kojih se bolest vratila ili nije reagirala na prethodno liječenje nakon najmanje dvije prethodne terapije.

Kako djeluje Tepkinly

Epkoritamab je posebno dizajniran da Vašem imunološkom sustavu pomogne napasti stanice raka (limfoma). Epkoritamab djeluje tako što se veže i za imunološke stanice Vašeg tijela i za stanice raka. Na taj ih način epkoritamab približi, tako da Vaš imunološki sustav može uništiti stanice raka.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Tepkinly

Nemojte primiti Tepkinly

Ako ste alergični na epkoritamab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Tepkinly.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Tepkinly ako:

- trenutačno imate ili ste imali probleme sa živčanim sustavom – poput napadaja
- imate infekciju
- trebate primiti cjepivo ili znate da ćete ga morati primiti u bliskoj budućnosti.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Tepkinly.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite simptome bilo kojih od dolje navedenih nuspojava tijekom ili nakon liječenja lijekom Tepkinly. Možda će Vam trebati dodatno medicinsko liječenje.

- **Sindrom otpuštanja citokina** – po život opasno stanje koje uzrokuje vrućicu, povraćanje, otežano disanje / nedostatak zraka, zimicu, brze otkucaje srca, glavobolju i omaglicu ili ošamućenost, povezano s lijekovima koji stimuliraju T-stanice.
- Prije svake primjene injekcije pod kožu (supkutano), možda ćete dobiti lijekove koji pomažu smanjiti moguće učinke sindroma otpuštanja citokina.
- **Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS)** – simptomi mogu uključivati probleme povezane s jezičnim sposobnostima (uključujući govor, razumijevanje, pisanje i čitanje), omamljenost, smetenost/dezorijentaciju, slabost mišića, napadaje, oticanje dijela mozga i gubitak pamćenja.
- **Sindrom lize tumora** – u nekih osoba razine nekih soli u krvi mogu postati neuobičajene – što je prouzročeno brzim raspadanjem stanica raka tijekom liječenja. To se naziva sindrom lize tumora (TLS).
 - Vaš liječnik ili medicinska sestra napraviti će Vam pretrage krvi radi provjere toga stanja. Prije svake primjene injekcije pod kožu, morate biti dobro hidrirani i možda ćete dobiti druge lijekove koji mogu pomoći smanjiti visoke razine mokraćne kiseline i moguće učinke sindroma lize tumora.
- **Tumorsko razbuktavanje** – kako se vaš rak uništava, može reagirati i činiti se da se pogoršava – to se naziva „reakcija tumorskog razbuktavanja“
- **Infekcije** – mogu Vam se pojaviti znakovi infekcije kao što su vrućica s temperaturom od 38 °C ili višom, zimica, kašalj ili bol pri mokrenju, koji mogu varirati ovisno o tome gdje se u tijelu nalazi infekcija.

Djeca i adolescenti

Tepkinly se ne preporučuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nema podataka o primjeni u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Tepkinly

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili primjenjujete, nedavno ste uzeli ili primijenili ili biste mogli uzeti ili primijeniti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta i biljne lijekove.

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek. Nemojte primati Tepkinly tijekom trudnoće jer može utjecati na Vaše nerođeno dijete. Prije početka liječenja Vaš liječnik može zatražiti da napravite test na trudnoću.

Kontracepcija

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju kako biste izbjegli trudnoću tijekom liječenja lijekom Tepkinly i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Tepkinly. Ako zatrudnite u tom razdoblju, morate odmah razgovarati sa svojim liječnikom.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom o prikladnim metodama kontracepcije.

Dojenje

Ne smijete dojeti tijekom liječenja lijekom Tepkinly i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze. Nije poznato prelazi li Tepkinly u majčino mlijeko i može li utjecati na Vaše dojenče.

Plodnost

Učinak lijeka Tepkinly na plodnost muškaraca i žena nije poznat.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zbog mogućih simptoma ICANS-a, trebate biti pažljivi tijekom upravljanja vozilima, vožnje bicikla ili korištenja teških ili potencijalno opasnih strojeva. Ako trenutačno imate takve simptome, izbjegavajte navedene aktivnosti i obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku. Pogledajte dio 4 za više informacija o nuspojavama.

Tepkinly sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Tepkinly sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 21,9 mg sorbitola u jednoj bočici, što odgovara 27,33 mg/ml.

3. Kako će se primjenjivati Tepkinly

Liječnik s iskustvom u liječenju raka pobrinut će se za Vaše liječenje. Slijedite raspored liječenja koji Vam je objasnio liječnik.

Tepkinly će Vam davati liječnik ili medicinska sestra kao injekciju pod kožu (supkutano).

Tepkinly ćete primati u ciklusima od 28 dana, prema rasporedu doziranja koji će Vam dati liječnik.

Primat ćete Tepkinly prema sljedećem rasporedu

Ciklus	Raspored doziranja
Od 1. do 3. ciklusa	Tjedno
Od 4. do 9. ciklusa	Svaka dva tjedna
10. ciklus i nadalje	Svaka četiri tjedna

Možda ćete dobiti druge lijekove prije nego što primite Tepkinly. To pomaže u sprječavanju reakcija kao što su sindrom otpuštanja citokina i vrućica u 1. ciklusu (potencijalno i u budućim ciklusima).

Ti lijekovi mogu uključivati

- kortikosteroide – kao što je prednizolon ili ekvivalent
- antihistaminik – poput difenhidramina
- paracetamol.

Prvu punu dozu (48 mg) lijeka Tepkinly primit ćete 15. dana 1. ciklusa. Vaš liječnik će pratiti kako djeluje lijek i tražiti da još 24 sata ostanete u bolnici nakon prve pune doze (48 mg) jer je u tom vremenu pojava reakcija kao što su sindrom otpuštanja citokina, ICANS i vrućica najvjerojatnija.

Primat ćete Tepkinly sve dok Vaš liječnik smatra da imate koristi od liječenja.

Vaš liječnik može odgoditi ili potpuno prekinuti liječenje lijekom Tepkinly ako imate određene nuspojave.

Ako ste zaboravili primijeniti Tepkinly

Ako zaboravite ili propustite svoj termin liječenja, odmah zakažite drugi. Da bi terapija bila u potpunosti učinkovita, vrlo je važno ne propustiti dozu.

Ako prestanete primjenjivati Tepkinly

Nemojte prekidati liječenje lijekom Tepkinly osim ako o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom. To je zato što prestanak liječenja može pogoršati Vaše stanje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od simptoma sljedećih ozbiljnih nuspojava. Može Vam se pojaviti samo jedan ili nekoliko od ovih simptoma.

Sindrom otpuštanja citokina (CRS) (vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Simptomi mogu uključivati

- vrućicu
- povraćanje
- omaglicu ili ošamućenost
- zimicu
- brze otkucaje srca
- otežano disanje / nedostatak zraka
- glavobolju

Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS) (često: može se javiti u do 1 na 10 osoba)

- učinci na Vaš živčani sustav, čiji se simptomi mogu pojaviti danima ili tjednima nakon što ste primili injekciju, u početku mogu biti blagi. Neki od ovih simptoma mogu biti znakovi ozbiljne imunosne reakcije koja se naziva „sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava” (ICANS). Simptomi ICANS-a mogu uključivati
 - otežani govor i pisanje
 - omamljenost
 - smetenost/dezorijentaciju
 - slabost mišića
 - napadaje
 - gubitak pamćenja

Sindrom lize tumora (TLS) (često: može se javiti u do 1 na 10 osoba)

Simptomi mogu uključivati

- vrućicu
- zimicu
- povraćanje
- smetenost
- nedostatak zraka
- napadaje
- nepravilne otkucaje srca
- tamnu ili zamućenu mokraću
- neuobičajen umor
- bol u mišićima ili zglobovima

Ostale nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava ili ako se one pogoršaju:

Vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba

- virusna infekcija
- upala pluća (infekcija pluća)
- smanjena glad
- nepravilan rad srca
- bolovi u kostima, zglobovima, ligamentima i mišićima
- bol u području trbuha
- glavobolja
- mučnina
- proljev
- povraćanje
- umor
- reakcije na mjestu injekcije
- vrućica
- oticanje

Vidljivo iz krvnih pretraga

- niske razine vrste bijelih krvnih stanica koje suzbijaju infekciju (neutropenija)
- niske razine crvenih krvnih stanica, što može uzrokovati umor, bljedilo i nedostatak zraka (anemija)
- niske razine trombocita, što može dovesti do krvarenja i nastanka modrica (trombocitopenija)

Često: može se javiti u do 1 na 10 osoba

- vrućica zbog infekcije kad imate niske razine bijelih krvnih stanica (febrilna neutropenija)
- infekcije gornjeg dijela dišnog sustava (infekcija dišnih puteva)
- osjetljivi otečeni limfni čvorovi, bol u prsnoj koži, kašalj ili otežano disanje, bol na mjestu tumora (tumorsko razbuktavanje)
- gljivične infekcije (uzrokovane vrstom klica koje se nazivaju gljivice)
- infekcije kože
- po život opasna reakcija tijela na infekciju (sepsa)
- smanjenje vrste bijelih krvnih stanica koje se nazivaju limfocitima, što može utjecati na sposobnost tijela da se bori protiv infekcije (limfopenija)
- brzi raspad tumorskih stanica što rezultira kemijskim promjenama u krvi i oštećenjem organa, uključujući bubrege, srce i jetru (sindrom lize tumora)
- dodatna tekućina oko pluća koja može otežati disanje (pleuralni izljev)
- osip
- svrbež (pruritus)

Vidljivo iz krvnih pretraga

- niske razine fosfata u krvi, kalija, magnezija ili natrija
- povišene razine kreatinina u krvi, produkta razgradnje iz mišićnog tkiva
- povišene razine jetrenih proteina u krvi, što može ukazivati na probleme s jetrom

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tepkinly

Tepkinly će čuvati liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik u bolnici ili klinici. Za pravilno čuvanje lijeka Tepkinly

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).
- Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Tepkinly 4 mg/0,8 ml je koncentrirana otopina i mora se razrijediti prije upotrebe.
- Ako se ne upotrijebi odmah, pripremljena otopina može se čuvati do 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C od trenutka pripreme.
- Unutar tih 24 sata, pripremljena otopina može se čuvati do 12 sati na sobnoj temperaturi (20°C – 25°C) od početka pripremanja doze do primjene.
- Pričekajte da se razrijeđena otopina zagrije na sobnu temperaturu prije primjene.

Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik bacit će sav neiskorišteni lijek u skladu s nacionalnim propisima. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tepkinly sadrži

- Djelatna tvar je epkoritamab. Jedna bočica od 0,8 ml sadrži 4 mg epkoritamaba u koncentraciji od 5 mg/ml.
- Druge pomoćne tvari su natrijev acetat trihidrat, acetatna kiselina, sorbitol (E420), polisorbitol 80, voda za injekcije (pogledajte dio 2 „Tepkinly sadrži natrij” i „Tepkinly sadrži sorbitol”).

Kako Tepkinly izgleda i sadržaj pakiranja

Tepkinly je koncentrat za otopinu za injekciju. To je bezbojna do blago žuta otopina koja se isporučuje u staklenoj bočici.

Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sve pojedinosti i najnovije informacije o ovom lijeku možete dobiti skeniranjem QR kôda navedenog u nastavku ili na vanjskom pakiranju pametnim telefonom. Iste informacije možete pronaći i na sljedećoj mrežnoj stranici: www.tepkinly.eu

Uključiti QR kod

Da biste **poslušali ili zatražili** kopiju ove upute na <Brailleovom pismu>, <velikog fonta> ili <zvučnu snimku>, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Epkoritamab se priprema i primjenjuje kao supkutana injekcija.
Jedna bočica epkoritamaba namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Svaka bočica sadrži suvišak lijeka koji omogućava izvlačenje navedene količine.

Epkoritamab mora razrijediti i primijeniti zdravstveni radnik aseptičnom tehnikom.
Razrijeđenu otopinu nije potrebno filtrirati.

Epkoritamab treba prije primjene vizualno pregledati da ne sadrži čestice i da nije promijenio boju.
Koncentrat treba biti bezbojna do blago žuta otopina. Nemojte upotrijebiti lijek ako je otopina promijenila boju, zamućena je ili su u njoj prisutne strane čestice.

Upute za pripremu početne doze od 0,16 mg – potrebna su 2 razrjeđenja

Za svaki korak prijenosa upotrijebite štrcaljku, bočicu i iglu odgovarajuće veličine.

- 1) Pripremite bočicu lijeka Tepkinly
 - a) Izvadite jednu bočicu lijeka Tepkinly od 4 mg/0,8 ml sa **svijetloplavom kapičom** iz hladnjaka.
 - b) Ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu, ali ne dulje od 1 sata.
 - c) Lagano zavrtite bočicu lijeka Tepkinly.

NEMOJTE za miješanje sadržaja bočice koristiti aparat niti snažno protresati bočicu.

- 2) Napravite prvo razrjeđenje
 - a) Označite praznu bočicu odgovarajuće veličine kao „**razrjeđenje A**”.
 - b) Prenesite **0,8 ml lijeka Tepkinly** u bočicu s oznakom **razrjeđenje A**.
 - c) Prenesite **4,2 ml sterilne 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida** u bočicu s oznakom **razrjeđenje A**. Prvo razrjeđenje otopine sadrži 0,8 mg/ml epkoritamaba.
 - d) Lagano vrtite bočicu s **razrjeđenjem A** 30 – 45 sekundi.

- 3) Napravite drugo razrjeđenje
 - a) Označite praznu bočicu odgovarajuće veličine kao „**razrjeđenje B**”.
 - b) Prenesite **2 ml otopine** iz bočice s oznakom **razrjeđenje A** u bočicu s oznakom **razrjeđenje B**. Bočica **razrjeđenje A** više nije potrebna i treba je baciti.
 - c) Prenesite **8 ml sterilne 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida** u bočicu s oznakom **razrjeđenje B**, čime ćete dobiti konačnu koncentraciju od 0,16 mg/ml.
 - d) Lagano vrtite bočicu s **razrjeđenjem B** 30 – 45 sekundi.

- 4) Izvucite dozu
Izvucite **1 ml razrijeđenog epkoritamaba** iz bočice **razrjeđenje B** u štrcaljku. Bočica **razrjeđenje B** više nije potrebna i treba je baciti.

- 5) Označite štrcaljku
Označite štrcaljku nazivom lijeka, jačinom doze (0,16 mg), datumom i vremenom u danu.

- 6) Bacite bočicu i sav neiskorišteni dio lijeka Tepkinly sukladno nacionalnim propisima.

Upute za pripremu međudoze od 0,8 mg – potrebno je 1 razrjeđenje

Za svaki korak prijenosa upotrijebite štrcaljku, bočicu i iglu odgovarajuće veličine.

- 1) Pripremite bočicu lijeka Tepkinly
 - a) Izvadite jednu bočicu lijeka Tepkinly od 4 mg/0,8 ml sa svjetloplavom kapicom iz hladnjaka.
 - b) Ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu, ali ne dulje od 1 sata.
 - c) Lagano zavrtite bočicu lijeka Tepkinly.

NEMOJTE za miješanje sadržaja bočice koristiti aparat niti snažno protresati bočicu.

- 2) Napravite razrjeđenje
 - a) Označite praznu bočicu odgovarajuće veličine kao „**razrjeđenje A**”.
 - b) Prenesite **0,8 ml lijeka Tepkinly** u bočicu s oznakom **razrjeđenje A**.
 - c) Prenesite **4,2 ml sterilne 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida** u bočicu s oznakom **razrjeđenje A**, čime ćete dobiti konačnu koncentraciju od 0,8 mg/ml.
 - d) Lagano vrtite bočicu s **razrjeđenjem A** 30 – 45 sekundi.

- 3) Izvucite dozu
Izvucite **1 ml razrijeđenog epkoritamaba** iz bočice **razrjeđenje A** u štrcaljku. Bočica **razrjeđenje A** više nije potrebna i treba je baciti.

- 4) Označite štrcaljku
Označite štrcaljku nazivom lijeka, jačinom doze (0,8 mg), datumom i vremenom u danu.

- 5) Bacite bočicu i sav neiskorišteni dio lijeka Tepkinly sukladno nacionalnim propisima.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tepkinly 48 mg otopina za injekciju epkoritamab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam dati Karticu za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i slijedite upute navedene u njoj. Karticu za bolesnika uvijek nosite sa sobom.
- Uvijek pokažite Karticu za bolesnika liječniku ili medicinskoj sestri kada idete u ambulantu ili u bolnicu.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tepkinly i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Tepkinly
3. Kako će se primjenjivati Tepkinly
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tepkinly
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tepkinly i za što se koristi

Što je Tepkinly

Tepkinly je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar epkoritamab. Tepkinly se koristi samostalno (monoterapija) za liječenje odraslih bolesnika koji imaju rak krvi koji se naziva difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL), a kod kojih se bolest vratila ili nije reagirala na prethodno liječenje nakon najmanje dvije prethodne terapije.

Kako djeluje Tepkinly

Epkoritamab je posebno dizajniran da Vašem imunološkom sustavu pomogne napasti stanice raka (limfoma). Epkoritamab djeluje tako što se veže i za imunološke stanice Vašeg tijela i za stanice raka. Na taj ih način epkoritamab približi, tako da Vaš imunološki sustav može uništiti stanice raka.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Tepkinly

Nemojte primiti Tepkinly

Ako ste alergični na epkoritamab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Tepkinly.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Tepkinly ako

- trenutačno imate ili ste imali probleme sa živčanim sustavom – poput napadaja
- imate infekciju
- trebate primiti cjepivo ili znate da ćete ga morati primiti u bliskoj budućnosti.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Tepkinly.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite simptome bilo kojih od dolje navedenih nuspojava tijekom ili nakon liječenja lijekom Tepkinly. Možda će Vam trebati dodatno medicinsko liječenje.

- **Sindrom otpuštanja citokina** – po život opasno stanje koje uzrokuje vrućicu, povraćanje, otežano disanje / nedostatak zraka, zimicu, brze otkucaje srca, glavobolju i omaglicu ili ošamućenost, povezano s lijekovima koji stimuliraju T-stanice.
- Prije svake primjene injekcije pod kožu (supkutano), možda ćete dobiti lijekove koji pomažu smanjiti moguće učinke sindroma otpuštanja citokina.
- **Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS)** – simptomi mogu uključivati probleme povezane s jezičnim sposobnostima (uključujući govor, razumijevanje, pisanje i čitanje), omamljenost, smetenost/dezorijentaciju, slabost mišića, napadaje, oticanje dijela mozga i gubitak pamćenja.
- **Sindrom lize tumora** – u nekih osoba razine nekih soli u krvi mogu postati neuobičajene – što je prouzročeno brzim raspadanjem stanica raka tijekom liječenja. To se naziva sindrom lize tumora (TLS).
 - Vaš liječnik ili medicinska sestra napraviti će Vam pretrage krvi radi provjere toga stanja. Prije svake primjene injekcije pod kožu, morate biti dobro hidrirani i možda ćete dobiti druge lijekove koji mogu pomoći smanjiti visoke razine mokraćne kiseline i moguće učinke sindroma lize tumora.
- **Tumorsko razbuktavanje** – kako se vaš rak uništava, može reagirati i činiti se da se pogoršava – to se naziva „reakcija tumorskog razbuktavanja“
- **Infekcije** – mogu Vam se pojaviti znakovi infekcije kao što su vrućica s temperaturom od 38 °C ili višom, zimica, kašalj ili bol pri mokrenju, koji mogu varirati ovisno o tome gdje se u tijelu nalazi infekcija.

Djeca i adolescenti

Tepkinly se ne preporučuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nema podataka o primjeni u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Tepkinly

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili primjenjujete, nedavno ste uzeli ili primijenili ili biste mogli uzeti ili primijeniti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta i biljne lijekove.

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek. Nemojte primati Tepkinly tijekom trudnoće jer može utjecati na Vaše nerođeno dijete. Prije početka liječenja Vaš liječnik može zatražiti da napravite test na trudnoću.

Kontracepcija

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju kako biste izbjegli trudnoću tijekom liječenja lijekom Tepkinly i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Tepkinly. Ako zatrudnite u tom razdoblju, morate odmah razgovarati sa svojim liječnikom.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom o prikladnim metodama kontracepcije.

Dojenje

Ne smijete dojeti tijekom liječenja lijekom Tepkinly i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze. Nije poznato prelazi li Tepkinly u majčino mlijeko i može li utjecati na Vaše dojenče.

Plodnost

Učinak lijeka Tepkinly na plodnost muškaraca i žena nije poznat.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zbog mogućih simptoma ICANS-a, trebate biti pažljivi tijekom upravljanja vozilima, vožnje bicikla ili korištenja teških ili potencijalno opasnih strojeva. Ako trenutno imate takve simptome, izbjegavajte navedene aktivnosti i obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku. Pogledajte dio 4 za više informacija o nuspojavama.

Tepkinly sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Tepkinly sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 21,9 mg sorbitola u jednoj bočici, što odgovara 27,33 mg/ml.

3. Kako će se primjenjivati Tepkinly

Liječnik s iskustvom u liječenju raka pobrinut će se za Vaše liječenje. Slijedite raspored liječenja koji Vam je objasnio liječnik.

Tepkinly će Vam davati liječnik ili medicinska sestra kao injekciju pod kožu (supkutano).

Tepkinly ćete primati u ciklusima od 28 dana, prema rasporedu doziranja koji će Vam dati liječnik.

Primat ćete Tepkinly prema sljedećem rasporedu

Ciklus	Raspored doziranja
Od 1. do 3. ciklusa	Tjedno
Od 4. do 9. ciklusa	Svaka dva tjedna
10. ciklus i nadalje	Svaka četiri tjedna

Možda ćete dobiti druge lijekove prije nego što primite Tepkinly. To pomaže u sprječavanju reakcija kao što su sindrom otpuštanja citokina i vrućica u 1. ciklusu (potencijalno i u budućim ciklusima).

Ti lijekovi mogu uključivati

- kortikosteroide – kao što je prednizolon ili ekvivalent
- antihistaminik – poput difenhidramina
- paracetamol.

Prvu punu dozu (48 mg) lijeka Tepkinly primit ćete 15. dana 1. ciklusa. Vaš liječnik će pratiti kako djeluje lijek i tražiti da još 24 sata ostanete u bolnici nakon prve pune doze (48 mg) jer je u tom vremenu pojava reakcija kao što su sindrom otpuštanja citokina, ICANS i vrućica najvjerojatnija.

Primat ćete Tepkinly sve dok Vaš liječnik smatra da imate koristi od liječenja.

Vaš liječnik može odgoditi ili potpuno prekinuti liječenje lijekom Tepkinly ako imate određene nuspojave.

Ako ste zaboravili primijeniti Tepkinly

Ako zaboravite ili propustite svoj termin liječenja, odmah zakažite drugi. Da bi terapija bila u potpunosti učinkovita, vrlo je važno ne propustiti dozu.

Ako prestanete primjenjivati Tepkinly

Nemojte prekidati liječenje lijekom Tepkinly osim ako o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom. To je zato što prestanak liječenja može pogoršati Vaše stanje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od simptoma sljedećih ozbiljnih nuspojava. Može Vam se pojaviti samo jedan ili nekoliko od ovih simptoma.

Sindrom otpuštanja citokina (CRS) (vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Simptomi mogu uključivati

- vrućicu
- povraćanje
- omaglicu ili ošamućenost
- zimicu
- brze otkucaje srca
- otežano disanje / nedostatak zraka
- glavobolju

Sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava (ICANS) (često: može se javiti u do 1 na 10 osoba)

- učinci na Vaš živčani sustav, čiji se simptomi mogu pojaviti danima ili tjednima nakon što ste primili injekciju, u početku mogu biti blagi. Neki od ovih simptoma mogu biti znakovi ozbiljne imunosne reakcije koja se naziva „sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunskog sustava” (ICANS). Simptomi ICANS-a mogu uključivati
 - otežani govor i pisanje
 - omamljenost
 - smetenost/dezorijentaciju
 - slabost mišića
 - napadaje
 - gubitak pamćenja

Sindrom lize tumora (TLS) (često: može se javiti u do 1 na 10 osoba)

Simptomi mogu uključivati

- vrućicu
- zimicu
- povraćanje
- smetenost
- nedostatak zraka
- napadaje
- nepravilne otkucaje srca
- tamnu ili zamućenu mokraću
- neuobičajen umor

- bol u mišićima ili zglobovima

Ostale nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava ili ako se one pogoršaju:

Vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba

- virusna infekcija
- upala pluća (infekcija pluća)
- smanjena glad
- nepravilan rad srca
- bolovi u kostima, zglobovima, ligamentima i mišićima
- bol u području trbuha
- glavobolja
- mučnina
- proljev
- povraćanje
- umor
- reakcije na mjestu injekcije
- vrućica
- oticanje

Vidljivo iz krvnih pretraga

- niske razine vrste bijelih krvnih stanica koje suzbijaju infekciju (neutropenija)
- niske razine crvenih krvnih stanica, što može uzrokovati umor, bljedilo i nedostatak zraka (anemija)
- niske razine trombocita, što može dovesti do krvarenja i nastanka modrica (trombocitopenija)

Često: može se javiti u do 1 na 10 osoba

- vrućica zbog infekcije kad imate niske razine bijelih krvnih stanica (febrilna neutropenija)
- infekcije gornjeg dijela dišnog sustava (infekcija dišnih puteva)
- osjetljivi otečeni limfni čvorovi, bol u prsnom košu, kašalj ili otežano disanje, bol na mjestu tumora (tumorsko razbuktavanje)
- gljivične infekcije (uzrokovane vrstom klica koje se nazivaju gljivice)
- infekcije kože
- po život opasna reakcija tijela na infekciju (sepsa)
- smanjenje vrste bijelih krvnih stanica koje se nazivaju limfocitima, što može utjecati na sposobnost tijela da se bori protiv infekcije (limfopenija)
- brzi raspad tumorskih stanica što rezultira kemijskim promjenama u krvi i oštećenjem organa, uključujući bubrege, srce i jetru (sindrom lize tumora)
- dodatna tekućina oko pluća koja može otežati disanje (pleuralni izljev)
- osip
- svrbež (pruritus)

Vidljivo iz krvnih pretraga

- niske razine fosfata u krvi, kalija, magnezija ili natrija
- povišene razine kreatinina u krvi, produkta razgradnje iz mišićnog tkiva
- povišene razine jetrenih proteina u krvi, što može ukazivati na probleme s jetrom

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tepkinly

Tepkinly će čuvati liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik u bolnici ili klinici. Za pravilno čuvanje lijeka Tepkinly

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C).
- Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ako se ne upotrijebi odmah, pripremljena otopina može se čuvati do 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C od trenutka pripreme.
- Unutar tih 24 sata, pripremljena otopina može se čuvati do 12 sati na sobnoj temperaturi (20°C – 25°C) od početka pripremanja doze do primjene.
- Pričekajte da se otopina zagrije na sobnu temperaturu prije primjene.

Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik bacit će sav neiskorišteni lijek u skladu s nacionalnim propisima. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tepkinly sadrži

- Djelatna tvar je epkoritamab. Jedna bočica od 0,8 ml sadrži 48 mg epkoritamaba u koncentraciji od 60 mg/ml.
- Druge pomoćne tvari su natrijev acetat trihidrat, acetatna kiselina, sorbitol (E420), polisorbitol 80, voda za injekcije (pogledajte dio 2 „Tepkinly sadrži natrij” i „Tepkinly sadrži sorbitol”).

Kako Tepkinly izgleda i sadržaj pakiranja

Tepkinly je otopina za injekciju. To je bezbojna do blago žuta otopina koja se isporučuje u staklenoj bočici.

Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sve pojedinosti i najnovije informacije o ovom lijeku možete dobiti skeniranjem QR kôda navedenog u nastavku ili na vanjskom pakiranju pametnim telefonom. Iste informacije možete pronaći i na sljedećoj mrežnoj stranici: www.tepkinly.eu

Uključiti QR kod

Da biste **poslušali ili zatražili** kopiju ove upute na <Brailleovom pismu>, <velikog fonta> ili <zvučnu snimku>, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Epkoritamab se priprema i primjenjuje kao supkutana injekcija.
Jedna bočica epkoritamaba namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Svaka bočica sadrži suvišak lijeka koji omogućava izvlačenje navedene količine.

Epkoritamab mora pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik aseptičnom tehnikom – **nije potrebno razrjeđivanje**.

Bočica lijeka Tepkinly 48 mg isporučuje se kao otopina spremna za upotrebu koju prije primjene nije potrebno razrjeđivati. Otopinu nije potrebno filtrirati.

Epkoritamab treba prije primjene vizualno pregledati da ne sadrži čestice i da nije promijenio boju. Otopina za injekciju treba biti bezbojna do blago žuta otopina. Nemojte upotrijebiti lijek ako je otopina promijenila boju, zamućena je ili su u njoj prisutne čestice.

- | |
|--|
| 1) Pripremite bočicu lijeka Tepkinly
a) Izvadite jednu bočicu lijeka Tepkinly od 48 mg s narančastom kapicom iz hladnjaka.
b) Ostavite bočicu da dosegne sobnu temperaturu, ali ne dulje od 1 sata.
c) Lagano zavrtite bočicu lijeka Tepkinly. |
|--|

NEMOJTE za miješanje sadržaja bočice koristiti aparat niti snažno protresati.

- | |
|--|
| 2) Izvucite dozu
Izvucite 0,8 ml lijeka Tepkinly u štrcaljku. |
|--|

- | |
|--|
| 3) Označite štrcaljku
Označite štrcaljku nazivom lijeka, jačinom doze (48 mg), datumom i vremenom u danu. |
|--|

- | |
|---|
| 4) Bacite bočicu s jednom dozom i sav neiskorišteni dio lijeka Tepkinly sukladno nacionalnim propisima. |
|---|

Čuvanje pripremljenog lijeka Tepkinly

- Upotrijebite odmah ili čuvajte Tepkinly otopinu u hladnjaku i zaštitite od svjetlosti do 24 sata na 2°C do 8°C od trenutka pripreme.
- Unutar tih 24 sata otopina lijeka Tepkinly može se čuvati do 12 sati na sobnoj temperaturi od početka pripreme doze do primjene.
- Svedite na minimum izlaganje dnevnom svjetlu.
- Ostavite otopinu lijeka Tepkinly da postigne sobnu temperaturu prije primjene.
- Bacite neiskorištenu otopinu lijeka Tepkinly nakon isteka dopuštenog vremena čuvanja.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.