

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Terkinly 4 mg/0,8 ml инжекционен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки флакон 0,8 ml съдържа 4 mg епкоритамаб (epcoritamab) при концентрация 5 mg/ml.

Всеки флакон съдържа излишък от лекарствения продукт, което позволява изтегляне на обозначеното количество.

Епкоритамаб е хуманизирано биспецифично имуноглобулин G1 (IgG1) антитяло срещу антигени CD3 и CD20, произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

### Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон Terkinly съдържа 21,9 mg сорбитол и 0,42 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор (инжекция)

Безцветен до бледожълт разтвор, рН 5,5 и осмолалитет приблизително 211 mOsm/kg.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Terkinly като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) след две или повече линии на системна терапия.

Terkinly като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен фоликуларен лимфом (follicular lymphoma, FL) след две или повече линии на системна терапия.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Terkinly трябва да се прилага само под наблюдението на медицински специалист с опит в използването на противоракова терапия. Преди прилагане на епкоритамаб в Цикъл 1 трябва да има на разположение най-малко 1 доза тоцилизумаб за приложение в случай на синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS). Трябва да се осигури достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа след приложението на предходната доза тоцилизумаб.

## Дозировка

### *Препоръчителна премедикация и схема на прилагане*

Terkinly трябва да се прилага съгласно следната схема за повишаване на дозата на стъпки, на 28-дневни цикли, посочена в Таблица 1 при пациенти с дифузен В-едроклетъчен лимфом и Таблица 2 при пациенти с фоликуларен лимфом.

**Таблица 1 Схема на 2-етапно повишаване на дозата Terkinly на стъпки при пациенти с дифузен В-едроклетъчен лимфом**

Схема на прилагане	Цикъл на лечение	Дни	Доза епкоритамаб (mg) <sup>a</sup>
Ежеседмично	Цикъл 1	1	0,16 mg (Първа дозова стъпка)
		8	0,8 mg (Втора дозова стъпка)
		15	48 mg (Първа пълна доза)
		22	48 mg
Ежеседмично	Цикли 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
На всеки две седмици	Цикли 4 - 9	1, 15	48 mg
На всеки четири седмици	Цикли 10 +	1	48 mg

<sup>a</sup>0,16 mg е въвеждащата доза, 0,8 mg е междинната доза и 48 mg е пълната доза.

**Таблица 2 Схема на 3-етапно повишаване на дозата Terkinly на стъпки при пациенти с фоликуларен лимфом**

Схема на прилагане	Цикъл на лечение	Дни	Доза епкоритамаб (mg) <sup>a</sup>
Ежеседмично	Цикъл 1	1	0,16 mg (Първа дозова стъпка)
		8	0,8 mg (Втора дозова стъпка)
		15	3 mg (Трета дозова стъпка)
		22	48 mg (Първа пълна доза)
Ежеседмично	Цикли 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
На всеки две седмици	Цикли 4 - 9	1, 15	48 mg
На всеки четири седмици	Цикли 10 +	1	48 mg

<sup>a</sup>0,16 mg е въвеждащата доза, 0,8 mg е междинната доза, 3 mg е втората междинна доза, а 48 mg е пълната доза.

Terkinly трябва да се прилага до прогресия на заболяването или до настъпване на неприемлива токсичност.

Подробности относно препоръчителната премедикация за синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS) са представени в Таблица 3.

**Таблица 3 Премедикация преди приложение на епкоритамаб**

Цикъл	Пациенти, нуждаещи се от премедикация	Премедикация	Приложение
Цикъл 1	Всички пациенти	Дексаметазон <sup>б</sup> (15 mg перорално или интравенозно) или преднизолон (100 mg перорално или интравенозно) или еквивалент	<ul style="list-style-type: none"> <li>30-120 минути преди всяко седмично приложение на епкоритамаб</li> <li>и в продължение на три последователни дни след всяко седмично приложение на епкоритамаб по време на Цикъл 1</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Дифенхидрамин (50 mg перорално или интравенозно) или еквивалент</li> <li>Парацетамол (от 650 до 1 000 mg перорално)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30-120 минути преди всяко седмично приложение на епкоритамаб</li> </ul>
От Цикъл 2 нататък	Пациенти, които са развили CRS степен 2 или 3 <sup>а</sup> при предишна доза	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дексаметазон<sup>б</sup> (15 mg перорално или интравенозно) или преднизолон (100 mg перорално или интравенозно) или еквивалент</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30-120 минути преди следващото приложение на епкоритамаб след CRS степен 2 или 3<sup>а</sup></li> <li>и в продължение на три последователни дни след следващото приложение на епкоритамаб, докато епкоритамаб бъде приложен без последващ CRS от всякаква степен</li> </ul>
<p><sup>а</sup>Приложението на епкоритамаб трябва да бъде окончателно преустановено при пациенти, получили събитие на CRS степен 4.</p> <p><sup>б</sup>Дексаметазон е предпочитаният кортикостероид за профилактика на CRS въз основа на проучване GCT3013-01 за оптимизиране на дозата.</p>			

Силно се препоръчва профилактика срещу пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PCP) и херпес вирусни инфекции, особено при едновременна употреба на стероиди.

Terkinly трябва да се прилага при достатъчно хидратирани пациенти.

Силно се препоръчва всички пациенти да се придържат към следните указания за прием на течности по време на Цикъл 1, само ако не е медицински противопоказано:

- прием на 2-3 l течности в продължение на 24 часа преди всяко приложение на епкоритамаб
- приемът на антихипертензивни лекарства трябва да се преустанови за 24 часа преди всяко приложение на епкоритамаб
- в деня на приложение на епкоритамаб трябва да се приложат 500 ml изотонични течности интравенозно (i.v.) преди приложението на дозата епкоритамаб; и

- прием на 2-3 l течности в продължение на 24 часа след всяко приложение на епкоритамаб.

При пациенти с повишен риск от клиничен синдром на туморен разпад (clinical tumour lysis syndrome, CTLS) се препоръчва да се приложи хидратация и профилактично лечение със средство, понижаващо пикочната киселина.

След приложение на епкоритамаб, пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на CRS и/или синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), и да се лекуват според актуалните практически указания. Пациентите трябва да са информирани относно признаците и симптомите, свързани със CRS и ICANS, и да потърсят незабавна медицинска помощ, ако по което и да е време се проявят признаци или симптоми (вж. точка 4.4).

Пациентите с DLBCL трябва да се хоспитализират за 24 часа при прилагането на дозата от 48 mg в Цикъл 1, Ден 15, за да са под наблюдение за признаци и симптоми на CRS и/или ICANS.

#### Промяна на дозата и овладяване на нежеланите реакции

##### *Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)*

Пациентите, лекувани с епкоритамаб, могат да развият CRS.

Трябва да се направи оценка и да се назначи лечение за други причини за повишена температура, хипоксия и хипотония. При съмнение за CRS, трябва да се следват препоръките в Таблица 4. Пациентите със CRS трябва да се наблюдават по-често по време на следващото планирано прилагане на епкоритамаб.

**Таблица 4 Указания за определяне на степента и овладяване на CRS**

Степен <sup>a</sup>	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
<b>Степен 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повишена температура (температура <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>)</li> </ul>	<p>Осигурете поддържащо лечение като антипиретици и интравенозна хидратация</p> <p>Може да се започне прилагането на дексаметазон<sup>b</sup></p> <p>При пациенти в напреднала възраст, висок туморен товар, циркулиращи туморни клетки, повишена температура, рефрактерна на антипиретици</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Трябва да се обмисли антицитокинова терапия, тоцилизумаб<sup>г</sup></li> </ul> <p>За едновременна проява на CRS и ICANS вижте <b>Таблица 5</b></p>	Прекъснете временно приложението на епкоритамаб до отшумяване на симптомите на CRS
<b>Степен 2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повишена температура (температура <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>)</li> </ul> <p>и</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хипотония, която не изисква вазопресори</li> </ul>	<p>Осигурете поддържащо лечение като антипиретици и интравенозна хидратация</p> <p>Трябва да се обмисли прилагането на дексаметазон<sup>b</sup></p> <p>Препоръчва се антицитокинова терапия, тоцилизумаб<sup>г</sup></p>	Прекъснете временно приложението на епкоритамаб до отшумяване на симптомите на CRS

Степен <sup>a</sup>	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
<p>и/или</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хипоксия, налагаща прилагането на нископоточна кислородна терапия<sup>d</sup> чрез назална канюла или безконтактно подаване на кислород</li> </ul>	<p>Ако CRS е рефрактерен на дексаметазон и тоцилизумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Трябва да се прилагат алтернативни имуносупресори<sup>ж</sup> и метилпреднизолон 1 000 mg/ден интравенозно до настъпване на клинично подобрене</li> </ul> <p>За едновременна проява на CRS и ICANS вижте <b>Таблица 5</b></p>	
<p><b>Степен 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Повишена температура (температура <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>)</li> </ul> <p>и</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хипотония, изискваща вазопресор със или без вазопресин</li> </ul> <p>и/или</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хипоксия, налагаща прилагането на високопоточна кислородна терапия<sup>e</sup> чрез назална канюла, лицева маска, маска без обратно вдишване или маска Venturi</li> </ul>	<p>Осигурете поддържащо лечение като антипиретици и интравенозна хидратация</p> <p>Трябва да се приложи дексаметазон<sup>б</sup></p> <p>Препоръчва се антицитокинова терапия, тоцилизумаб<sup>г</sup></p> <p>Ако CRS е рефрактерен на дексаметазон и тоцилизумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Трябва да се прилагат алтернативни имуносупресори<sup>ж</sup> и метилпреднизолон 1 000 mg/ден интравенозно до настъпване на клинично подобрене</li> </ul> <p>За едновременна проява на CRS и ICANS вижте <b>Таблица 5</b></p>	<p>Прекъснете временно приложението на епкоритамаб до отшумяване на симптомите на CRS</p> <p>Преустановете приложението на епкоритамаб в случай на CRS степен 3, който продължава повече от 72 часа</p> <p>Преустановете приложението на епкоритамаб при 2 или повече случаи на CRS степен 3, дори всеки от случаите да е отшумял до степен 2 в рамките на 72 часа</p>
<p><b>Степен 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Повишена температура (температура <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>)</li> </ul> <p>и</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хипотония, изискваща <math>\geq 2</math> вазопресора (с изключение на вазопресин)</li> </ul> <p>и/или</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хипоксия, изискваща вентилация с положително налягане (напр. CPAP, BiPAP, интубиране и механична вентилация)</li> </ul>	<p>Осигурете поддържащо лечение като антипиретици и интравенозна хидратация</p> <p>Трябва да се приложи дексаметазон<sup>б</sup></p> <p>Препоръчва се антицитокинова терапия, тоцилизумаб<sup>г</sup></p> <p>Ако CRS е рефрактерен на дексаметазон и тоцилизумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Трябва да се прилагат алтернативни имуносупресори<sup>ж</sup> и метилпреднизолон 1 000 mg/ден интравенозно до настъпване на клинично подобрене</li> </ul> <p>За едновременна проява на CRS и ICANS вижте <b>Таблица 5</b></p>	<p>Прекратете окончателно приложението на епкоритамаб</p>

<sup>a</sup>CRS е класифициран според критериите за консенсус на ASTCT

Степен <sup>а</sup>	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
<sup>б</sup> Дексаметазон трябва да се прилага в доза от 10-20 mg на ден (или еквивалент) <sup>в</sup> Дексаметазон трябва да се прилага в доза от 10-20 mg интравенозно на всеки 6 часа <sup>г</sup> Тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно за 1 час (да не надвишава 800 mg на доза). Повторете тоцилизумаб след поне 8 часа, ако е необходимо. Максимум 2 дози за период от 24 часа. <sup>д</sup> Нископоточна кислородна терапия се определя като кислород, доставен със скорост от <6 l/минута <sup>е</sup> Високопоточна кислородна терапия се определя като кислород, доставен със скорост от ≥6 l/минута * <sup>ж</sup> Riegler L et al. (2019)		

*Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS)*

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на ICANS. Трябва да се изключат други причини за неврологични симптоми. При съмнение за ICANS, следвайте препоръките в Таблица 5.

**Таблица 5 Указания за определяне на степента и овладяване на ICANS**

Степен <sup>а</sup>	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
<b>Степен 1<sup>б</sup></b> ICE скор <sup>в</sup> 7-9 <sup>б</sup> или потиснато ниво на съзнание <sup>б</sup> : спонтанно събуждане	Лечение с дексаметазон <sup>г</sup>  Обмислете употребата на антиконвулсивни лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) до отшумяване на ICANS  Без съпътстващ CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не се препоръчва антицитокинова терапия</li> </ul> ICANS със съпътстващ CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечение с дексаметазон<sup>г</sup></li> <li>• Трябва да се изберат алтернативни на тоцилизумаб имуносупресори<sup>д</sup>, ако е възможно</li> </ul>	Прекъснете временно приложението на епкоритамаб до отшумяване на симптомите
<b>Степен 2<sup>б</sup></b> ICE скор <sup>в</sup> 3-6 или потиснато ниво на съзнание <sup>б</sup> : събуждане при звуков стимул (глас)	Лечение с дексаметазон <sup>е</sup>  Обмислете употребата на антиконвулсивни лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) до отшумяване на ICANS  Без съпътстващ CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не се препоръчва антицитокинова терапия</li> </ul> ICANS със съпътстващ CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечение с дексаметазон<sup>г</sup></li> <li>• Трябва да се изберат алтернативни на тоцилизумаб имуносупресори<sup>д</sup>, ако е възможно</li> </ul>	Прекъснете временно приложението на епкоритамаб до отшумяване на симптомите

Степен <sup>a</sup>	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
<p><b>Степен 3<sup>b</sup></b>  ИСЕ скор<sup>b</sup> 0-2  или потиснато ниво на съзнание<sup>b</sup>: събуждане само от тактилен стимул,</p> <p>или</p> <p>гърчове<sup>b</sup>, включително:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• всеки клиничен гърч, фокален или генерализиран, който преминава бързо,</li> </ul> <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• неконвулсивни гърчове на електроенцефалограма (ЕЕГ), които отшумяват с интервенция, или повишено вътречерепно налягане: фокален/локален оток<sup>b</sup> при невроизобразяване<sup>b</sup></li> </ul>	<p>Лечение с дексаметазон<sup>ж</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ако няма отговор, трябва да се започне метилпреднизолон 1 000 mg/ден</li> </ul> <p>Обмислете употребата на антиконвулсивни лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) до отшумяване на ICANS</p> <p>Без съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не се препоръчва антицитокинова терапия</li> </ul> <p>ICANS със съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечение с дексаметазон <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ако няма отговор, трябва да се започне метилпреднизолон 1 000 mg/ден</li> </ul> </li> <li>• Трябва да се изберат алтернативни на тоцилизумаб имуносупресори<sup>д</sup>, ако е възможно</li> </ul>	<p>Прекратете окончателно приложението на епкоритамаб</p>
<p><b>Степен 4<sup>b</sup></b>  ИСЕ скор<sup>b, б</sup> 0</p> <p>или потиснато ниво на съзнание<sup>b</sup> или:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пациентът не реагира, или се нуждае от енергични или повтарящи се тактилни стимули, за да се разбуди, или</li> <li>• ступор, или кома, или</li> </ul> <p>гърчове<sup>b</sup>, включително:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• животозастрашаващ продължителен гърч (&gt;5 минути), или</li> <li>• повтарящи се клинични гърчове или гърчове на електроенцефалограма (ЕЕГ) без връщане към изходното ниво, между тях, или</li> </ul> <p>двигателни находки<sup>b</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дълбока фокална двигателна слабост като хемипареза или параплегия, или</li> </ul>	<p>Лечение с дексаметазон<sup>ж</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ако няма отговор, трябва да се започне метилпреднизолон 1 000 mg/ден</li> </ul> <p>Обмислете употребата на антиконвулсивни лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) до отшумяване на ICANS</p> <p>Без съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не се препоръчва антицитокинова терапия</li> </ul> <p>ICANS със съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечение с дексаметазон <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ако няма отговор, трябва да се започне метилпреднизолон 1 000 mg/ден</li> </ul> </li> <li>• Трябва да се изберат алтернативни на тоцилизумаб имуносупресори<sup>д</sup>, ако е възможно</li> </ul>	<p>Прекратете окончателно приложението на епкоритамаб</p>

Степен <sup>a</sup>	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
повишено вътречерепно налягане/мозъчен оток <sup>b</sup> с признаци/симптоми като: <ul style="list-style-type: none"> <li>• дифузен мозъчен оток при невроизобразяване, или</li> <li>• децеребрална и декортикална поза, или</li> <li>• парализа на шести черепномозъчен нерв, или</li> <li>• папилоедем, или</li> <li>• триада на Cushing</li> </ul>		
<p><sup>a</sup>ICANS се класифицира според критериите за консенсус на ASTCT ICANS (ASTCT ICANS Consensus Grading)</p> <p><sup>b</sup>Степента на ICANS се определя от най-тежкото събитие (ICE скор, ниво на съзнание, гърчове, двигателни находки, повишено ICP/мозъчен оток), което не се дължи на друга причина</p> <p><sup>c</sup>Ако пациентът е контактен и може да се извърши оценка за енцефалопатия, свързана с имунни ефекторни клетки (ICE), оценете: Ориентация (ориентация относно година, месец, град, болница = 4 точки); Назоваване (назовете 3 обекта, напр. посочете към часовник, химикалка, бутон = 3 точки); Следване на команди (напр. „покажи ми 2 пръста“ или „затвори очи и изплезе език“ = 1 точка); Писане (способност за писане на стандартно изречение = 1 точка); и Внимание (бройте обратно от 100 по десетици = 1 точка). Ако пациентът е неконтактен и не може да се извърши оценка на ICE (Степен 4 по ICANS) = 0 точки.</p> <p><sup>d</sup>Дексаметазон трябва да се прилага в доза от 10 mg интравенозно на всеки 12 часа</p> <p><sup>e</sup>Riegler L et al. (2019)</p> <p><sup>f</sup>Дексаметазон 10-20 mg интравенозно на всеки 12 часа</p> <p><sup>g</sup>Дексаметазон 10-20 mg интравенозно на всеки 6 часа</p>		

**Таблица 6 Препоръчителни промени на дозата при други нежелани реакции**

Нежелана реакция <sup>1</sup>	Тежест <sup>1</sup>	Действие
Инфекции (вж. точка 4.4)	Степен от 1 до 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекъснете временно приложението на епкоритамаб при пациенти с активна инфекция, докато инфекцията отзвучи</li> <li>• За Степен 4 обмислете окончателно преустановяване на приложението на епкоритамаб</li> </ul>
Неутропения или фебрилна неутропения (вж. точка 4.8)	Абсолютният брой на неутрофилите е под $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекъснете временно приложението на епкоритамаб, докато абсолютният брой на неутрофилите достигне <math>0,5 \times 10^9/l</math> или по-висок</li> </ul>
Тромбоцитопения (вж. точка 4.8)	Броят на тромбоцитите е по-нисък от $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекъснете временно приложението на епкоритамаб, докато броят на тромбоцитите достигне <math>0,5 \times 10^9/l</math> или по-висок</li> </ul>
Други нежелани реакции (вж. точка 4.8)	Степен 3 или по-висока	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекъснете временно приложението на епкоритамаб, докато токсичността отшуми до Степен 1 или до изходно ниво</li> </ul>

Нежелана реакция <sup>1</sup>	Тежест <sup>1</sup>	Действие
<sup>1</sup> Въз основа на общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт на САЩ (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), версия 5.0.		

### Пропуснатата или отложена доза

#### *Дифузен В-едроклетъчен лимфом*

Необходимо е да се проведе повторно цикъл с въвеждащата доза (идентичен с Цикъл 1 със стандартна профилактика на CRS):

- ако са изминали повече от 8 дни между въвеждащата (0,16 mg) и междинната доза (0,8 mg) или
- ако са изминали повече от 14 дни между междинната (0,8 mg) и първата пълна доза (48 mg) или
- ако са изминали повече от 6 седмици между пълни дози (48 mg)

След повторното провеждане на цикъла с въвеждащата доза, пациентът трябва да възобнови лечението с Ден 1 от следващия планиран цикъл на лечение (следващ цикъла, по време на който дозата е била отложена).

#### *Фоликуларен лимфом*

Необходимо е да се проведе повторно цикъл с въвеждащата доза (идентичен с Цикъл 1 със стандартна профилактика на CRS):

- ако са изминали повече от 8 дни между въвеждащата (0,16 mg) и междинната доза (0,8 mg) или
- ако са изминали повече от 8 дни между междинната доза (0,8 mg) и втората междинна доза (3 mg) или
- ако са изминали повече от 14 дни между втората междинна (3 mg) и първата пълна доза (48 mg) или
- ако са изминали повече от 6 седмици между, които и да са две пълни дози (48 mg)

След повторното провеждане на цикъла с въвеждащата доза, пациентът трябва да възобнови лечението с Ден 1 от следващия планиран цикъл на лечение (следващ цикъла, по време на който дозата е била отложена).

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Не се счита за необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Епкоритамаб не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане до терминална бъбречна недостатъчност.

Не могат да се направят препоръки за дозата при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане до терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се счита за необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Епкоритамаб не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (определено като общ билирубин > 3 пъти горната граница на нормата (ULN), независимо от стойността на AST) и данните са ограничени при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (определено като общ билирубин > 1,5 до 3 пъти ULN, независимо от стойността на AST). Не могат да се направят препоръки за дозата при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

## *Старческа възраст*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст  $\geq 65$  години (вж. точки 5.1 и 5.2).

## *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Terkinly при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

## Начин на приложение

Terkinly е предназначен за подкожно приложение. Той трябва да се прилага само чрез подкожна инжекция, за предпочитане в долната част на корема или бедрото. Препоръчва се промяна на мястото на инжектиране от ляво на дясно или обратно, особено по време на седмичната схема на прилагане (т.е. Цикли 1-3).

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

### Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

При пациенти, получаващи епкоритамаб, е настъпил CRS, който може да бъде животозастрашаващ или летален. Най-честите признаци и симптоми на CRS включват пирексия, хипотония и хипоксия. Други признаци и симптоми на CRS при повече от двама пациенти включват втрисане, тахикардия, главоболие и диспнея.

Повечето случаи на CRS настъпват по време на Цикъл 1 и се свързват с първата пълна доза епкоритамаб. Трябва да се прилага профилактика с кортикостероиди, за да се намали рискът от CRS (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на CRS след приложение на епкоритамаб.

При първите признаци или симптоми на CRS трябва да се назначи поддържащо лечение с тоцилизумаб и/или кортикостероиди според необходимостта (вж. точка 4.2, Таблица 4). Пациентите трябва да са информирани относно признаците и симптомите, свързани със CRS, и да се инструктират да се свържат с лекуващия медицински специалист и да потърсят незабавна медицинска помощ, ако по което и да е време се проявят признаци или симптоми. Лечението на CRS може да наложи или временно отлагане, или преустановяване на приложението на епкоритамаб въз основа на тежестта на CRS (вж. точка 4.2).

Пациентите с DLBCL трябва да се хоспитализират за 24 часа при прилагането на дозата от 48 mg в Цикъл 1, Ден 15, за да се проследяват за признаци и симптоми на CRS.

### Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефektorни клетки (ICANS)

ICANS, включително събитие с летален край, са настъпили при пациенти, получаващи епкоритамаб. ICANS може да се прояви като афазия, променено ниво на съзнанието, увреждане на когнитивните умения, двигателна слабост, гърчове и мозъчен оток.

По-голямата част от случаите на ICANS са настъпили в рамките на Цикъл 1 от лечението с епкоритамаб, но някои са настъпили и на по-късен етап.

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на ICANS след приложение на епкоритамаб.

При първите признаци или симптоми на ICANS трябва да се назначи лечение с кортикостероиди и неседиращи антиконвулсивни лекарствени продукти според необходимостта (вж. точка 4.2, Таблица 5). Пациентите трябва да са информирани относно признаците и симптомите на ICANS и че началото на събитията може да се забави. Пациентите трябва да се инструктират да се свържат с лекуващия медицинския специалист и да потърсят незабавна медицинска помощ, ако по което и да е време се проявят признаци или симптоми. Приложението на епкоритамаб трябва да се отложи или да се преустанови съобразно препоръките (вж. точка 4.2).

Пациентите с DLBCL трябва да се хоспитализират за 24 часа при прилагането на дозата от 48 mg в Цикъл 1, Ден 15, за да се проследяват за признаци и симптоми на ICANS.

### Сериозни инфекции

Лечението с епкоритамаб може да доведе до повишен риск от инфекции. При клинични проучвания са наблюдавани сериозни или летални инфекции при пациенти, лекувани с епкоритамаб (вж. точка 4.8).

Приложението на епкоритамаб трябва да се избягва при пациенти с клинично значими активни системни инфекции.

Преди и по време на лечението с епкоритамаб, според необходимостта, трябва да се приложат профилактично антимикробни средства (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция преди и след прилагане на епкоритамаб и да се лекуват по подходящ начин. В случай на фебрилна неутропения, пациентите трябва да бъдат оценени за инфекция и лекувани с антибиотици, течности и друго поддържащо лечение, съгласно местните стандарти.

### Синдром на туморен разпад (Tumour Lysis Syndrome, TLS)

TLS се съобщава при пациенти, получаващи епкоритамаб (вж. точка 4.8). При пациенти с повишен риск от TLS се препоръчва да се назначи хидратация и профилактично лечение със средство, понижаващо пикочната киселина. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци или симптоми на TLS, особено пациенти с висок туморен товар или бързо пролифериращи тумори и пациенти с увредена бъбречна функция. Биохимичните показатели на пациентите трябва да се проследяват и отклоненията трябва своевременно да се овладяват.

### Активизиране на тумора

Има съобщения за активизиране на тумора при пациенти, лекувани с епкоритамаб (вж. точка 4.8). Изявите могат да включват локална болка или подуване. В съответствие с механизма на действие на епкоритамаб, активизирането на тумора вероятно се дължи на притока на Т-клетки в местата на тумора, след прилагане на епкоритамаб.

Не са установени конкретни рискови фактори за активизиране на тумора, но при пациенти с много големи тумори, разположени в непосредствена близост до дихателните пътища и/или жизненоважен орган, съществува повишен риск от компрометиране и заболяемост, дължащи

се на ефект на туморната маса, при активизирането на тумора. Пациентите, лекувани с епкоритамаб, трябва да се наблюдават и оценяват за активизиране на тумора на критични анатомични места.

#### CD20-негативно заболяване

Има ограничени данни за пациенти с CD20-негативен DLBCL и пациенти с CD20-негативен FL, лекувани с епкоритамаб, и е възможно ползата за пациентите с CD20-негативен DLBCL и пациентите с CD20-негативен FL да е по-малка в сравнение с пациенти съответно с CD20-позитивен DLBCL и пациенти с CD20-позитивен FL. Трябва да се имат предвид потенциалните рискове и ползи, свързани с лечението на пациенти с CD20-негативен DLBCL и FL с епкоритамаб.

#### Карта на пациента

Лекарят трябва да информира пациента за риска от CRS и ICANS и относно всички признаци и симптоми, свързани с CRS и ICANS. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако получат признаци и симптоми на CRS и/или ICANS. Пациентите трябва да получат карта на пациента и да бъдат инструктирани да носят картата по всяко време. Тази карта описва симптомите на CRS и ICANS, при чиято евентуална проява пациентът трябва да потърси незабавно медицинска помощ.

#### Имунизация

По време на лечение с епкоритамаб не трябва да се прилагат живи и/или живи атенюирани ваксини. Не са провеждани проучвания при пациенти, получили живи ваксини.

#### Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 21,9 mg сорбитол на флакон, които са еквивалентни на 27,33 mg/ml.

Този лекарствен продукт съдържа 0,42 mg полисорбат 80 на флакон, еквивалентно на 0,4 mg/ml. Полисорбат 80 може да предизвика алергични реакции.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с други лекарствени продукти.

Преходното повишаване на определени провъзпалителни цитокини от епкоритамаб може да потисне активността на ензима CYP450. При започване на терапия с епкоритамаб при пациенти, лекувани със субстрати на CYP450 с малка терапевтична ширина, трябва да се обмисли проследяване на състоянието на пациента.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението с епкоритамаб и най-малко 4 месеца след последната доза. При жени с репродуктивен потенциал трябва да се отхвърли бременност, преди започване на лечение с епкоритамаб.

## Бременност

Когато се прилага при бременни жени въз основа на механизма си на действие, епкоритамаб може да причини увреждане на фетуса, включително В-клетъчна лимфоцитопения и промени в нормалния имунен отговор. Липсват данни за употребата на епкоритамаб при бременни жени. Не са провеждани проучвания с епкоритамаб, свързани с репродукцията при животни. IgG1 антителата, като епкоритамаб, могат да преминат през плацентарната бариера, което води до експозиция на фетуса. Бременните жени трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за фетуса.

Епкоритамаб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

## Кърмене

Не е известно дали епкоритамаб се екскретира в кърмата или какъв е ефектът му върху лактацията. Тъй като е известно, че IgGs присъстват в кърмата, неонаталната експозиция на епкоритамаб може да настъпи чрез лактационен трансфер. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с епкоритамаб и най-малко 4 месеца след последната доза.

## Фертилитет

Не са провеждани проучвания с епкоритамаб, свързани с фертилитета (вж. точка 5.3). Ефектът на епкоритамаб върху мъжкия и женския фертилитет не е известен.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Епкоритамаб повлиява незначително способността за шофиране и работа с машини. Поради потенциала за развитие на ICANS, пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат внимателни по време на шофиране, колездене или работа с тежки или потенциално опасни машини (или да избягват тези дейности, ако имат симптоми).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Безопасността на епкоритамаб е оценена в нерандомизирано проучване GCT3013-01 с едно рамо при 382 пациенти с рецидивирал или рефрактерен В-едроклетъчен лимфом (N=167), фоликуларен лимфом (N=129) и фоликуларен лимфом (схема за 3-етапно повишаване на дозата N=86) след две или повече линии на системна терапия и включва всички пациенти, които са достигнали дозата 48 mg и са получили поне една доза епкоритамаб.

Медианата на продължителността на експозиция на епкоритамаб е 4,9 месеца (диапазон: <1 до 30 месеца).

Най-честите нежелани реакции ( $\geq 20\%$ ) са CRS, реакции на мястото на инжектиране, умора, вирусна инфекция, неутропения, мускулно-скелетна болка, пирексия и диария.

Сериозни нежелани реакции са наблюдавани при 50% от пациентите. Най-честата сериозна нежелана реакция ( $\geq 10\%$ ) е синдром на освобождаване на цитокини (34%). Четиринадесет пациенти (3,7%) са получили летална нежелана реакция (пневмония при 9 пациенти (2,4%), вирусна инфекция при 4 пациенти (1,0%) и ICANS при 1 пациент (0,3%)).

Нежелани реакции, довели до преустановяване на лечението, са настъпили при 6,8% от пациентите. Прекратяване на лечението с епкоритамаб, поради пневмония, настъпва при 14 пациенти (3,7%), вирусна инфекция при 8 пациенти (2,1%), умора при 2 пациенти (0,5%) и CRS, ICANS или диария при 1 пациент за всяка реакция (0,3%).

Отлагане на доза поради нежелани реакции се наблюдава при 42% от пациентите. Нежеланите реакции, водещи до отлагане на доза ( $\geq 3\%$ ), са вирусни инфекции (17%), CRS (11%), неутропения (5,2%), пневмония (4,7%), инфекция на горните дихателни пътища (4,2%) и пирексия (3,7%).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции от клинични проучвания за епкоритамаб (Таблица 7) са изброени по системно-органни класове по MedDRA и се основават на следните категории по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ) и много редки ( $< 1/10\,000$ ).

Във всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

**Таблица 7 Нежелани реакции, съобщени при пациенти с рецидивирал или рефрактерен LBCL или FL, лекувани с епкоритамаб в проучването GCT3013-01**

Системо-органен клас/предпочитан термин или нежелана реакция	Всички степени	Степен 3-4
<b>Инфекции и инфестации</b>		
Вирусна инфекция <sup>a</sup>	Много чести	Чести
Пневмония <sup>b</sup>	Много чести	Чести
Инфекция на горните дихателни пътища <sup>b</sup>	Много чести	Чести
Гъбична инфекция <sup>f</sup>	Чести	
Сепсис <sup>l</sup>	Чести	Чести
Целулит	Чести	Чести
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>		
Активизиране на тумора	Чести	
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>		
Неутропения <sup>c</sup>	Много чести	Много чести
Анемия <sup>ж</sup>	Много чести	Чести
Тромбоцитопения <sup>з</sup>	Много чести	Чести
Лимфопения <sup>и</sup>	Много чести	Чести
Фебрилна неутропения	Чести	Чести
<b>Нарушения на имунната система</b>		
Синдром на освобождаване на цитокини <sup>й</sup>	Много чести	Чести
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		
Намален апетит	Много чести	Нечести
Хипокалиемия	Чести	Чести
Хипофосфатемия	Чести	Чести
Хипомагнезиемия	Чести	Нечести
Синдром на туморен разпад <sup>к</sup>	Чести	Нечести
<b>Нарушения на нервната система</b>		
Главоболие	Много чести	Нечести
Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки <sup>й</sup>	Чести	
<b>Сърдечни нарушения</b>		
Сърдечни аритмии <sup>п</sup>	Чести	Нечести
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>		
Плеврален излив	Чести	Чести
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		
Диария	Много чести	Нечести

Системо-органен клас/предпочитан термин или нежелана реакция	Всички степени	Степен 3-4
Болка в корема <sup>м</sup>	Много чести	Чести
Гадене	Много чести	Нечести
Повръщане	Чести	Нечести
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		
Обрив <sup>н</sup>	Много чести	
Сърбеж	Чести	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>		
Мускулно-скелетна болка <sup>о</sup>	Много чести	Чести
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		
Реакции на мястото на инжектиране <sup>п</sup>	Много чести	
Умора <sup>н</sup>	Много чести	Чести
Пирексия <sup>с</sup>	Много чести	Чести
Оток <sup>т</sup>	Много чести	Чести
<b>Изследвания</b>		
Повишени стойности на аланин аминотрансфераза	Чести	Чести
Повишени стойности на аспартат аминотрансфераза	Чести	Чести
Повишени стойности на креатинин в кръвта	Чести	
Понижени стойности на натрий в кръвта <sup>у</sup>	Чести	Нечести
Повишени стойности алкална фосфатаза	Чести	

Нежеланите реакции са оценени с помощта на NCI CTCAE версия 5,0

<sup>а</sup>Вирусна инфекция включва COVID-19, цитомегаловирусен хориоретинит, цитомегаловирусен колит, цитомегаловирусна инфекция, реактивиране на цитомегаловирусна инфекция, вирусен гастроентерит, херпес симплекс, реактивиране на херпес симплекс, херпес вирусна инфекция, херпес зостер, орален херпес, остър пост-COVID-19 синдром и варицела зостер вирусна инфекция

<sup>б</sup>Пневмония включва пневмония вследствие на COVID-19 и пневмония

<sup>в</sup>Инфекция на горните дихателни пътища включва ларингит, фарингит, инфекция с респираторен синцитиален вирус, ринит, риновирусна инфекция и инфекция на горните дихателни пътища

<sup>г</sup>Гъбична инфекция включва инфекция с кандида, кандидоза на хранопровода, кандидоза на устната кухина и орофарингеална кандидоза

<sup>д</sup>Сепсис включва бактериемия, сепсис и септичен шок

<sup>е</sup>Неутропения включва неутропения и намален брой на неутрофилите

<sup>ж</sup>Анемия включва анемия и понижен серумен феритин

<sup>з</sup>Тромбоцитопения включва намален брой на тромбоцитите и тромбоцитопения

<sup>и</sup>Лимфопения включва намален брой лимфоцити и лимфопения

<sup>й</sup>Събития, класифицирани въз основа на консенсусните критерии на Американското дружество за трансплантация и клетъчна терапия (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT)

<sup>к</sup>Клиничният синдром на туморен разпад е класифициран въз основа на критериите на Cairo-Bishop

<sup>л</sup>Сърдечни аритмии включват брадикардия, синусова брадикардия, синусова тахикардия, суправентрикуларна тахикардия и тахикардия

<sup>м</sup>Болка в корема включва дискомфорт в корема, болка в корема, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема и чувствителност на корема

<sup>н</sup>Обрив включва обрив, еритематозен обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, пруритичен обрив, пустулозен обрив и везикуларен обрив

<sup>о</sup>Мускулно-скелетна болка включва болка в гърба, болка в костите, болка в хълбока, мускулно-скелетна болка в гърдите, мускулно-скелетна болка, миалгия, болка във врата, несърдечна болка в гърдите, болка, болка в крайниците и болка в гръбнака

<sup>р</sup>Реакции на мястото на инжектиране включват синини на мястото на инжектиране, еритема на мястото на инжектиране, хипертрофия на мястото на инжектиране, възпаление на мястото на инжектиране, образуване на мястото на инжектиране, възел на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, пруритус на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране и уртикария на мястото на инжектиране

<sup>у</sup>Умора включва астения, умора и летаргия

<sup>ц</sup>Пирексия включва повишена телесна температура и пирексия

<sup>т</sup>Оток включва оток на лицето, генерализиран оток, оток, периферен оток, периферно подуване, подуване и подуване на лицето

<sup>з</sup>Понижени стойности на натрий в кръвта включват понижени стойности на натрий в кръвта и хипонатриемия

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Синдром на освобождаване на цитокини*

##### Схема за 2-етапно повишаване на дозата на стъпки (В-едроклетъчен лимфом и фоликуларен лимфом)

В проучване GCT3013-01 CRS от всяка степен се наблюдава при 58% (171/296) от пациентите с В-едроклетъчен лимфом и фоликуларен лимфом, лекувани с епкоритамаб при схемата на 2-етапно повишаване на дозата на стъпки. Честотата на Степен 1 е 35%, Степен 2 е 21% и Степен 3 се наблюдава при 2,4% от пациентите. Рецидивиращ CRS се наблюдава при 21% от пациентите. CRS от всяка степен се наблюдава при 9,8% от пациентите след въвеждащата доза (Цикъл 1, Ден 1), 13% след междинната доза (Цикъл 1, Ден 8), 51% след първата пълна доза (Цикъл 1, Ден 15), 6,5% след втората пълна доза (Цикъл 1, Ден 22) и 3,7% след третата пълна доза (Цикъл 2, Ден 1) или последващи дози. Медианата на времето до поява на CRS от последната приложена доза епкоритамаб е 2 дни (диапазон: от 1 до 12 дни). Медианата на времето до поява след първата пълна доза е 19,3 часа (диапазон: от <0,1 до 7 дни). CRS отшумява при 99% от пациентите, а медианата на продължителността на събитията на CRS е 2 дни (диапазон: от 1 до 54 дни).

При 171 пациенти, развили CRS, най-честите признаци и симптоми на CRS включват пирексия 99%, хипотония 32% и хипоксия 16%. Други признаци и симптоми на CRS при  $\geq 3\%$  от пациентите включват втрисане (11%), тахикардия (включително синусова тахикардия (11%)), главоболие (8,2%), гадене (4,7%) и повръщане (4,1%). Преходно повишени стойности на чернодробни ензими (ALT или AST  $> 3 \times \text{ULN}$ ) са съпътствали CRS при 4,1% от пациентите със CRS. Вижте точки 4.2 и 4.4 за насоки за проследяване и лечение.

##### Схема за 3-етапно повишаване на дозата на стъпки (фоликуларен лимфом)

В проучване GCT3013-01 CRS от всяка степен се наблюдава при 49% (42/86) от пациентите, лекувани с епкоритамаб при препоръчителната схема на 3-етапно повишаване на дозата на стъпки при фоликуларен лимфом. Честотата на Степен 1 е 40%, на Степен 2 е 9%. Не се съобщават събития на CRS от Степен  $\geq 3$ . Рецидивиращ CRS се наблюдава при 23% от пациентите. Повечето от събитията на CRS настъпват в Цикъл 1, когато при 48% от пациентите настъпва събитие. В Цикъл 1 CRS настъпва при 12% от пациентите след въвеждащата доза

(Цикъл 1, Ден 1), при 5,9% от пациентите – след междинната доза (Цикъл 1, Ден 8), при 15% от пациентите – след втората междинна доза (Цикъл 1, Ден 15) и при 37% от пациентите след първата пълна доза (Цикъл 1, Ден 22). Медианата на времето до поява на CRS от последната приложена доза епкоритамаб е 59 часа (диапазон: от 1 до 8 дни). Медианата на времето до появата след първата пълна доза е 61 часа (диапазон: от 1 до 8 дни). CRS отзвучава при 100% от пациентите, а медианата на продължителността на събитията на CRS е 2 дни (диапазон: от 1 до 14 дни).

Сериозни нежелани реакции, дължащи се на CRS, се появяват при 28% от пациентите, които са получили епкоритамаб.

Отлагане на дозата поради CRS се е наложило при 19% от пациентите, които са получили епкоритамаб.

При 42-мата пациенти, развили CRS при препоръчителната доза, най-честите ( $\geq 10\%$ ) признаци и симптоми на CRS включват пирексия (100%) и хипотония (14%). Освен употребата на кортикостероиди за овладяване на събитие на CRS при 12% от пациентите е използван тоцилизумаб.

#### *Синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки*

В проучване GCT3013-01, ICANS настъпва при 4,7% (18/382) от пациентите, лекувани с епкоритамаб, 3,1% развиват Степен 1 и 1,3% развиват Степен 2. При един пациент (0,3%) се развива случай на ICANS Степен 5 (летален). Медианата на времето до първата поява на ICANS от началото на лечението с епкоритамаб (Цикъл 1, Ден 1) е 18 дни (диапазон: от 8 до 141 дни). ICANS отзвучава при 94% (17/18) от пациентите с подходящо лечение. Медианата на времето до отшумяване на ICANS е 2 дни (диапазон: от 1 до 9 дни). От 18-те пациенти със ICANS, при 11% той се появява преди CRS, при 44% едновременно със CRS, при 17% след появата на CRS и при 28% без наличие на CRS.

#### *Сериозни инфекции*

##### *В-едроклетъчен лимфом*

В проучване GCT3013-01, сериозни инфекции от всяка степен настъпват при 25% (41/167) от пациентите с В-едроклетъчен лимфом, лекувани с епкоритамаб. Най-честите сериозни инфекции включват COVID-19 (6,6%), пневмония, причинена от COVID-19 (4,2%), пневмония с друг произход (3,6%), сепсис (2,4%), инфекция на горните дихателни пътища (1,8%), бактериемия (1,2%) и септичен шок (1,2%). Медианата на времето до настъпване на първата сериозна инфекция от началото на лечението с епкоритамаб (Цикъл 1, Ден 1) е 56 дни (диапазон: от 4 до 631 дни), с медиана на продължителност 15 дни (диапазон: от 4 до 125 дни). Инфекции Степен 5 настъпват при 7 пациенти (4,2%).

##### *Фоликуларен лимфом*

В проучване GCT3013-01 сериозни инфекции от всяка степен настъпват при 32% (68/215) от пациентите с фоликуларен лимфом, лекувани с епкоритамаб. Най-честите сериозни инфекции включват COVID-19 (8,8%), пневмония, причинена от COVID-19 (5,6%), пневмония (3,7%), инфекция на уринарния тракт (1,9%) и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (1,4%). Медианата на времето до настъпване на първата сериозна инфекция от началото на лечението с епкоритамаб (Цикъл 1, Ден 1) е 81 дни (диапазон: от 1 до 636 дни), с медиана на продължителност 18 дни (диапазон: от 4 до 249 дни). Събития на инфекция от Степен 5 настъпват при 8 пациенти (3,7%), 6 (2,8%) от които се приписват на COVID-19 или причинена от COVID-19 пневмония.

#### *Неутропения*

В проучване GCT3013-01, неутропения от всяка степен настъпва при 28% (105/382) от пациентите, включително 23% събития Степен 3-4. Медианата на времето до настъпване на първото събитие на неутропения/намален брой на неутрофилите е 65 дни (диапазон: от 2 до

750 дни), с медиана на продължителността 15 дни (диапазон: от 2 до 415 дни). От 105 пациенти, които имат неутропения/намален брой на неутрофилите, 61% получават G-CSF за лечение на състоянието.

#### *Синдром на туморен разпад*

В проучване GCT3013-01 TLS настъпва при 1,0% (4/382) от пациентите. Медианата на времето до началото е 18 дни (диапазон: от 8 до 33 дни), а медианата на продължителността е 3 дни (диапазон: от 2 до 4 дни).

#### *Активизиране на тумора*

В проучване GCT3013-01, активизиране на тумора се наблюдава при 1,6% (6/382) от пациентите, като всички са Степен 2. Медианата на времето до появата е 19,5 дни (диапазон: от 9 до 34 дни), а медианата на продължителността е 9 дни (диапазон: от 1 до 50 дни).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

В случай на предозиране, пациентът трябва да се наблюдава за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се назначи подходящо лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01FX27

#### Механизъм на действие

Епкоритамаб е хуманизирано биспецифично IgG1 антитяло, което се свързва със специфичен екстрацелуларен епитоп на CD20 върху В-клетките и с CD3 върху Т-клетките. Активността на епкоритамаб зависи от едновременното ангажиране на CD20-експресиращи ракови клетки и CD3-експресиращи ендогенни Т-клетки от епкоритамаб, който индуцира специфично Т-клетъчно активиране и Т-клетъчно медирано унищожаване на CD20-експресиращите клетки.

Fc фрагментът на епкоритамаб е заглушен, за да се предотвратят таргет-независими имунни ефекторни механизми, като антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), комплемент-зависима клетъчна цитотоксичност (complement-dependent cellular cytotoxicity, CDC) и антитяло-зависима клетъчна фагоцитоза (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP).

#### Фармакодинамични ефекти

Епкоритамаб индуцира бързо и продължително изчерпване на циркулиращите В-клетки (определено като брой CD19 В-клетки  $\leq 10$  клетки/ $\mu\text{l}$ ) при участниците, които имат откриваеми В-клетки при започване на лечението). При 21% от участниците (n=33) с DLBCL и 50% от участниците (n=56) с FL има откриваеми циркулиращи В-клетки при започване на лечението.

Преходно намаление на циркулиращите Т-клетки се наблюдава непосредствено след всяка доза в Цикъл 1, последвано от експанзия на Т-клетките в последващите цикли.

В проучване GCT3013-01 след подкожно приложение на епкоритамаб при препоръчителната схема на 2-етапно повишаване на дозата на стъпки при пациенти с LBCL се наблюдават преходни и умерени повишения на циркулиращите нива на избрани цитокини (IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-2 и IL-10), предимно след първата пълна доза (48 mg), с пикови нива между 1 до 4 дни след приложение на дозата. Нивата на цитокините се връщат към изходното ниво преди следващата пълна доза, но повишаване на цитокините може да се наблюдава също и след Цикъл 1.

В проучване GCT3013-01 след подкожно приложение на епкоритамаб при препоръчителната схема на 3-етапно повишаване на дозата на стъпки при пациенти с FL медианата на нивата на IL-6, асоциирани с риск от CRS, остават постоянно ниски след всяка доза в Цикъл 1 и след това, особено след първата пълна доза, в сравнение с пациенти, които получават доза при 2-етапното повишение.

### Имуногенност

Често се откриват антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA). Честотата на ADA, възникнали в хода на лечението при схемата на 2-етапно повишаване на дозата на стъпки (0,16/0,8/48 mg) в комбинираната популация с DLBCL и FL е 3,4% (3,4 % положителни, 93,9% отрицателни и 2,7% неопределени, N=261 оценими пациенти) и 3,3% (3,3% положителни, 95% отрицателни и 1,7% неопределени, N= 60 оценими пациенти), съответно в проучванията GCT3013-01 и GCT3013-04.

Честотата на ADA, възникнали в хода на лечението при схемата на 3-етапно повишаване на дозата на стъпки (0,16/0,8/3/48 mg) в кохортата с FL за оптимизиране е 7% (7% положителни, 91,5% отрицателни и 1,4% неопределени, N=71 оценими пациенти) в проучване GCT3013-01. Участник се класифицира като неопределен, ако пациентът на изходно ниво е потвърден като ADA положителен, но няма потвърден положителен резултат по време на лечението или ако потвърдените ADA титри при положителните резултати по време на лечение са равни или по-ниски от тези от изходното ниво.

Не са наблюдавани доказателства за влияние на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността, но данните все още са ограничени. Неутрализиращи антитела не са оценявани.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### *Дифузен В-едроклетъчен лимфом*

Проучването GCT3013-01 е открито, многокохортно, многоцентрово проучване с едно рамо за оценка на епкоритамаб като монотерапия при пациенти с рецидивирал или рефрактерен В-едроклетъчен лимфом (large B-cell lymphoma, LBCL) след две или повече линии на системна терапия, включително дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL). Проучването включва част с повишаване на дозата и част с разширяване на обхвата на дозата. Частта на проучването с разширяване на обхвата на дозата включва кохорта с агресивен неходжкинов лимфом (aggressive non-Hodgkin lymphoma, aNHL), кохорта с индолентен NHL (indolent non-Hodgkin lymphoma, iNHL) и кохорта с мантилноклетъчен лимфом (mantle-cell lymphoma, MCL). Основната кохорта с aNHL се състои от пациенти с LBCL (N = 157), включително пациенти с DLBCL (N = 139, от тях 12 пациенти имат MYC, BCL2 и/или BCL6 мутации, т.е. DH/TH), с високостепенен В-клетъчен лимфом (high-grade B-cell lymphoma, HGBCL) (N = 9), с фоликуларен лимфом степен 3В (follicular lymphoma, FL) (N = 5) и пациенти с първичен медиастинал В-клетъчен лимфом (primary mediastinal B-cell lymphoma, PMBCL) (N = 4). В кохортата DLBCL 29% (40/139) от пациентите имат трансформиран DLBCL, произтичащ от индолентен лимфом. От пациентите, включени в проучването, се изисква да имат документирана CD20+ зряла В-клетъчна неоплазма според класификацията на СЗО 2016 или класификацията на СЗО 2008 на базата на представителен доклад от патологично изследване, които са прегърпели неуспешна предшестваша автоложна трансплантация на хемопоетични

стволови клетки (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) или не отговарят на условията за автоложна HSCT, пациенти с брой лимфоцити  $< 5 \times 10^9/l$  и пациенти с поне една предшествваща терапия, съдържаща анти-CD20 моноклонално антитяло.

Проучването изключва пациенти със засягане на централната нервна система (ЦНС) от лимфом, предшествващо лечение с алогенна HSCT или трансплантация на солиден орган, хронично протичащи инфекциозни заболявания, всички пациенти с известен нарушен Т-клетъчен имунитет, креатининов клирънс по-нисък от 45 ml/min, аланин аминотрансфераза със стойност  $> 3$  пъти над горната граница на нормата, сърдечна фракция на изтласкване под 45% и известно клинично значимо сърдечно-съдово заболяване. Ефикасността е оценена при 139 пациенти с DLBCL, които са получили поне една доза епкоритамаб, приложен подкожно в цикли с продължителност 4 седмици, т.е. 28 дни. Монотерапията с епкоритамаб е прилагана по препоръчителната схема на 2-етапно повишаване на дозата на стъпки, както следва:

- Цикъл 1: епкоритамаб 0,16 mg на Ден 1; 0,8 mg на Ден 8; 48 mg на Ден 15 и Ден 22
- Цикли 2-3: епкоритамаб 48 mg на Дни 1, 8, 15 и 22
- Цикли 4-9: епкоритамаб 48 mg на Дни 1 и 15
- Цикли 10 и по-нататък: епкоритамаб 48 mg на Ден 1

Пациентите продължават да получават епкоритамаб до прогресия на заболяването или до настъпване на неприемлива токсичност.

Демографските данни и характеристиките на изходно ниво са представени в Таблица 8.

**Таблица 8 Демографски данни и характеристики на изходно ниво на пациенти с DLBCL в проучването GCT3013-01**

Характеристики	(N = 139)
<b>Възраст</b>	
Медиана, години (мин., макс.)	66 (22; 83)
< 65 години, n (%)	66 (47)
65 до < 75 години, n (%)	44 (32)
$\geq 75$ години, n (%)	29 (21)
Мъже, n (%)	85 (61)
<b>Раса, n (%)</b>	
Бели	84 (60)
Азиатци	27 (19)
Други	5 (4)
Не е съобщено	23 (17)
<b>Функционален статус по ECOG; n (%)</b>	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
<b>Стадий на заболяването<sup>b</sup> при първоначалната диагноза, n (%)</b>	
III	16 (12)
IV	86 (62)
<b>Брой предшествващи линии антилимфомна терапия</b>	
Медиана (мин., макс.)	3 (2; 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
$\geq 4$ , n (%)	51 (37)
<b>История на заболяването за DLBCL; n (%)</b>	
Нововъзникнал DLBCL	97 (70)
DLBCL, трансформиран от индолентен лимфом	40 (29)
FISH анализ на централна лаборатория <sup>f</sup> , N = 88	

Характеристики	(N = 139)
Лимфом с двойна/тройна мутация (double/triple hit), n(%)	12 (14)
Предшестваща автоложна HSCT	26 (19)
Предшестваща терапия; n (%)	
Предшестваща CAR-T терапия	53 (38)
Първично рефрактерно заболяване <sup>a</sup>	82 (59)
Рефрактерен на $\geq 2$ последователни линии на предшестваща антилимфомна терапия <sup>b</sup>	104 (75)
Рефрактерен на последната линия на системна антинеопластична терапия <sup>b</sup>	114 (82)
Рефрактерен на предшестваща анти-CD20 терапия	117 (84)
Рефрактерен на CAR-T терапия	39 (28)
<sup>a</sup> Пациентът се счита с първично рефрактерно заболяване, ако е рефрактерно на антилимфомна терапия от първа линия.	
<sup>b</sup> Пациентът се счита с рефрактерно заболяване, ако е налице прогресия на заболяването по време на терапията или прогресия на заболяването в рамките на < 6 месеца след завършване на терапията. Пациентът се счита с рецидив, ако е има рецидив на заболяването $\geq 6$ месеца след завършване на терапията.	
<sup>c</sup> Според стадиращата система от Ан Арбър.	
<sup>d</sup> Извършен е <i>post hoc</i> FISH анализ на налични диагностични срезове на туморна тъкан на изходно ниво при 88 пациенти с DLBCL, в централна лаборатория.	

Първичната крайна точка за ефикасност е честота на общ отговор (overall response rate, ORR), определен по класификацията от Лугано (2014), както е оценено от Независима комисия за преглед (Independent Review Committee, IRC). Медианата на времето за проследяване е 15,7 месеца (диапазон: от 0,3 до 23,5 месеца). Медианата на продължителността на експозиция е 4,1 месеца (диапазон: от 0 до 23 месеца).

**Таблица 9 Резултати за ефикасност в проучването GCT3013-01 при пациенти с DLBCL<sup>a</sup>**

Крайна точка IRC оценка	Епкоритамаб (N = 139)
ORR <sup>b</sup> , n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53,3; 70)
CR <sup>b</sup> , n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16,3; 30,9)
DOR <sup>b</sup>	
Медиана (95% CI), месеци	15,5 (9,7; NR)
DOCR <sup>b</sup>	
Медиана (95% CI), месеци	NR (12,0; NR)
TTR, медиана (диапазон), месеци	1,4 (1; 8,4)
CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор; DOR = продължителност на отговора; DOCR = продължителност на пълния отговор; IRC = Независима комисия за преглед; ORR = честота на общ отговор; PR = частичен отговор; TTR = време до отговор	
<sup>a</sup> Определено по класификацията от Лугано (2014), оценено от Независима комисия за преглед (IRC)	
<sup>b</sup> Включени пациенти с първоначална PD по класификацията от Лугано или IR по LYRIC, които по-късно са получили PR/CR.	

Медианата на времето до CR е 2,6 месеца (диапазон: от 1,2 до 10,2 месеца).

## Фоликуларен лимфом

Проучване GCT3013-01 е открито, многокохортно, многоцентрово изпитване с едно рамо за оценка на епкоритамаб, като монотерапия при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен фоликуларен лимфом (FL) след две или повече линии на системна терапия. Проучването включва част с повишаване на дозата, част с разширяване на обхвата на дозата и част за оптимизация с 3-етапно повишение на дозата на стъпки. Частта на проучването с разширяване на обхвата на дозата включва кохорта с агресивен неходжкинов лимфом (aggressive non-Hodgkin lymphoma, aNHL), кохорта с индолентен NHL (indolent NHL, iNHL) и кохорта с мантелноклетъчен лимфом (MCL). Основната кохорта с iNHL включва пациенти с FL. От пациентите, включени в проучването, се изисква да имат документирана CD20+ зряла В-клетъчна неоплазма, според класификацията на СЗО 2016 или класификацията на СЗО 2008 на базата на представителен доклад от патологично изследване с хистологично потвърден FL 1-3A при първоначалната диагноза, без клинични или патологични данни за трансформация. Всички пациенти имат рецидивиращо или рефрактерно заболяване до последната предходна линия на терапия и са лекувани предварително с най-малко 2 линии на системна антинеопластична терапия, включително поне една предшестваща терапия, съдържаща анти-CD20 моноклонално антитяло и алкилиращо средство или леналидомид. От проучването са изключени пациенти със засягане на ЦНС от лимфом, алогенна HSCT или трансплантация на солиден орган, неовладени активни инфекциозни заболявания, всички пациенти, за които е известно, че са с нарушен Т-клетъчен имунитет, креатининов клирънс, по-нисък от 45 ml/min, аланин аминотрансфераза със стойност > 3 пъти над горната граница на нормата и сърдечна фракция на изтласкване под 45%. Ефикасността е оценена при 128 пациенти, които са получили епкоритамаб подкожно (с.с.) в цикли от 4 седмици, т.е. 28 дни. Епкоритамаб е приложен като монотерапия по схемата на 2-етапно повишаване на дозата на стъпки както следва:

- Цикъл 1: епкоритамаб 0,16 mg на Ден 1; 0,8 mg на Ден 8; 48 mg на Ден 15 и 48 mg на Ден 22
- Цикли 2-3: епкоритамаб 48 mg на Дни 1, 8, 15 и 22
- Цикли 4-9: епкоритамаб 48 mg на Дни 1 и 15
- Цикли 10 и нататък: епкоритамаб 48 mg на Ден 1

Пациентите продължават да получават епкоритамаб до прогресия на заболяването или до настъпване на неприемлива токсичност.

Медианата на броя започнати цикли е 8, а 60% получават 6 цикъла.

Демографските данни и характеристиките на изходно ниво са представени в Таблица 10.

**Таблица 10 Демографски данни и характеристики на изходно ниво на пациенти с FL в проучването GCT3013-01**

Характеристики	(N = 128)
Възраст	
Медиана, години (мин., макс.)	65 (39; 84)
< 65 години, n (%)	61 (48)
65 до < 75 години, n (%)	50 (39)
≥ 75 години, n (%)	17 (13)
Мъже, n (%)	79 (62)
Раса, n (%)	
Бели	77 (60)
Азиатци	7 (6)
Други	2 (1,6)
Не е съобщено	42 (33)
Функционален статус по ECOG; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)

Характеристики	(N = 128)
2	7 (6)
Брой предшестващи линии на терапия, n (%)	
Медиана (мин., макс.)	3 (2; 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥4	40 (31)
Стадираща система от Ан Арбър; (%)	
Стадий III/IV	109 (85)
FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) на изходното ниво, n (%)	
2	31 (24)
3- 5	78 (61)
С голям туморен товар, n (%)	33 (26)
Предходна терапия; n (%)	
Автоложна трансплантация на стволови клетки	24 (19)
Химерен антигенен рецептор (Chimeric antigen receptor, (CAR)-Т клетъчна терапия	6 (5)
Терапия с ритуксимаб плюс леналидомид	27 (21)
PI3K инхибитор	29 (23)
Прогресия на заболяването в рамките на 24 месеца от първата системна терапия	67 (52)
Рефрактерни на:	
≥ 2 последователни линии на предшестваща антилимфомна терапия	70 (55)
Последната линия на системна антинеопластична терапия	88 (69)
Предшестваща терапия, съдържаща анти-CD20 моноклонално антитяло	101 (79)
И двете: терапия, съдържаща анти-CD20 моноклонално антитяло и терапия с алкилиращо средство	90 (70)

Ефикасността е установена на базата на честота на общ отговор (ORR), определен по класификацията от Лугано (2014), както е оценен от Независима комисия за преглед (IRC). Медианата на времето за проследяване на продължителност на отговора (DOR) е 16,2 месеца. Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 11.

**Таблица 11 Резултати за ефикасност в проучването GCT3013-01 при пациенти с FL**

Крайна точка <sup>a</sup> Оценка на IRC	Епкоритамаб (N = 128)
ORR <sup>b</sup> , n (%)	106 (83)
(95% CI)	(75,1; 88,9)
CR <sup>b</sup> , n (%)	81 (63)
(95% CI)	(54,3; 71,6)
PR, n (%)	25 (20)
(95% CI)	(13,1; 27,5)
DOR <sup>b</sup>	
Медиана (95% CI), месеци	21,4 (13,7; NR)
DOCR <sup>b</sup>	
Медиана (95% CI), месеци	NR (21,4; NR)
12-месечна оценка, % (95% CI)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, медиана (диапазон), месеци	1,4 (1; 3)

Крайна точка <sup>a</sup> Оценка на IRC	Епкоритамаб (N = 128)
CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор; DOR = продължителност на отговора; DOCR = продължителност на пълния отговор; IRC = независима комисия за преглед; ORR = честота на общ отговор; PFS = преживяемост без прогресия; TTR = време до отговор <sup>a</sup> определено по класификацията от Лугано (2014), както е оценено от Независима комисия за преглед (IRC) <sup>b</sup> Включени пациенти с PD по класификацията от Лугано или IR по LYRIC, които по-късно са получили PR/CR	

Медианата на времето до CR е 1,5 месеца (диапазон: 1,2 до 11,1 месеца).

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с епкоритамаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на зрели В-клетъчни злокачествени заболявания, съгласно решение на Плана за педиатрично изследване (Paediatric Investigation Plan, PIP), за разрешеното показание (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

### Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т.нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Популационната фармакокинетика след подкожно приложение на епкоритамаб е описана чрез двукомпартиментен модел с абсорбция от първи порядък и таргет-медирано елиминиране на лекарството. Наблюдава се умерена до висока фармакокинетична вариабилност при епкоритамаб, характеризираща се с интериндивидуална вариабилност (inter-individual variability, IV) с 25,7% до 137,5% коефициент на вариация (coefficient of variation, CV) за фармакокинетичните параметри на епкоритамаб.

При пациенти с LBCL в проучване GCT3013-01, въз основа на индивидуално оценени експозиции с помощта на популационно фармакокинетично моделиране, след препоръчителната схема на 2-етапно повишаване на дозата на стъпки подкожно приложена доза на епкоритамаб от 48 mg, геометричната средна стойност на (% CV)  $C_{max}$  на епкоритамаб е 10,8 µg/ml (41,7%) и AUC0-7d е 68,9 ден\*µg/ml (45,1%) в края на седмичната схема на прилагане. Стойността на  $C_{trough}$  на Седмица 12 е 8,4 (53,3%) µg/ml. Геометричната средна стойност на (% CV)  $C_{max}$  на епкоритамаб е 7,52 µg/ml (41,1%) и AUC0-14d е 82,6 ден\*µg/ml (49,3%) в края на схемата q2w. Стойността на  $C_{trough}$  за схемата q2W е 4,1 (73,9%) µg/ml. Геометричната средна стойност на (% CV)  $C_{max}$  на епкоритамаб е 4,76 µg/ml (51,6%) и AUC0-28d е 74,3 ден\*µg/ml (69,5%) в стационарно състояние по време на схемата q4w. Стойността на  $C_{trough}$  за схемата q4W е 1,2 (130%) µg/ml.

Параметрите на експозиция на епкоритамаб при пациенти с FL съответстват на параметрите на експозиция, наблюдавани при пациентите с LBCL. Експозициите на епкоритамаб са подобни между пациентите с FL, които получават схемата на 3-етапно повишаване на дозата на стъпки и схемата на 2-етапно повишаване на дозата на стъпки, с изключение на преходно по-ниските концентрации в края на дозовия интервал, както се очаква, в Цикъл 1, Ден 15 след втората междинна доза (3 mg), при схемата на 3-етапно повишаване на дозата на стъпки в сравнение с първата пълна доза от 48 mg при схемата на 2-етапно повишаване на дозата на стъпки.

### Абсорбция

Пиковите концентрации се достигат за около 3-4 дни ( $T_{max}$ ) при пациенти с LBCL, получаващи пълната доза 48 mg.

### Разпределение

Геометричната средна стойност на (% CV) централния обем на разпределение е 8,27 l (27,5%), а привидният обем на разпределение в стационарно състояние е 25,6 l (81,8%) на базата на популационно фармакокинетично моделиране.

### Биотрансформация

Метаболитният път на епкоритамаб не е директно проучен. Подобно на други терапевтични протеини, епкоритамаб се очаква да се разгради до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболитни пътища.

### Елиминиране

Очаква се епкоритамаб да претърпи насищаем таргет-медиран клирънс. Средният геометричен (% CV) клирънс (l/ден) е 0,441 (27,8%). Полуживотът на епкоритамаб зависи от концентрацията. Средният геометричен полуживот на пълната доза епкоритамаб (48 mg), получен от популационен фармакокинетичен модел, варира от 22 до 25 дни въз основа на честотата на прилагане.

### Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на епкоритамаб (AUC в Цикъл 1 в рамките на приблизително 36%) въз основа на възраст (20 до 89 години), пол или раса/етническа принадлежност (бели, азиатци и други), лека до умерена степен на бъбречно увреждане креатининов клирънс ( $CL_{Cr} \geq 30$  ml/min до  $CL_{Cr} < 90$  ml/min) и лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин  $\leq$  ULN и  $AST > ULN$  или общ билирубин 1 до 1,5 пъти ULN при каквато и да е стойност на AST) след отчитане на разликите в телесното тегло. Не са проучвани пациенти с тежка до терминална бъбречна недостатъчност ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) или тежка степен на чернодробно увреждане (общ билирубин  $> 3$  пъти ULN при каквато и да е стойност на AST). Налице са много ограничени данни при умерена степен на чернодробно увреждане (общ билирубин  $> 1,5$  до 3 пъти ULN при каквато и да е стойност на AST, N = 1). Поради това фармакокинетиката на епкоритамаб е неизвестна при тези популации.

Подобно на други терапевтични протеини, телесното тегло (39 до 172 kg) има статистически значим ефект върху фармакокинетиката на епкоритамаб. Въз основа на анализ на експозиция-отговор и клинични данни, като се вземат предвид експозициите при пациенти или с ниско телесно тегло (напр. 46 kg), или с високо телесно тегло (напр. 105 kg) и при различните категории на телесното тегло ( $< 65$  kg,  $65- < 85$ ,  $\geq 85$ ), ефектът върху експозициите не е клинично значим.

### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на епкоритамаб при деца не е установена.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Фармакология и/или токсикология при животните

Не са провеждани проучвания с епкоритамаб за репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при животни.

Ефекти, като цяло съответстващи на фармакологичния механизъм на действие на епкоритамаб, са наблюдавани при дългоопашати макаци. Тези находки включват свързани с дозата неблагоприятни клинични признаци (включително повръщане, намалена активност и смъртност при високи дози) и освобождаване на цитокини, обратими хематологични изменения, обратимо изчерпване на В-клетките в периферната кръв и обратимо намалена лимфоиден целуларитет във вторичните лимфоидни тъкани.

#### Мутагенност

Не са провеждани проучвания за мутагенност с епкоритамаб.

#### Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с епкоритамаб.

#### Нарушения на фертилитета

Не са провеждани проучвания с епкоритамаб за фертилитета при животни, но при проучване за обща токсичност с продължителност 5 седмици, епкоритамаб не причинява токсични промени в репродуктивните органи на мъжки или женски дългоопашати макаци при дози до 1 mg/kg/седмица интравенозно. Експозициите (AUC) (осреднени във времето за 7 дни) при високата доза при дългоопашати макаци са подобни на тези при пациенти (AUC<sub>0-7d</sub>), получаващи препоръчителната доза.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат  
Оцетна киселина  
Сорбитол (E420)  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти и/или разредители, с изключение на посочените в точка 6.6.

### 6.3 Срок на годност

#### Неотворен флакон

2 години

#### Разреден или приготвен епкоритамаб

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване за 24 часа при 2°C до 8°C, включително до 12 часа при стайна температура (20-25°C).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Излагането на дневна светлина трябва да се сведе до минимум. Преди приложение разтворът епкоритамаб трябва да се остави да се темперира до стайна температура. Изхвърлете неизползания разтвор епкоритамаб след допустимото време за съхранение.

#### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане/първо отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

#### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка, покрита с флуорополимер на контактното място, и алуминиева обкатка с пластмасово светлосиньо отчупващо се капаче, съдържащ 4 mg на 0,8 ml инжекционен разтвор.

Всяка картонена опаковка съдържа един флакон.

#### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Епкоритамаб трябва да се приготви и приложи от медицинско лице като подкожна инжекция. Всеки флакон епкоритамаб е предназначен само за еднократна употреба.

Всеки флакон съдържа излишък от лекарствения продукт, което позволява изтегляне на обозначеното количество.

Приложението на епкоритамаб се извършва в рамките на 28-дневни цикли, като се следва схемата на прилагане в точка 4.2.

Преди приложение епкоритамаб трябва да се провери визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета. Инжекционният разтвор трябва да е безцветен до бледожълт разтвор. Разтворът не трябва да се използва, ако е с променен цвят, мътен или ако в него има чужди частици.

##### *Приготвяне на епкоритамаб*

Епкоритамаб трябва да се приготви като се използва асептична техника. Не е необходимо разределеният разтвор да се филтрира.

##### Указания за приготвяне на въвеждащата доза от 0,16 mg – необходими са 2 разреждания

Използвайте спринцовка, флакон и игла с подходящ размер за всяка стъпка на прехвърляне.

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1) Подготвяне на флакона епкоритамаб<ol style="list-style-type: none"><li>а) Извадете от хладилника един флакон епкоритамаб 4 mg/0,8 ml със <b>светлосиня</b> капачка.</li><li>б) Оставете флакона да се темперира до стайна температура за не повече от 1 час.</li><li>в) Внимателно завъртете флакона епкоритамаб.</li></ol></li></ol> <p><b>НЕ</b> разбърквайте и не разклащайте енергично флакона.</p> |
|--|

2)	Извършване на първото разреждане а) Обозначете празен флакон с подходящ размер като „ <b>разреждане А</b> “. б) Прехвърлете <b>0,8 ml епкоритамаб</b> във флакона, обозначен като <b>разреждане А</b> . в) Прехвърлете <b>4,2 ml стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)</b> във флакона, обозначен като <b>разреждане А</b> . Първоначалният разреден разтвор съдържа 0,8% епкоритамаб. г) Внимателно завъртете флакона, обозначен като <b>разреждане А</b> за 30-45 секунди.
3)	Извършване на второто разреждане а) Обозначете празен флакон с подходящ размер като „ <b>разреждане В</b> “. б) Прехвърлете <b>2 ml разтвор</b> от флакона, обозначен като <b>разреждане А</b> , във флакона, обозначен като <b>разреждане В</b> . Флаконът, обозначен като <b>разреждане А</b> , вече не е необходим и трябва да се изхвърли. в) Прехвърлете <b>8 ml стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)</b> във флакона, обозначен като <b>разреждане В</b> , за да се получи крайна концентрация от 0,16 mg/ml. г) Внимателно завъртете флакона, обозначен като <b>разреждане В</b> за 30-45 секунди.
4)	Изтегляне на доза Изтеглете <b>1 ml разреден епкоритамаб</b> от флакона, обозначен като <b>разреждане В</b> , в спринцовка. Флаконът, обозначен като <b>разреждане В</b> , вече не е необходим и трябва да се изхвърли.
5)	Обозначаване на спринцовката Обозначете спринцовката с името на продукта, количеството на активното вещество в дозата (0,16 mg), датата и часа от деня. За информация относно съхранението на разредения епкоритамаб, вижте точка 6.3.
6)	Изхвърлете флакона и неизползаното количество епкоритамаб в съответствие с местните изисквания.

**Указания за приготвяне на междинната доза от 0,8 mg – необходимо е 1 разреждане**

Използвайте спринцовка, флакон и игла с подходящ размер за всяка стъпка на прехвърляне.

1)	Подготвяне на флакона епкоритамаб а) Извадете от хладилника един флакон с епкоритамаб 4 mg/0,8 ml със <b>светлосиня</b> капачка. б) Оставете флакона да се темперира до стайна температура за не повече от 1 час. в) Внимателно завъртете флакона епкоритамаб. <b>НЕ</b> разбърквайте и не разклащайте енергично флакона.
2)	Извършване на разреждането а) Обозначете празен флакон с подходящ размер като „ <b>разреждане А</b> “. б) Прехвърлете <b>0,8 ml епкоритамаб</b> във флакона, обозначен като <b>разреждане А</b> . в) Прехвърлете <b>4,2 ml стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)</b> във флакона, обозначен като <b>разреждане А</b> , за да се получи крайна концентрация от 0,8 mg/ml. г) Внимателно завъртете флакона, обозначен като <b>разреждане А</b> за 30-45 секунди.
3)	Изтегляне на дозата Изтеглете <b>1 ml разреден епкоритамаб</b> от флакона, обозначен като <b>разреждане А</b> , в спринцовка. Флаконът, обозначен като <b>разреждане А</b> , вече не е необходим и трябва да се изхвърли.
4)	Обозначаване на спринцовката Обозначете спринцовката с името на продукта, количеството на активното вещество в дозата (0,8 mg), датата и часа от деня. За информация относно съхранението на разреден епкоритамаб, вижте точка 6.3.

5) Изхвърлете флакона и неизползваното количество епкоритамаб в съответствие с местните изисквания.

Указания за приготвяне на втора междинна доза от 3 mg – Не е необходимо разреждане  
Дозата епкоритамаб 3 mg е необходима само за пациенти с FL (вж. точка 4.2).

1) Подготвяне на флакона епкоритамаб

- а) Извадете от хладилника един флакон с епкоритамаб 4 mg/0,8 ml със **светлосиня** капачка.
- б) Оставете флакона да се темперира до стайна температура за не повече от 1 час.
- в) Внимателно завъртете флакона епкоритамаб.

**НЕ** разбърквайте и не разклащайте енергично флакона.

2) Изтегляне на дозата

Изтеглете **0,6 ml епкоритамаб** в спринцовка.

3) Обозначаване на спринцовката

Обозначете спринцовката с името на продукта, количеството на активното вещество в дозата (3 mg), датата и часа от деня. За информация относно съхранението на приготвения епкоритамаб вижте точка 6.3.

4) Изхвърлете флакона и неизползваното количество епкоритамаб в съответствие с местните изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1759/001

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 септември 2023 г.

Дата на последно подновяване: 17 юли 2024 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Terkinly 48 mg инжекционен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки флакон 0,8 ml съдържа 48 mg епкоритамаб (epcoritamab) при концентрация 60 mg/ml.

Всеки флакон съдържа излишък от лекарствения продукт, което позволява изтегляне на обозначеното количество.

Епкоритамаб е хуманизирано биспецифично имуноглобулин G1 (IgG1) антитяло срещу антигени CD3 и CD20, произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

### Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон Terkinly съдържа 21,9 mg сорбитол и 0,42 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор (инжекция)

Безцветен до бледожълт разтвор, рН 5,5 и осмолалитет приблизително 211 mOsm/kg.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Terkinly като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) след две или повече линии на системна терапия.

Terkinly като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен фоликуларен лимфом (follicular lymphoma, FL) след две или повече линии на системна терапия.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Terkinly трябва да се прилага само под наблюдението на медицински специалист с опит в използването на противоракова терапия. Преди прилагане на епкоритамаб в Цикъл 1 трябва да има на разположение най-малко 1 доза тоцилизумаб за приложение в случай на синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS). Трябва да се осигури достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа след приложението на предходната доза тоцилизумаб.

## Дозировка

### Препоръчителна премедикация и схема на прилагане

Terkinly трябва да се прилага съгласно следната схема за повишаване на дозата на стъпки, на 28-дневни цикли, посочена в Таблица 1 при пациенти с дифузен В-едроклетъчен лимфом и Таблица 2 при пациенти с фоликуларен лимфом.

**Таблица 1** Схема на 2-етапно повишаване на дозата Terkinly на стъпки при пациенти с дифузен В-едроклетъчен лимфом

Схема на прилагане	Цикъл на лечение	Дни	Доза епкоритамаб (mg) <sup>a</sup>
Ежеседмично	Цикъл 1	1	0,16 mg (Първа дозова стъпка)
		8	0,8 mg (Втора дозова стъпка)
		15	48 mg (Първа пълна доза)
		22	48 mg
Ежеседмично	Цикли 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
На всеки две седмици	Цикли 4 - 9	1, 15	48 mg
На всеки четири седмици	Цикли 10 +	1	48 mg

<sup>a</sup>0,16 mg е въвеждащата доза, 0,8 mg е междинната доза и 48 mg е пълната доза.

**Таблица 2** Схема на 3-етапно повишаване на дозата Terkinly на стъпки при пациенти с фоликуларен лимфом

Схема на прилагане	Цикъл на лечение	Дни	Доза епкоритамаб (mg) <sup>a</sup>
Ежеседмично	Цикъл 1	1	0,16 mg (Първа дозова стъпка)
		8	0,8 mg (Втора дозова стъпка)
		15	3 mg (Трета дозова стъпка)
		22	48 mg (Първа пълна доза)
Ежеседмично	Цикли 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
На всеки две седмици	Цикли 4 - 9	1, 15	48 mg
На всеки четири седмици	Цикли 10 +	1	48 mg

<sup>a</sup>0,16 mg е въвеждащата доза, 0,8 mg е междинната доза, 3 mg е втората междинна доза, а 48 mg е пълната доза.

Terkinly трябва да се прилага до прогресия на заболяването или до настъпване на неприемлива токсичност.

Подробности относно препоръчителната премедикация за синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS) са представени в Таблица 3.

Таблица 3 Премедикация преди приложение на епкоритамаб

Цикъл	Пациенти, нуждаещи се от премедикация	Премедикация	Приложение
Цикъл 1	Всички пациенти	Дексаметазон <sup>б</sup> (15 mg перорално или интравенозно) или преднизолон (100 mg перорално или интравенозно) или еквивалент	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-120 минути преди всяко седмично приложение на епкоритамаб</li> <li>• и в продължение на три последователни дни след всяко седмично приложение на епкоритамаб по време на Цикъл 1</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дифенхидрамин (50 mg перорално или интравенозно) или еквивалент</li> <li>• Парацетамол (от 650 до 1 000 mg перорално)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-120 минути преди всяко седмично приложение на епкоритамаб</li> </ul>
От Цикъл 2 нататък	Пациенти, които са развили CRS степен 2 или 3 <sup>а</sup> при предишна доза	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дексаметазон<sup>б</sup> (15 mg перорално или интравенозно) или преднизолон (100 mg перорално или интравенозно) или еквивалент</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-120 минути преди следващото приложение на епкоритамаб след CRS степен 2 или 3<sup>а</sup></li> <li>• и в продължение на три последователни дни след следващото приложение на епкоритамаб, докато епкоритамаб бъде приложен без последващ CRS от всякаква степен</li> </ul>
<p><sup>а</sup>Приложението на епкоритамаб трябва да бъде окончателно преустановено при пациенти, получили събитие на CRS степен 4.</p> <p><sup>б</sup>Дексаметазон е предпочитаният кортикостероид за профилактика на CRS, въз основа на проучване GCT3013-01 за оптимизиране на дозата.</p>			

Силно се препоръчва профилактика срещу пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PCP) и херпес вирусни инфекции, особено при едновременна употреба на стероиди.

Terkinly трябва да се прилага при достатъчно хидратирани пациенти.

Силно се препоръчва, всички пациенти да се придържат към следните указания за прием на течности по време на Цикъл 1, само ако не е медицински противопоказано:

- прием на 2-3 l течности в продължение на 24 часа преди всяко приложение на епкоритамаб

- приемът на антихипертензивни лекарства трябва да се преустанови за 24 часа преди всяко приложение на епкоритамаб
- в деня на приложение на епкоритамаб трябва да се приложат 500 ml изотонични течности, интравенозно (i.v.) преди приложението на дозата епкоритамаб; и
- прием на 2-3 l течности в продължение на 24 часа след всяко приложение на епкоритамаб.

При пациенти с повишен риск от клиничен синдром на туморен разпад (clinical tumour lysis syndrome, CTLS) се препоръчва да се приложи хидратация и профилактично лечение със средство, понижаващо пикочната киселина.

След приложение на епкоритамаб, пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на CRS и/или синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), и да се лекуват според актуалните практически указания. Пациентите трябва да са информирани относно признаците и симптомите, свързани със CRS и ICANS, и да потърсят незабавна медицинска помощ, ако по което и да е време се проявят признаци или симптоми (вж. точка 4.4).

Пациентите с DLBCL трябва да се хоспитализират за 24 часа при прилагането на дозата от 48 mg в Цикъл 1, Ден 15, за да са под наблюдение за признаци и симптоми на CRS и/или ICANS.

#### Промяна на дозата и овладяване на нежеланите реакции

##### *Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)*

Пациентите, лекувани с епкоритамаб, могат да развият CRS.

Трябва да се направи оценка и да се назначи лечение за други причини за повишена температура, хипоксия и хипотония. При съмнение за CRS, трябва да се следват препоръките в Таблица 4. Пациентите със CRS трябва да се наблюдават по-често по време на следващото планирано прилагане на епкоритамаб.

**Таблица 4 Указания за определяне на степента и овладяване на CRS**

Степен <sup>a</sup>	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
<b>Степен 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повишена температура (температура <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>)</li> </ul>	<p>Осигурете поддържащо лечение като антипиретици и интравенозна хидратация</p> <p>Може да се започне прилагането на дексаметазон<sup>b</sup></p> <p>При пациенти в напреднала възраст, висок туморен товар, циркулиращи туморни клетки, повишена температура, рефрактерна на антипиретици</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Трябва да се обмисли антицитокинова терапия, тоцилизумаб<sup>c</sup></li> </ul> <p>За едновременна проява на CRS и ICANS вижте <b>Таблица 5</b></p>	<p>Прекъснете временно приложението на епкоритамаб до отшумяване на симптомите на CRS</p>
<b>Степен 2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повишена температура (температура <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>)</li> </ul>	<p>Осигурете поддържащо лечение като антипиретици и интравенозна хидратация</p>	<p>Прекъснете временно приложението на епкоритамаб до</p>

Степен <sup>а</sup>	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
<p>и</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хипотония, която не изисква вазопресори</li> </ul> <p>и/или</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хипоксия, налагаща прилагането на нископоточна кислородна терапия<sup>д</sup> чрез назална канюла или безконтактно подаване на кислород</li> </ul>	<p>Трябва да се обмисли прилагането на дексаметазон<sup>б</sup></p> <p>Препоръчва се антицитокинова терапия, тоцилизумаб<sup>г</sup></p> <p>Ако CRS е рефрактерен на дексаметазон и тоцилизумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Трябва да се прилагат алтернативни имunosупресори<sup>ж</sup> и метилпреднизолон 1 000 mg/ден интравенозно до настъпване на клинично подобрение</li> </ul> <p>За едновременна проява на CRS и ICANS, вижте <b>Таблица 5</b></p>	<p>отшумяване на симптомите на CRS</p>
<p><b>Степен 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Повишена температура (температура <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>)</li> </ul> <p>и</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хипотония, изискваща вазопресор със или без вазопресин</li> </ul> <p>и/или</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хипоксия, налагаща прилагането на високопоточна кислородна терапия<sup>е</sup> чрез назална канюла, лицева маска, маска без обратно вдишване или маска Venturi</li> </ul>	<p>Осигурете поддържащо лечение като антипиретици и интравенозна хидратация</p> <p>Трябва да се приложи дексаметазон<sup>б</sup></p> <p>Препоръчва се антицитокинова терапия, тоцилизумаб<sup>г</sup></p> <p>Ако CRS е рефрактерен на дексаметазон и тоцилизумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Трябва да се прилагат алтернативни имunosупресори<sup>ж</sup> и метилпреднизолон 1 000 mg/ден интравенозно до настъпване на клинично подобрение</li> </ul> <p>За едновременна проява на CRS и ICANS вижте <b>Таблица 5</b></p>	<p>Прекъснете временно приложението на епкоритамаб до отшумяване на симптомите на CRS</p> <p>Преустановете приложението на епкоритамаб в случай на CRS степен 3, който продължава повече от 72 часа</p> <p>Преустановете приложението на епкоритамаб при 2 или повече случаи на CRS степен 3, дори всеки от случаите да е отшумял до степен 2 в рамките на 72 часа</p>
<p><b>Степен 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Повишена температура (температура <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>)</li> </ul> <p>и</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хипотония, изискваща <math>\geq 2</math> вазопресора (с изключение на вазопресин)</li> </ul> <p>и/или</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хипоксия, изискваща вентилация с положително налягане (напр. CPAP, BiPAP,</li> </ul>	<p>Осигурете поддържащо лечение като антипиретици и интравенозна хидратация</p> <p>Трябва да се приложи дексаметазон<sup>б</sup></p> <p>Препоръчва се антицитокинова терапия, тоцилизумаб<sup>г</sup></p> <p>Ако CRS е рефрактерен на дексаметазон и тоцилизумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Трябва да се прилагат алтернативни имunosупресори<sup>ж</sup> и метилпреднизолон 1 000 mg/ден интравенозно</li> </ul>	<p>Прекратете окончателно приложението на епкоритамаб</p>

Степен <sup>a</sup>	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
интубиране и механична вентилация)	до настъпване на клинично подобрене  За едновременна проява на CRS и ICANS вижте <b>Таблица 5</b>	
<sup>a</sup> CRS е класифициран според критериите за консенсус на ASTCT <sup>b</sup> Дексаметазон трябва да се прилага в доза от 10-20 mg на ден (или еквивалент) <sup>в</sup> Дексаметазон трябва да се прилага в доза от 10-20 mg интравенозно на всеки 6 часа <sup>г</sup> Тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно за 1 час (да не надвишава 800 mg на доза). Повторете тоцилизумаб след поне 8 часа, ако е необходимо. Максимум 2 дози за период от 24 часа. <sup>д</sup> Нископоточна кислородна терапия се определя като кислород, доставен със скорост от <6 l/минута <sup>е</sup> Вископоточна кислородна терапия се определя като кислород, доставен със скорост от ≥6 l/минута * <sup>ж</sup> Riegler L et al. (2019)		

*Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS)*

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на ICANS. Трябва да се изключат други причини за неврологични симптоми. При съмнение за ICANS, следвайте препоръките в Таблица 5.

**Таблица 5** Указания за определяне на степента и овладяване на ICANS

Степен <sup>a</sup>	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
<b>Степен 1<sup>b</sup></b> ICE скор <sup>в</sup> 7-9 <sup>б</sup> или потиснато ниво на съзнание <sup>б</sup> : спонтанно събуждане	Лечение с дексаметазон <sup>г</sup>  Обмислете употребата на антиконвулсивни лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) до отшумяване на ICANS  Без съпътстващ CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не се препоръчва антицитокинова терапия</li> </ul> ICANS със съпътстващ CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечение с дексаметазон<sup>г</sup></li> <li>• Трябва да се избера алтернативни на тоцилизумаб имуносупресори<sup>д</sup>, ако е възможно</li> </ul>	Прекъснете временно приложението на епкоритамаб до отшумяване на симптомите
<b>Степен 2<sup>б</sup></b> ICE скор <sup>в</sup> 3-6 или потиснато ниво на съзнание <sup>б</sup> : събуждане при звуков стимул (глас)	Лечение с дексаметазон <sup>е</sup>  Обмислете употребата на антиконвулсивни лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) до отшумяване на ICANS  Без съпътстващ CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не се препоръчва антицитокинова терапия</li> </ul> ICANS със съпътстващ CRS:	Прекъснете временно приложението на епкоритамаб до отшумяване на симптомите

Степен <sup>a</sup>	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечение с дексаметазон<sup>г</sup></li> <li>• Трябва да се избера алтернативни на тоцилизумаб имуносупресори<sup>д</sup>, ако е възможно</li> </ul>	
<p><b>Степен 3<sup>б</sup></b>  <b>ICE скор<sup>в</sup> 0-2</b>  или потиснато ниво на съзнание<sup>б</sup>: събуждане само от тактилен стимул,</p> <p>или</p> <p>гърчове<sup>б</sup>, включително:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• всеки клиничен гърч, фокален или генерализиран, който преминава бързо,</li> </ul> <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• неконвулсивни гърчове на електроенцефалограма (ЕЕГ), които отшумяват с интервенция,</li> </ul> <p>или</p> <p>повишено вътречерепно налягане: фокален/локален оток<sup>б</sup> при невроизобразяване<sup>в</sup></p>	<p>Лечение с дексаметазон<sup>ж</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ако няма отговор, трябва да се започне метилпреднизолон 1 000 mg/ден</li> </ul> <p>Обмислете употребата на антиконвулсивни лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) до отшумяване на ICANS</p> <p>Без съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не се препоръчва антицитокинова терапия</li> </ul> <p>ICANS със съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечение с дексаметазон <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ако няма отговор, трябва да се започне метилпреднизолон 1 000 mg/ден</li> </ul> </li> <li>• Трябва да се избера алтернативни на тоцилизумаб имуносупресори<sup>д</sup>, ако е възможно</li> </ul>	Прекратете окончателно приложението на епкоритамаб
<p><b>Степен 4<sup>б</sup></b>  <b>ICE скор<sup>в</sup>.<sup>б</sup> 0</b></p> <p>или потиснато ниво на съзнание<sup>б</sup> или:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пациентът не реагира, или се нуждае от енергични или повтарящи се тактилни стимули, за да се разбуди, или</li> <li>• ступор, или кома, или</li> </ul> <p>гърчове<sup>б</sup>, включително:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• животозастрашаващ продължителен гърч (&gt;5 минути), или</li> <li>• повтарящи се клинични гърчове или гърчове на електроенцефалограма (ЕЕГ) без връщане към изходното ниво, между тях, или</li> </ul> <p>двигателни находки<sup>б</sup>:</p>	<p>Лечение с дексаметазон<sup>ж</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ако няма отговор, трябва да се започне метилпреднизолон 1 000 mg/ден</li> </ul> <p>Обмислете употребата на антиконвулсивни лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) до отшумяване на ICANS</p> <p>Без съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не се препоръчва антицитокинова терапия</li> </ul> <p>ICANS със съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечение с дексаметазон <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ако няма отговор, трябва да се започне метилпреднизолон 1 000 mg/ден</li> </ul> </li> <li>• Трябва да се избера алтернативни на тоцилизумаб имуносупресори<sup>д</sup>, ако е възможно</li> </ul>	Прекратете окончателно приложението на епкоритамаб

Степен <sup>a</sup>	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
<ul style="list-style-type: none"> <li>дълбока фокална двигателна слабост като хемипареза или парализация, или повишено вътречерепно налягане/мозъчен оток<sup>b</sup> с признаци/симптоми като: <ul style="list-style-type: none"> <li>дифузен мозъчен оток при невроизобразяване, или</li> <li>децеребрална и декортикална поза, или</li> <li>парализа на шести черепномозъчен нерв, или</li> <li>папилоедем, или</li> <li>триада на Cushing</li> </ul> </li> </ul>		
<p><sup>a</sup>ICANS се класифицира според критериите за консенсус на ASTCT ICANS (ASTCT ICANS Consensus Grading)</p> <p><sup>b</sup>Степента на ICANS се определя от най-тежкото събитие (ICE скор, ниво на съзнание, гърчове, двигателни находки, повишено ICP/мозъчен оток), което не се дължи на друга причина</p> <p><sup>c</sup>Ако пациентът е контактен и може да се извърши оценка за енцефалопатия, свързана с имунни ефекторни клетки (ICE), оценете: Ориентация (ориентация относно година, месец, град, болница = 4 точки); Назоваване (назовете 3 обекта, напр. посочете към часовник, химикалка, бутон = 3 точки); Следване на команди (напр. „покажи ми 2 пръста“ или „затвори очи и изплезе език“ = 1 точка); Писане (способност за писане на стандартно изречение = 1 точка); и Внимание (бройте обратно от 100 по десетици = 1 точка). Ако пациентът е неконтактен и не може да се извърши оценка на ICE (Степен 4 по ICANS) = 0 точки.</p> <p><sup>d</sup>Дексаметазон трябва да се прилага в доза от 10 mg интравенозно на всеки 12 часа</p> <p><sup>e</sup>Riegler L et al. (2019)</p> <p><sup>f</sup>Дексаметазон 10-20 mg интравенозно на всеки 12 часа</p> <p><sup>g</sup>Дексаметазон 10-20 mg интравенозно на всеки 6 часа</p>		

**Таблица 6 Препоръчителни промени на дозата при други нежелани реакции**

Нежелана реакция <sup>1</sup>	Тежест <sup>1</sup>	Действие
Инфекции (вж. точка 4.4)	Степен от 1 до 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Прекъснете временно приложението на епкоритамаб при пациенти с активна инфекция, докато инфекцията отзвучи</li> <li>За Степен 4 обмислете окончателно преустановяване на приложението на епкоритамаб</li> </ul>
Неутропения или фебрилна неутропения (вж. точка 4.8)	Абсолютният брой на неутрофилите е под $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Прекъснете временно приложението на епкоритамаб, докато абсолютният брой на неутрофилите достигне <math>0,5 \times 10^9/l</math> или по-висок</li> </ul>
Тромбоцитопения (вж. точка 4.8)	Броят на тромбоцитите е по-нисък от $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Прекъснете временно приложението на епкоритамаб, докато броят на тромбоцитите достигне <math>0,5 \times 10^9/l</math> или по-висок</li> </ul>

Нежелана реакция <sup>1</sup>	Тежест <sup>1</sup>	Действие
Други нежелани реакции (вж. точка 4.8)	Степен 3 или по-висока	<ul style="list-style-type: none"> <li>Прекъснете временно приложението на епкоритамаб, докато токсичността отшуми до Степен 1 или до изходно ниво</li> </ul>
<sup>1</sup> Въз основа на общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт на САЩ (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), версия 5.0.		

#### Пропуснатата или отложена доза

##### *Дифузен В-едроклетъчен лимфом*

Необходимо е да се проведе повторно цикъл с въвеждащата доза (идентичен с Цикъл 1 със стандартна профилактика на CRS):

- ако са изминали повече от 8 дни между въвеждащата (0,16 mg) и междинната доза (0,8 mg) или
- ако са изминали повече от 14 дни между междинната (0,8 mg) и първата пълна доза (48 mg) или
- ако са изминали повече от 6 седмици между пълни дози (48 mg)

След повторното провеждане на цикъла с въвеждащата доза, пациентът трябва да възобнови лечението с Ден 1 от следващия планиран цикъл на лечение (следващ цикъла, по време на който дозата е била отложена).

##### *Фоликуларен лимфом*

Необходимо е да се проведе повторно цикъл с въвеждащата доза (идентичен с Цикъл 1 със стандартна профилактика на CRS):

- ако са изминали повече от 8 дни между въвеждащата (0,16 mg) и междинната доза (0,8 mg) или
- ако са изминали повече от 8 дни между междинната доза (0,8 mg) и втората междинна доза (3 mg) или
- ако са изминали повече от 14 дни между втората междинна (3 mg) и първата пълна доза (48 mg) или
- ако са изминали повече от 6 седмици между които и да са две пълни дози (48 mg)

След повторното провеждане на цикъла с въвеждащата доза, пациентът трябва да възобнови лечението с Ден 1 от следващия планиран цикъл на лечение (следващ цикъла, по време на който дозата е била отложена).

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

Не се счита за необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Епкоритамаб не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане до терминална бъбречна недостатъчност.

Не могат да се направят препоръки за дозата при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане до терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Не се счита за необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Епкоритамаб не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (определено като общ билирубин > 3 пъти горната граница на нормата (ULN), независимо от стойността на AST) и данните са ограничени при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (определено като общ билирубин > 1,5 до 3 пъти ULN, независимо от

стойността на AST). Не могат да се направят препоръки за дозата при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

#### *Старческа възраст*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст  $\geq 65$  години (вж. точки 5.1 и 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Теркинly при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Теркинly е предназначен за подкожно приложение. Той трябва да се прилага само чрез подкожна инжекция, за предпочитане в долната част на корема или бедрото. Препоръчва се промяна на мястото на инжектиране от ляво на дясно или обратно, особено по време на седмичната схема на прилагане (т.е. Цикли 1-3).

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

#### Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

При пациенти, получаващи епкоритамаб, е настъпил CRS, който може да бъде животозастрашаващ или летален. Най-честите признаци и симптоми на CRS включват пирексия, хипотония и хипоксия. Други признаци и симптоми на CRS при повече от двама пациенти включват втрисане, тахикардия, главоболие и диспнея.

Повечето случаи на CRS настъпват по време на Цикъл 1 и се свързват с първата пълна доза епкоритамаб. Трябва да се прилага профилактика с кортикостероиди, за да се намали рискът от CRS (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на CRS след приложение на епкоритамаб.

При първите признаци или симптоми на CRS, трябва да се назначи поддържащо лечение с тоцилизумаб и/или кортикостероиди, според необходимостта (вж. точка 4.2, Таблица 4). Пациентите трябва да са информирани относно признаците и симптомите, свързани със CRS, и да се инструктират да се свържат с лекуващия медицински специалист и да потърсят незабавна медицинска помощ, ако по което и да е време се проявят признаци или симптоми. Лечението на CRS може да наложи или временно отлагане, или преустановяване на приложението на епкоритамаб въз основа на тежестта на CRS (вж. точка 4.2).

Пациентите с DLBCL трябва да се хоспитализират за 24 часа при прилагането на дозата от 48 mg в Цикъл 1, Ден 15, за да се проследяват за признаци и симптоми на CRS.

#### Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS)

ICANS, включително събитие с летален край, са настъпили при пациенти, получаващи епкоритамаб. ICANS може да се прояви като афазия, променено ниво на съзнанието, увреждане на когнитивните умения, двигателна слабост, гърчове и мозъчен оток.

По-голямата част от случаите на ICANS са настъпили в рамките на Цикъл 1 от лечението с епкоритамаб, но някои са настъпили и на по-късен етап.

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на ICANS след приложение на епкоритамаб.

При първите признаци или симптоми на ICANS трябва да се назначи лечение с кортикостероиди и неседирани антиконвулсивни лекарствени продукти според необходимостта (вж. точка 4.2, Таблица 5). Пациентите трябва да са информирани относно признаците и симптомите на ICANS и че началото на събитията може да се забави. Пациентите трябва да се инструктират да се свържат с лекуващия медицинския специалист и да потърсят незабавна медицинска помощ, ако по което и да е време се проявят признаци или симптоми. Приложението на епкоритамаб трябва да се отложи или да се преустанови, съобразно препоръките (вж. точка 4.2).

Пациентите с DLBCL трябва да се хоспитализират за 24 часа при прилагането на дозата от 48 mg в Цикъл 1, Ден 15, за да се проследяват за признаци и симптоми на ICANS.

#### Сериозни инфекции

Лечението с епкоритамаб може да доведе до повишен риск от инфекции. При клинични проучвания са наблюдавани сериозни или летални инфекции при пациенти, лекувани с епкоритамаб (вж. точка 4.8).

Приложението на епкоритамаб трябва да се избягва при пациенти с клинично значими активни системни инфекции.

Преди и по време на лечението с епкоритамаб, според необходимостта, трябва да се приложат профилактично антимикробни средства (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция преди и след прилагане на епкоритамаб и да се лекуват по подходящ начин. В случай на фебрилна неутропения, пациентите трябва да бъдат оценени за инфекция и лекувани с антибиотици, течности и друго поддържащо лечение, съгласно местните стандарти.

#### Синдром на туморен разпад (Tumour Lysis Syndrome, TLS)

TLS се съобщава при пациенти, получаващи епкоритамаб (вж. точка 4.8). При пациенти с повишен риск от TLS се препоръчва да се назначи хидратация и профилактично лечение със средство, понижаващо пикочната киселина. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци или симптоми на TLS, особено пациенти с висок туморен товар или бързо пролифериращи тумори и пациенти с увредена бъбречна функция. Биохимичните показатели на пациентите трябва да се проследяват и отклоненията трябва своевременно да се овладяват.

#### Активизиране на тумора

Има съобщения за активизиране на тумора при пациенти, лекувани с епкоритамаб (вж. точка 4.8). Изявите могат да включват локална болка или подуване. В съответствие с механизма на действие на епкоритамаб, активизирането на тумора вероятно се дължи на притока на Т-клетки в местата на тумора, след прилагане на епкоритамаб.

Не са установени конкретни рискови фактори за активизиране на тумора, но при пациенти с много големи тумори, разположени в непосредствена близост до дихателните пътища и/или жизненоважен орган, съществува повишен риск от компрометиране и заболяемост, дължащи се на ефект на туморната маса, при активизирането на тумора. Пациентите, лекувани с епкоритамаб, трябва да се наблюдават и оценяват за активизиране на тумора на критични анатомични места.

#### CD20-негативно заболяване

Има ограничени данни за пациенти с CD20-негативен DLBCL и пациенти с CD20-негативен FL, лекувани с епкоритамаб, и е възможно ползата за пациентите с CD20-негативен DLBCL и пациентите с CD20-негативен FL да е по-малка в сравнение с пациенти съответно с CD20-позитивен DLBCL и пациенти с CD20-позитивен FL. Трябва да се имат предвид потенциалните рискове и ползи, свързани с лечението на пациенти с CD20-негативен DLBCL и FL с епкоритамаб.

#### Карта на пациента

Лекарят трябва да информира пациента за риска от CRS и ICANS и относно всички признаци и симптоми, свързани с CRS и ICANS. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако получат признаци и симптоми на CRS и/или ICANS. Пациентите трябва да получат карта на пациента и да бъдат инструктирани да носят картата по всяко време. Тази карта описва симптомите на CRS и ICANS, при чиято евентуална проява пациентът трябва да потърси незабавно медицинска помощ.

#### Имунизация

По време на лечение с епкоритамаб не трябва да се прилагат живи и/или живи атенюирани ваксини. Не са провеждани проучвания при пациенти, получили живи ваксини.

#### Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 21,9 mg сорбитол на флакон, които са еквивалентни на 27,33 mg/ml.

Този лекарствен продукт съдържа 0,42 mg полисорбат 80 на флакон, еквивалентно на 0,4 mg/ml. Полисорбат 80 може да предизвика алергични реакции.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с други лекарствени продукти.

Преходното повишаване на определени провъзпалителни цитокини от епкоритамаб може да потисне активността на ензима CYP450. При започване на терапия с епкоритамаб при пациенти, лекувани със субстрати на CYP450 с малка терапевтична ширина, трябва да се обмисли проследяване на състоянието на пациента.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението с епкоритамаб и най-малко 4 месеца след последната доза.

При жени с репродуктивен потенциал трябва да се отхвърли бременност, преди започване на лечение с епкоритамаб.

### Бременност

Когато се прилага при бременни жени въз основа на механизма си на действие, епкоритамаб може да причини увреждане на фетуса, включително В-клетъчна лимфоцитопения и промени в нормалния имунен отговор. Липсват данни за употребата на епкоритамаб при бременни жени. Не са провеждани проучвания с епкоритамаб, свързани с репродукцията при животни. IgG1 антителата, като епкоритамаб, могат да преминат през плацентарната бариера, което води до експозиция на фетуса. Бременните жени трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за фетуса.

Епкоритамаб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

### Кърмене

Не е известно дали епкоритамаб се екскретира в кърмата или какъв е ефектът му върху лактацията. Тъй като е известно, че IgGs присъстват в кърмата, неонаталната експозиция на епкоритамаб може да настъпи чрез лактационен трансфер. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с епкоритамаб и най-малко 4 месеца след последната доза.

### Фертилитет

Не са провеждани проучвания с епкоритамаб, свързани с фертилитета (вж. точка 5.3). Ефектът на епкоритамаб върху мъжкия и женския фертилитет не е известен.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Епкоритамаб повлиява незначително способността за шофиране и работа с машини. Поради потенциала за развитие на ICANS, пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат внимателни по време на шофиране, колоездене или работа с тежки или потенциално опасни машини (или да избягват тези дейности, ако имат симптоми).

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Резюме на профила на безопасност

Безопасността на епкоритамаб е оценена в нерандомизирано проучване GCT3013-01 с едно рамо при 382 пациенти с рецидивирал или рефрактерен В-едроклетъчен лимфом (N=167), фоликуларен лимфом (N=129) и фоликуларен лимфом (схема за 3-етапно повишаване на дозата N=86) след две или повече линии на системна терапия и включва всички пациенти, които са достигнали дозата 48 mg и са получили поне една доза епкоритамаб.

Медианата на продължителността на експозиция на епкоритамаб е 4,9 месеца (диапазон: <1 до 30 месеца).

Най-честите нежелани реакции ( $\geq 20\%$ ) са CRS, реакции на мястото на инжектиране, умора, вирусна инфекция, неутропения, мускулно-скелетна болка, пирексия и диария.

Сериозни нежелани реакции са наблюдавани при 50% от пациентите. Най-честата сериозна нежелана реакция ( $\geq 10\%$ ) е синдром на освобождаване на цитокини (34%). Четиринадесет пациенти (3,7%) са получили летална нежелана реакция (пневмония при 9 пациенти (2,4%), вирусна инфекция при 4 пациенти (1,0%) и ICANS при 1 пациент (0,3%)).

Нежелани реакции, довели до преустановяване на лечението, са настъпили при 6,8% от пациентите. Прекратяване на лечението с епкоритамаб, поради пневмония, настъпва при

14 пациенти (3,7%), вирусна инфекция при 8 пациенти (2,1%), умора при 2 пациенти (0,5%) и CRS, ICANS или диария при 1 пациент за всяка реакция (0,3%).

Отлагане на доза поради нежелани реакции се наблюдава при 42% от пациентите. Нежеланите реакции, водещи до отлагане на доза ( $\geq 3\%$ ), са вирусни инфекции (17%), CRS (11%), неутропения (5,2%), пневмония (4,7%), инфекция на горните дихателни пътища (4,2%) и пирексия (3,7%).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции от клинични проучвания за епкоритамаб (Таблица 7) са изброени по системно-органни класове по MedDRA и се основават на следните категории по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

Във всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

**Таблица 7 Нежелани реакции, съобщени при пациенти с рецидивирал или рефрактерен LBCL или FL, лекувани с епкоритамаб в проучването GCT3013-01**

Системо-органен клас/предпочитан термин или нежелана реакция	Всички степени	Степен 3-4
<b>Инфекции и инфестации</b>		
Вирусна инфекция <sup>a</sup>	Много чести	Чести
Пневмония <sup>b</sup>	Много чести	Чести
Инфекция на горните дихателни пътища <sup>b</sup>	Много чести	Чести
Гъбична инфекция <sup>f</sup>	Чести	
Сепсис <sup>l</sup>	Чести	Чести
Целулит	Чести	Чести
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>		
Активизиране на тумора	Чести	
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>		
Неутропения <sup>c</sup>	Много чести	Много чести
Анемия <sup>ж</sup>	Много чести	Чести
Тромбоцитопения <sup>з</sup>	Много чести	Чести
Лимфопения <sup>и</sup>	Много чести	Чести
Фебрилна неутропения	Чести	Чести
<b>Нарушения на имунната система</b>		
Синдром на освобождаване на цитокини <sup>ii</sup>	Много чести	Чести
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		
Намален апетит	Много чести	Нечести
Хипокалиемия	Чести	Чести
Хипофосфатемия	Чести	Чести
Хипомагнезиемия	Чести	Нечести
Синдром на туморен разпад <sup>к</sup>	Чести	Нечести
<b>Нарушения на нервната система</b>		
Главоболие	Много чести	Нечести
Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки <sup>ii</sup>	Чести	
<b>Сърдечни нарушения</b>		
Сърдечни аритмии <sup>п</sup>	Чести	Нечести
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>		

Системо-органен клас/предпочитан термин или нежелана реакция	Всички степени	Степен 3-4
Плеврален излив	Чести	Чести
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		
Диария	Много чести	Нечести
Болка в корема <sup>м</sup>	Много чести	Чести
Гадене	Много чести	Нечести
Повръщане	Чести	Нечести
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		
Обрив <sup>н</sup>	Много чести	
Сърбеж	Чести	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>		
Мускулно-скелетна болка <sup>о</sup>	Много чести	Чести
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		
Реакции на мястото на инжектиране <sup>р</sup>	Много чести	
Умора <sup>п</sup>	Много чести	Чести
Пирексия <sup>с</sup>	Много чести	Чести
Оток <sup>т</sup>	Много чести	Чести
<b>Изследвания</b>		
Повишени стойности на аланин аминотрансфераза	Чести	Чести
Повишени стойности на аспартат аминотрансфераза	Чести	Чести
Повишени стойности на креатинин в кръвта	Чести	
Понижени стойности на натрий в кръвта <sup>у</sup>	Чести	Нечести
Повишени стойности алкална фосфатаза	Чести	

Нежеланите реакции са оценени с помощта на NCI CTCAE версия 5,0

<sup>а</sup>Вирусна инфекция включва COVID-19, цитомегаловирусен хориоретинит, цитомегаловирусен колит, цитомегаловирусна инфекция, реактивиране на цитомегаловирусна инфекция, вирусен гастроентерит, херпес симплекс, реактивиране на херпес симплекс, херпес вирусна инфекция, херпес зостер, орален херпес, остър пост-COVID-19 синдром и варицела зостер вирусна инфекция

<sup>б</sup>Пневмония включва пневмония вследствие на COVID-19 и пневмония

<sup>в</sup>Инфекция на горните дихателни пътища включва ларингит, фарингит, инфекция с респираторен синцитиален вирус, ринит, риновирусна инфекция и инфекция на горните дихателни пътища

<sup>г</sup>Гъбична инфекция включва инфекция с кандида, кандидоза на хранопровода, кандидоза на устната кухина и орофарингеална кандидоза

<sup>д</sup>Сепсис включва бактериемия, сепсис и септичен шок

<sup>е</sup>Неутропения включва неутропения и намален брой на неутрофилите

<sup>ж</sup>Анемия включва анемия и понижен серумен феритин

<sup>з</sup>Тромбоцитопения включва намален брой на тромбоцитите и тромбоцитопения

<sup>и</sup>Лимфопения включва намален брой лимфоцити и лимфопения

<sup>й</sup>Събития, класифицирани въз основа на консенсусните критерии на Американското дружество за трансплантация и клетъчна терапия (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT)

<sup>к</sup>Клиничният синдром на туморен разпад е класифициран въз основа на критериите на Cairо-Bishop

<sup>л</sup>Сърдечни аритмии включват брадикардия, синусова брадикардия, синусова тахикардия, суправентрикуларна тахикардия и тахикардия

<sup>м</sup>Болка в корема включва дискомфорт в корема, болка в корема, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема и чувствителност на корема

<sup>н</sup>Обрив включва обрив, еритематозен обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, пруритичен обрив, пустулозен обрив и везикуларен обрив

<sup>о</sup>Мускулно-скелетна болка включва болка в гърба, болка в костите, болка в хълбока, мускулно-скелетна болка в гърдите, мускулно-скелетна болка, миалгия, болка във врата, несърдечна болка в гърдите, болка, болка в крайниците и болка в гръбнака

<sup>р</sup>Реакции на мястото на инжектиране включват синини на мястото на инжектиране, еритема на мястото на инжектиране, хипертрофия на мястото на инжектиране, възпаление на мястото на инжектиране, образуване на мястото на инжектиране, възел на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, пруритус на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране и уртикария на мястото на инжектиране

<sup>у</sup>Умора включва астения, умора и летаргия

<sup>ц</sup>Пирексия включва повишена телесна температура и пирексия

<sup>т</sup>Оток включва оток на лицето, генерализиран оток, оток, периферен оток, периферно подуване, подуване и подуване на лицето

<sup>з</sup>Понижени стойности на натрий в кръвта включват понижени стойности на натрий в кръвта и хипонатриемия

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Синдром на освобождаване на цитокини*

##### Схема за 2-етапно повишаване на дозата на стъпки (В-едроклетъчен лимфом и фоликуларен лимфом)

В проучване GCT3013-01, CRS от всяка степен се наблюдава при 58% (171/296) от пациентите с В-едроклетъчен лимфом и фоликуларен лимфом, лекувани с епкоритамаб при схемата на 2-етапно повишаване на дозата на стъпки. Честотата на Степен 1 е 35%, Степен 2 е 21% и Степен 3 се наблюдава при 2,4% от пациентите. Рецидивиращ CRS се наблюдава при 21% от пациентите. CRS от всяка степен се наблюдава при 9,8% от пациентите след въвеждащата доза (Цикъл 1, Ден 1), 13% след междинната доза (Цикъл 1, Ден 8), 51% след първата пълна доза (Цикъл 1, Ден 15), 6,5% след втората пълна доза (Цикъл 1, Ден 22) и 3,7% след третата пълна доза (Цикъл 2, Ден 1) или последващи дози. Медианата на времето до поява на CRS от последната приложена доза епкоритамаб е 2 дни (диапазон: от 1 до 12 дни). Медианата на времето до поява след първата пълна доза е 19,3 часа (диапазон: от <0,1 до 7 дни). CRS отшумява при 99% от пациентите, а медианата на продължителността на събитията на CRS е 2 дни (диапазон: от 1 до 54 дни).

При 171 пациенти, развили CRS, най-честите признаци и симптоми на CRS включват пирексия 99%, хипотония 32% и хипоксия 16%. Други признаци и симптоми на CRS при  $\geq 3\%$  от пациентите включват втрисане (11%), тахикардия (включително синусова тахикардия (11%)), главоболие (8,2%), гадене (4,7%) и повръщане (4,1%). Преходно повишени стойности на чернодробни ензими (ALT или AST > 3xULN) са съпътствали CRS при 4,1% от пациентите със CRS. Вижте точки 4.2 и 4.4 за насоки за проследяване и лечение.

##### Схема за 3-етапно повишаване на дозата на стъпки (фоликуларен лимфом)

В проучване GCT3013-01, CRS от всяка степен се наблюдава при 49% (42/86) от пациентите, лекувани с епкоритамаб при препоръчителната схема на 3-етапно повишаване на дозата на стъпки при фоликуларен лимфом. Честотата на Степен 1 е 40%, на Степен 2 е 9%. Не се съобщават събития на CRS от Степен  $\geq 3$ . Рецидивиращ CRS се наблюдава при 23% от пациентите. Повечето от събитията на CRS настъпват в Цикъл 1, когато при 48% от пациентите настъпва събитие. В Цикъл 1 CRS настъпва при 12% от пациентите след въвеждащата доза

(Цикъл 1, Ден 1), при 5,9% от пациентите – след междинната доза (Цикъл 1, Ден 8), при 15% от пациентите след втората междинна доза (Цикъл 1, Ден 15) и при 37% от пациентите след първата пълна доза (Цикъл 1, Ден 22). Медианата на времето до поява на CRS от последната приложена доза епкоритамаб е 59 часа (диапазон: от 1 до 8 дни). Медианата на времето до появата след първата пълна доза е 61 часа (диапазон: от 1 до 8 дни). CRS отзвучава при 100% от пациентите, а медианата на продължителността на събитията на CRS е 2 дни (диапазон: от 1 до 14 дни).

Сериозни нежелани реакции, дължащи се на CRS, се появяват при 28% от пациентите, които са получили епкоритамаб.

Отлагане на дозата поради CRS се е наложило при 19 % от пациентите, които са получили епкоритамаб.

При 42-мата пациенти, развили CRS при препоръчителната доза, най-честите ( $\geq 10\%$ ) признаци и симптоми на CRS включват пирексия (100%) и хипотония (14%). Освен употребата на кортикостероиди за овладяване на събитие на CRS при 12% от пациентите е използван тоцилизумаб.

#### *Синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки*

В проучване GCT3013-01, ICANS настъпва при 4,7% (18/382) от пациентите, лекувани с епкоритамаб, 3,1% развиват Степен 1 и 1,3% развиват Степен 2. При един пациент (0,3%) се развива случай на ICANS Степен 5 (летален). Медианата на времето до първата поява на ICANS от началото на лечението с епкоритамаб (Цикъл 1, Ден 1) е 18 дни (диапазон: от 8 до 141 дни). ICANS отзвучава при 94% (17/18) от пациентите с подходящо лечение. Медианата на времето до отшумяване на ICANS е 2 дни (диапазон: от 1 до 9 дни). От 18-те пациенти със ICANS, при 11% той се появява преди CRS, при 44% - едновременно със CRS, при 17% след появата на CRS и при 28% - без наличие на CRS.

#### *Сериозни инфекции*

##### *В-едроклетъчен лимфом*

В проучване GCT3013-01, сериозни инфекции от всяка степен настъпват при 25% (41/167) от пациентите с В-едроклетъчен лимфом, лекувани с епкоритамаб. Най-честите сериозни инфекции включват COVID-19 (6,6%), пневмония, причинена от COVID-19 (4,2%), пневмония с друг произход (3,6%), сепсис (2,4%), инфекция на горните дихателни пътища (1,8%), бактериемия (1,2%) и септичен шок (1,2%). Медианата на времето до настъпване на първата сериозна инфекция от началото на лечението с епкоритамаб (Цикъл 1, Ден 1) е 56 дни (диапазон: от 4 до 631 дни), с медиана на продължителност 15 дни (диапазон: от 4 до 125 дни). Инфекции Степен 5 настъпват при 7 пациенти (4,2%).

##### *Фоликуларен лимфом*

В проучване GCT3013-01 сериозни инфекции от всяка степен настъпват при 32% (68/215) от пациентите с фоликуларен лимфом, лекувани с епкоритамаб. Най-честите сериозни инфекции включват COVID-19 (8,8%), пневмония, причинена от COVID-19 (5,6%), пневмония (3,7%), инфекция на уринарния тракт (1,9%) и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (1,4%). Медианата на времето до настъпване на първата сериозна инфекция от началото на лечението с епкоритамаб (Цикъл 1, Ден 1) е 81 дни (диапазон: от 1 до 636 дни), с медиана на продължителност 18 дни (диапазон: от 4 до 249 дни). Събития на инфекция от Степен 5 настъпват при 8 пациенти (3,7%), 6 (2,8%) от които се приписват на COVID-19 или причинена от COVID-19 пневмония.

#### *Неутропения*

В проучване GCT3013-01, неутропения от всяка степен настъпва при 28% (105/382) от пациентите, включително 23% събития Степен 3-4. Медианата на времето до настъпване на първото събитие на неутропения/намален брой на неутрофилите е 65 дни (диапазон: от 2 до

750 дни), с медиана на продължителността 15 дни (диапазон: от 2 до 415 дни). От 105 пациенти, които имат неутропения/намален брой на неутрофилите, 61% получават G-CSF за лечение на състоянието.

#### *Синдром на туморен разпад*

В проучване GCT3013-01 TLS настъпва при 1,0% (4/382) от пациентите. Медианата на времето до началото е 18 дни (диапазон: от 8 до 33 дни), а медианата на продължителността е 3 дни (диапазон: от 2 до 4 дни).

#### *Активизиране на тумора*

В проучване GCT3013-01 активизиране на тумора се наблюдава при 1,6% (6/382) от пациентите, като всички са Степен 2. Медианата на времето до появата е 19,5 дни (диапазон: от 9 до 34 дни), а медианата на продължителността е 9 дни (диапазон: от 1 до 50 дни).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

В случай на предозиране, пациентът трябва да се наблюдава за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се назначи подходящо лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01FX27

#### Механизъм на действие

Епкоритамаб е хуманизирано биспецифично IgG1 антитяло, което се свързва със специфичен екстрацелуларен епитоп на CD20 върху В-клетките и с CD3 върху Т-клетките. Активността на епкоритамаб зависи от едновременното ангажиране на CD20-експресиращи ракови клетки и CD3-експресиращи ендогенни Т-клетки от епкоритамаб, който индуцира специфично Т-клетъчно активиране и Т-клетъчно медирано унищожаване на CD20-експресиращите клетки.

Fc фрагментът на епкоритамаб е заглушен, за да се предотвратят таргет - независими имунни ефекторни механизми, като антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), комплемент-зависима клетъчна цитотоксичност (complement-dependent cellular cytotoxicity, CDC) и антитяло-зависима клетъчна фагоцитоза (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP).

#### Фармакодинамични ефекти

Епкоритамаб индуцира бързо и продължително изчерпване на циркулиращите В-клетки (определено като брой CD19 В-клетки  $\leq 10$  клетки/ $\mu\text{l}$ ) при участниците, които имат откриваеми В-клетки при започване на лечението). При 21% от участниците (n=33) с DLBCL и 50% от участниците (n=56) с FL има откриваеми циркулиращи В-клетки при започване на лечението.

Преходно намаление на циркулиращите Т-клетки се наблюдава непосредствено след всяка доза в Цикъл 1, последвано от експанзия на Т-клетките в последващите цикли.

В проучване GCT3013-01 след подкожно приложение на епкоритамаб при препоръчителната схема на 2-етапно повишаване на дозата на стъпки при пациенти с LBCL, се наблюдават преходни и умерени повишения на циркулиращите нива на избрани цитокини (IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-2 и IL-10), предимно след първата пълна доза (48 mg), с пикови нива между 1 до 4 дни след приложение на дозата. Нивата на цитокините се връщат към изходното ниво преди следващата пълна доза, но повишаване на цитокините може да се наблюдава също и след Цикъл 1.

В проучване GCT3013-01 след подкожно приложение на епкоритамаб при препоръчителната схема на 3-етапно повишаване на дозата на стъпки при пациенти с FL медианата на нивата на IL-6, асоциирани с риск от CRS, остават постоянно ниски след всяка доза в Цикъл 1 и след това, особено след първата пълна доза, в сравнение с пациенти, които получават доза при 2-етапното повишение.

### Имуногенност

Често се откриват антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA). Честотата на ADA, възникнали в хода на лечението при схемата на 2-етапно повишаване на дозата на стъпки (0,16/0,8/48 mg) в комбинираната популация с DLBCL и FL е 3,4% (3,4 % положителни, 93,9% отрицателни и 2,7% неопределени, N=261 оценими пациенти) и 3,3% (3,3% положителни, 95% отрицателни и 1,7% неопределени, N= 60 оценими пациенти), съответно в проучванията GCT3013-01 и GCT3013-04.

Честотата на ADA, възникнали в хода на лечението при схемата на 3-етапно повишаване на дозата на стъпки (0,16/0,8/3/48 mg) в кохортата с FL за оптимизиране е 7% (7% положителни, 91,5% отрицателни и 1,4% неопределени, N=71 оценими пациенти) в проучване GCT3013-01. Участник се класифицира като неопределен, ако пациентът на изходно ниво е потвърден като ADA положителен, но няма потвърден положителен резултат по време на лечението или ако потвърдените ADA титри при положителните резултати по време на лечение са равни или по-ниски от тези от изходното ниво.

Не са наблюдавани доказателства за влияние на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността, но данните все още са ограничени. Неутрализиращи антитела не са оценявани.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### *Дифузен В-едроклетъчен лимфом*

Проучването GCT3013-01 е открито, многокохортно, многоцентрово проучване с едно рамо за оценка на епкоритамаб като монотерапия при пациенти с рецидивирал или рефрактерен В-едроклетъчен лимфом (large B-cell lymphoma, LBCL) след две или повече линии на системна терапия, включително дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL). Проучването включва част с повишаване на дозата и част с разширяване на обхвата на дозата. Частта на проучването с разширяване на обхвата на дозата включва кохорта с агресивен неходжкинов лимфом (aggressive non-Hodgkin lymphoma, aNHL), кохорта с индолентен NHL (indolent non-Hodgkin lymphoma, iNHL) и кохорта с мантилноклетъчен лимфом (mantle-cell lymphoma, MCL). Основната кохорта с aNHL се състои от пациенти с LBCL (N = 157), включително пациенти с DLBCL (N = 139, от тях 12 пациенти имат MYC, BCL2 и/или BCL6 мутации, т.е. DH/TH), с високостепенен В-клетъчен лимфом (high-grade B-cell lymphoma, HGBCL) (N = 9), с фоликуларен лимфом степен 3В (follicular lymphoma, FL) (N = 5) и пациенти с първичен медиастинал В-клетъчен лимфом (primary mediastinal B-cell lymphoma, PMBCL) (N = 4). В кохортата DLBCL 29% (40/139) от пациентите имат трансформиран DLBCL, произтичащ от индолентен лимфом. От пациентите, включени в проучването, се изисква да имат документирана CD20+ зряла В-клетъчна неоплазма според класификацията на СЗО 2016 или класификацията на СЗО 2008 на базата на представителен доклад от патологично изследване, които са претърпели неуспешна предшествваща автоложна трансплантация на хемопоеични

стволови клетки (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) или не отговарят на условията за автоложна HSCT, пациенти с брой лимфоцити  $< 5 \times 10^9/l$  и пациенти с поне една предшествваща терапия, съдържаща анти-CD20 моноклонално антитяло.

Проучването изключва пациенти със засягане на централната нервна система (ЦНС) от лимфом, предшествващо лечение с алогенна HSCT или трансплантация на солиден орган, хронично протичащи инфекциозни заболявания, всички пациенти с известен нарушен Т-клетъчен имунитет, креатининов клирънс по-нисък от 45 ml/min, аланин аминотрансфераза със стойност  $> 3$  пъти над горната граница на нормата, сърдечна фракция на изтласкване под 45% и известно клинично значимо сърдечно-съдово заболяване. Ефикасността е оценена при 139 пациенти с DLBCL, които са получили поне една доза епкоритамаб, приложен подкожно в цикли с продължителност 4 седмици, т.е. 28 дни. Монотерапията с епкоритамаб е прилагана по препоръчителната схема на 2-етапно повишаване на дозата на стъпки, както следва:

- Цикъл 1: епкоритамаб 0,16 mg на Ден 1; 0,8 mg на Ден 8; 48 mg на Ден 15 и Ден 22
- Цикли 2-3: епкоритамаб 48 mg на Дни 1, 8, 15 и 22
- Цикли 4-9: епкоритамаб 48 mg на Дни 1 и 15
- Цикли 10 и по-нататък: епкоритамаб 48 mg на Ден 1

Пациентите продължават да получават епкоритамаб до прогресия на заболяването или до настъпване на неприемлива токсичност.

Демографските данни и характеристиките на изходно ниво са представени в Таблица 8.

**Таблица 8 Демографски данни и характеристики на изходно ниво на пациенти с DLBCL в проучването GCT3013-01**

Характеристики	(N = 139)
Възраст	
Медиана, години (мин., макс.)	66 (22; 83)
< 65 години, n (%)	66 (47)
65 до < 75 години, n (%)	44 (32)
$\geq 75$ години, n (%)	29 (21)
Мъже, n (%)	85 (61)
Раса, n (%)	
Бели	84 (60)
Азиатци	27 (19)
Други	5 (4)
Не е съобщено	23 (17)
Функционален статус по ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Стадий на заболяването <sup>b</sup> при първоначалната диагноза, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Брой предшествващи линии антилимфомна терапия	
Медиана (мин., макс.)	3 (2; 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
$\geq 4$ , n (%)	51 (37)
История на заболяването за DLBCL; n (%)	
Нововъзникнал DLBCL	97 (70)
DLBCL, трансформиран от индолентен лимфом	40 (29)
FISH анализ на централна лаборатория <sup>r</sup> , N = 88	

Характеристики	(N = 139)
Лимфом с двойна/тройна мутация (double/triple hit), n(%)	12 (14)
Предшестваща автоложна HSCT	26 (19)
Предшестваща терапия; n (%)	
Предшестваща CAR-T терапия	53 (38)
Първично рефрактерно заболяване <sup>a</sup>	82 (59)
Рефрактерен на $\geq 2$ последователни линии на предшестваща антилимфомна терапия <sup>b</sup>	104 (75)
Рефрактерен на последната линия на системна антинеопластична терапия <sup>b</sup>	114 (82)
Рефрактерен на предшестваща анти-CD20 терапия	117 (84)
Рефрактерен на CAR-T терапия	39 (28)
<sup>a</sup> Пациентът се счита с първично рефрактерно заболяване, ако е рефрактерно на антилимфомна терапия от първа линия. <sup>b</sup> Пациентът се счита с рефрактерно заболяване, ако е налице прогресия на заболяването по време на терапията или прогресия на заболяването в рамките на < 6 месеца след завършване на терапията. Пациентът се счита с рецидив, ако е има рецидив на заболяването $\geq 6$ месеца след завършване на терапията. <sup>c</sup> Според стадиращата система от Ан Арбър. <sup>d</sup> Извършен е <i>post hoc</i> FISH анализ на налични диагностични срезове на туморна тъкан на изходно ниво при 88 пациенти с DLBCL, в централна лаборатория.	

Първичната крайна точка за ефикасност е честота на общ отговор (overall response rate, ORR), определен по класификацията от Лугано (2014), както е оценено от Независима комисия за преглед (Independent Review Committee, IRC). Медианата на времето за проследяване е 15,7 месеца (диапазон: от 0,3 до 23,5 месеца). Медианата на продължителността на експозиция е 4,1 месеца (диапазон: от 0 до 23 месеца).

**Таблица 9 Резултати за ефикасност в проучването GCT3013-01 при пациенти с DLBCL<sup>a</sup>**

Крайна точка IRC оценка	Епкоритамаб (N = 139)
ORR <sup>b</sup> , n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53,3; 70)
CR <sup>b</sup> , n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16,3; 30,9)
DOR <sup>b</sup>	
Медиана (95% CI), месеци	15,5 (9,7; NR)
DOCR <sup>b</sup>	
Медиана (95% CI), месеци	NR (12,0; NR)
TTR, медиана (диапазон), месеци	1,4 (1; 8,4)
CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор; DOR = продължителност на отговора; DOCR = продължителност на пълния отговор; IRC = Независима комисия за преглед; ORR = честота на общ отговор; PR = частичен отговор; TTR = време до отговор <sup>a</sup> Определено по класификацията от Лугано (2014), оценено от Независима комисия за преглед (IRC) <sup>b</sup> Включени пациенти с първоначална PD по класификацията от Лугано или IR по LYRIC, които по-късно са получили PR/CR.	

Медианата на времето до CR е 2,6 месеца (диапазон: от 1,2 до 10,2 месеца).

## Фоликуларен лимфом

Проучване GCT3013-01 е открито, многокохортно, многоцентрово изпитване с едно рамо за оценка на епкоритамаб като монотерапия при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен фоликуларен лимфом (FL) след две или повече линии на системна терапия. Проучването включва част с повишаване на дозата, част с разширяване на обхвата на дозата и част за оптимизация с 3-етапно повишение на дозата на стъпки. Частта на проучването с разширяване на обхвата на дозата включва кохорта с агресивен неходжкинов лимфом (aggressive non-Hodgkin lymphoma, aNHL), кохорта с индолентен NHL (indolent NHL, iNHL) и кохорта с мантелноклетъчен лимфом (MCL). Основната кохорта с iNHL включва пациенти с FL. От пациентите, включени в проучването, се изисква да имат документирана CD20+ зряла В-клетъчна неоплазма според класификацията на СЗО 2016 или класификацията на СЗО 2008 на базата на представителен доклад от патологично изследване с хистологично потвърден FL 1-3A при първоначалната диагноза без клинични или патологични данни за трансформация. Всички пациенти имат рецидивиращо или рефрактерно заболяване до последната предходна линия на терапия и са лекувани предварително с най-малко 2 линии на системна антинеопластична терапия, включително поне една предшестваща терапия, съдържаща анти-CD20 моноклонално антитяло и алкилиращо средство или леналидомид. От проучването са изключени пациенти със засягане на ЦНС от лимфом, алогенна HSCT или трансплантация на солиден орган, неовладени активни инфекциозни заболявания, всички пациенти, за които е известно, че са с нарушен Т-клетъчен имунитет, креатининов клирънс по-нисък от 45 ml/min, аланин аминотрансфераза със стойност > 3 пъти над горната граница на нормата и сърдечна фракция на изтласкване под 45%. Ефикасността е оценена при 128 пациенти, които са получили епкоритамаб подкожно (s.c.) в цикли от 4 седмици, т.е. 28 дни. Епкоритамаб е приложен като монотерапия по схемата на 2-етапно повишаване на дозата на стъпки както следва:

- Цикъл 1: епкоритамаб 0,16 mg на Ден 1; 0,8 mg на Ден 8; 48 mg на Ден 15 и 48 mg на Ден 22
- Цикли 2-3: епкоритамаб 48 mg на Дни 1, 8, 15 и 22
- Цикли 4-9: епкоритамаб 48 mg на Дни 1 и 15
- Цикли 10 и нататък: епкоритамаб 48 mg на Ден 1

Пациентите продължават да получават епкоритамаб до прогресия на заболяването или до настъпване на неприемлива токсичност.

Медианата на броя започнати цикли е 8, а 60% получават 6 цикъла.

Демографските данни и характеристиките на изходно ниво са представени в Таблица 10.

**Таблица 10 Демографски данни и характеристики на изходно ниво на пациенти с FL в проучването GCT3013-01**

Характеристики	(N = 128)
Възраст	
Медиана, години (мин., макс.)	65 (39; 84)
< 65 години, n (%)	61 (48)
65 до < 75 години, n (%)	50 (39)
≥ 75 години, n (%)	17 (13)
Мъже, n (%)	79 (62)
Раса, n (%)	
Бели	77 (60)
Азиатци	7 (6)
Други	2 (1,6)
Не е съобщено	42 (33)
Функционален статус по ECOG; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)

Характеристики	(N = 128)
2	7 (6)
Брой предшестващи линии на терапия, n (%)	
Медиана (мин., макс.)	3 (2; 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥4	40 (31)
Стадираща система от Ан Арбър; (%)	
Стадий III/IV	109 (85)
FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) на изходното ниво, n (%)	
2	31 (24)
3- 5	78 (61)
С голям туморен товар, n (%)	33 (26)
Предходна терапия; n (%)	
Автоложна трансплантация на стволови клетки	24 (19)
Химерен антигенен рецептор (Chimeric antigen receptor, (CAR)-Т клетъчна терапия	6 (5)
Терапия с ритуксимаб плюс леналидомид	27 (21)
PI3K инхибитор	29 (23)
Прогресия на заболяването в рамките на 24 месеца от първата системна терапия	67 (52)
Рефрактерни на:	
≥ 2 последователни линии на предшестваща антилимфомна терапия	70 (55)
Последната линия на системна антинеопластична терапия	88 (69)
Предшестваща терапия, съдържаща анти-CD20 моноклонално антитяло	101 (79)
И двете: терапия, съдържаща анти-CD20 моноклонално антитяло и терапия с алкилиращо средство	90 (70)

Ефикасността е установена на базата на честота на общ отговор (ORR), определен по класификацията от Лугано (2014), както е оценен от Независима комисия за преглед (IRC). Медианата на времето за проследяване на продължителност на отговора (DOR) е 16,2 месеца. Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 11.

**Таблица 11 Резултати за ефикасност в проучването GCT3013-01 при пациенти с FL**

Крайна точка <sup>a</sup> Оценка на IRC	Епкоритамаб (N = 128)
ORR <sup>b</sup> , n (%)	106 (83)
(95% CI)	(75,1; 88,9)
CR <sup>b</sup> , n (%)	81 (63)
(95% CI)	(54,3; 71,6)
PR, n (%)	25 (20)
(95% CI)	(13,1; 27,5)
DOR <sup>b</sup>	
Медиана (95% CI), месеци	21,4 (13,7; NR)
DOCR <sup>b</sup>	
Медиана (95% CI), месеци	NR (21,4; NR)
12-месечна оценка, % (95% CI)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, медиана (диапазон), месеци	1,4 (1; 3)

Крайна точка <sup>a</sup> Оценка на IRC	Епкоритамаб (N = 128)
CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор; DOR = продължителност на отговора; DOCR = продължителност на пълния отговор; IRC = независима комисия за преглед; ORR = честота на общ отговор; PFS = преживяемост без прогресия; TTR = време до отговор <sup>a</sup> определено по класификацията от Лугано (2014), както е оценено от Независима комисия за преглед (IRC) <sup>б</sup> Включени пациенти с PD по класификацията от Лугано или IR по LYRIC, които по-късно са получили PR/CR	

Медианата на времето до CR е 1,5 месеца (диапазон: 1,2 до 11,1 месеца).

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с епкоритамаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на зрели В-клетъчни злокачествени заболявания, съгласно решение на Плана за педиатрично изследване (Paediatric Investigation Plan, PIP), за разрешеното показание (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

### Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т.нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Популационната фармакокинетика след подкожно приложение на епкоритамаб е описана чрез двукомпартиментен модел с абсорбция от първи порядък и таргет-медирано елиминиране на лекарството. Наблюдава се умерена до висока фармакокинетична вариабилност при епкоритамаб, характеризираща се с интериндивидуална вариабилност (inter-individual variability, IV) с 25,7% до 137,5% коефициент на вариация (coefficient of variation, CV) за фармакокинетичните параметри на епкоритамаб.

При пациенти с LBCL в проучване GCT3013-01, въз основа на индивидуално оценени експозиции с помощта на популационно фармакокинетично моделиране, след препоръчителната схема на 2-етапно повишаване на дозата на стъпки подкожно приложена доза на епкоритамаб от 48 mg, геометричната средна стойност на (% CV)  $C_{max}$  на епкоритамаб е 10,8 µg/ml (41,7%) и  $AUC_{0-7d}$  е 68,9 ден\*µg/ml (45,1%) в края на седмичната схема на прилагане. Стойността на  $C_{trough}$  на Седмица 12 е 8,4 (53,3%) µg/ml. Геометричната средна стойност на (% CV)  $C_{max}$  на епкоритамаб е 7,52 µg/ml (41,1%) и  $AUC_{0-14d}$  е 82,6 ден\*µg/ml (49,3%) в края на схемата q2w. Стойността на  $C_{trough}$  за схемата q2W е 4,1 (73,9%) µg/ml. Геометричната средна стойност на (% CV)  $C_{max}$  на епкоритамаб е 4,76 µg/ml (51,6%) и  $AUC_{0-28d}$  е 74,3 ден\*µg/ml (69,5%) в стационарно състояние по време на схемата q4w. Стойността на  $C_{trough}$  за схемата q4W е 1,2 (130%) µg/ml.

Параметрите на експозиция на епкоритамаб при пациенти с FL съответстват на параметрите на експозиция, наблюдавани при пациентите с LBCL. Експозициите на епкоритамаб са подобни между пациентите с FL, които получават схемата на 3-етапно повишаване на дозата на стъпки и схемата на 2-етапно повишаване на дозата на стъпки, с изключение на преходно по-ниските концентрации в края на дозовия интервал, както се очаква, в Цикъл 1, Ден 15 след втората междинна доза (3 mg), при схемата на 3-етапно повишаване на дозата на стъпки в сравнение с първата пълна доза от 48 mg при схемата на 2-етапно повишаване на дозата на стъпки.

### Абсорбция

Пиковите концентрации се достигат за около 3-4 дни ( $T_{max}$ ) при пациенти с LBCL, получаващи пълната доза 48 mg.

### Разпределение

Геометричната средна стойност на (% CV) централния обем на разпределение е 8,27 l (27,5%), а привидният обем на разпределение в стационарно състояние е 25,6 l (81,8%) на базата на популационно фармакокинетично моделиране.

### Биотрансформация

Метаболитният път на епкоритамаб не е директно проучен. Подобно на други терапевтични протеини, епкоритамаб се очаква да се разгради до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболитни пътища.

### Елиминиране

Очаква се епкоритамаб да претърпи насищаем таргет медиран клирънс. Средният геометричен (% CV) клирънс (l/ден) е 0,441 (27,8%). Полуживотът на епкоритамаб зависи от концентрацията. Средният геометричен полуживот на пълната доза епкоритамаб (48 mg), получен от популационен фармакокинетичен модел, варира от 22 до 25 дни въз основа на честотата на прилагане.

### Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на епкоритамаб (AUC в Цикъл 1 в рамките на приблизително 36%) въз основа на възраст (20 до 89 години), пол или раса/етническа принадлежност (бели, азиатци и други), лека до умерена степен на бъбречно увреждане креатининов клирънс ( $CL_{Cr} \geq 30$  ml/min до  $CL_{Cr} < 90$  ml/min) и лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин  $\leq$  ULN и AST  $>$  ULN или общ билирубин 1 до 1,5 пъти ULN при каквато и да е стойност на AST) след отчитане на разликите в телесното тегло. Не са проучвани пациенти с тежка до терминална бъбречна недостатъчност ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) или тежка степен на чернодробно увреждане (общ билирубин  $>$  3 пъти ULN при каквато и да е стойност на AST). Налице са много ограничени данни при умерена степен на чернодробно увреждане (общ билирубин  $>$  1,5 до 3 пъти ULN при каквато и да е стойност на AST, N = 1). Поради това фармакокинетиката на епкоритамаб е неизвестна при тези популации.

Подобно на други терапевтични протеини, телесното тегло (39 до 172 kg) има статистически значим ефект върху фармакокинетиката на епкоритамаб. Въз основа на анализ на експозиция-отговор и клинични данни, като се вземат предвид експозициите при пациенти или с ниско телесно тегло (напр. 46 kg), или с високо телесно тегло (напр. 105 kg) и при различните категории на телесното тегло ( $< 65$  kg,  $65- < 85$ ,  $\geq 85$ ), ефектът върху експозициите не е клинично значим.

### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на епкоритамаб при деца не е установена.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Фармакология и/или токсикология при животните

Не са провеждани проучвания с епкоритамаб за репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при животни.

Ефекти, като цяло съответстващи на фармакологичния механизъм на действие на епкоритамаб, са наблюдавани при дългоопашати макаци. Тези находки включват свързани с дозата неблагоприятни клинични признаци (включително повръщане, намалена активност и смъртност при високи дози) и освобождаване на цитокини, обратими хематологични изменения, обратимо изчерпване на В-клетките в периферната кръв и обратимо намалена лимфоиден целуларитет във вторичните лимфоидни тъкани.

#### Мутагенност

Не са провеждани проучвания за мутагенност с епкоритамаб.

#### Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с епкоритамаб.

#### Нарушения на фертилитета

Не са провеждани проучвания с епкоритамаб за фертилитета при животни, но при проучване за обща токсичност с продължителност 5 седмици, епкоритамаб не причинява токсични промени в репродуктивните органи на мъжки или женски дългоопашати макаци при дози до 1 mg/kg/седмица интравенозно. Експозициите (AUC) (осреднени във времето за 7 дни) при високата доза при дългоопашати макаци са подобни на тези при пациенти (AUC<sub>0-7d</sub>), получаващи препоръчителната доза.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат  
Оцетна киселина  
Сорбитол (E420)  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти и/или разредители, с изключение на посочените в точка 6.6.

### 6.3 Срок на годност

#### Неотворен флакон

2 години

#### Приготвен епкоритамаб

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване за 24 часа при 2°C до 8°C, включително до 12 часа при стайна температура (20-25°C).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако приготвянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Излагането на дневна светлина трябва да се сведе до минимум. Преди приложение разтворът епкоритамаб трябва да се остави да се темперира до стайна температура. Изхвърлете неизползания разтвор епкоритамаб след допустимото време за съхранение.

#### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първо отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

#### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка, покрита с флуорополимер на контактното място, и алуминиева обкатка с пластмасово оранжево отчупващо се капаче, съдържащ 48 mg на 0,8 ml инжекционен разтвор.

Всяка картонена опаковка съдържа един флакон.

#### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Епкоритамаб трябва да се приготви и приложи от медицинско лице като подкожна инжекция. Всеки флакон епкоритамаб е предназначен само за еднократна употреба.

Всеки флакон съдържа излишък от лекарствения продукт, което позволява изтегляне на обозначеното количество.

Приложението на епкоритамаб се извършва в рамките на 28-дневни цикли, като се следва схемата на прилагане в точка 4.2.

Преди приложение епкоритамаб трябва да се провери визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета. Инжекционният разтвор трябва да е безцветен до бледожълт. Разтворът не трябва да се използва, ако е с променен цвят, мътен или ако в него има чужди частици.

Указания за приготвяне на пълна доза от 48 mg - Не е необходимо разреждане

**Флаконът Terkinly 48 mg се предоставя като готов за употреба разтвор, който не се нуждае от разреждане преди прилагане.**

Епкоритамаб трябва да се приготви като се използва асептична техника. Не е необходимо филтриране на разтвора.

1)	Подготвяне на флакона с епкоритамаб а) Извадете от хладилника един флакон епкоритамаб 48 mg с <b>оранжева</b> капачка. б) Оставете флакона да се темперира до стайна температура за не повече от 1 час. в) Внимателно завъртете флакона епкоритамаб. <b>НЕ</b> разбърквайте и не разклащайте енергично флакона.
2)	Изтегляне на доза Изтеглете <b>0,8 ml епкоритамаб</b> в спринцовка.
3)	Обозначаване на спринцовката

Обозначете спринцовката с името на продукта, количеството на активното вещество в дозата (48 mg), датата и часа от деня. За информация относно съхранението на приготвения епкоритамаб вижте точка 6.3.

- 4) Изхвърлете флакона и неизползаното количество епкоритамаб в съответствие с местните изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/23/1759/002

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 22 септември 2023 г.

Дата на последно подновяване: 17 юли 2024 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- E. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум, свързани със свеждане до минимум на важните идентифицирани рискове от CRS и ICANS, се състоят от карта на пациента, предназначена за пациенти, лекувани с епкоритамаб.

Преди пускането на пазара на епкоритамаб във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на картата на пациента, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата с националния компетентен орган.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където епкоритамаб се предлага на пазара, медицинските специалисти, които се очаква да предписват епкоритамаб, и пациентите, лекувани с епкоритамаб, имат достъп до/имат карта на пациента, която трябва да информира и обяснява на пациентите рисковете от CRS и ICANS.

**Картата на пациента ще съдържа следните ключови елементи:**

- Предоставяне на информация относно признаците/симптомите на CRS и ICANS
  - Предупреждение за пациентите да се свържат незабавно с техните медицински специалисти/спешна помощ, ако забележат някой от признаците или симптомите на CRS и ICANS
  - Предупредително съобщение за медицинските специалисти, лекуващи пациента по което и да е време, включително в условия на спешност, че пациентът използва епкоритамаб
  - Данни за контакт на лекаря, който предписва епкоритамаб.
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): ПРУ трябва да предостави актуализирания доклад от клинично проучване (CRS) за частта с повишаване на дозата на проучване GCT3013-01.	22 декември 2023 г.

**Е. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърди безопасността и ефикасността на епкоритамаб при лечението на рецидивирал или рефрактерен DLBCL след две или повече линии на системна терапия, трябва да се представят първичния (включващ окончателен анализ за обща преживяемост (OS)) и окончателния доклад от клинично проучване (CRS) за проучване GCT3013-05. - Първичен CSR анализ (включващ окончателен анализ на OS) – краен срок: второ тримесечие на 2026 г.	Второ тримесечие на 2026 г.

Описание	Срок
- Окончателен CSR – краен срок: първо тримесечие на 2029 г.	Първо тримесечие на 2029 г.
За да се потвърди безопасността и ефикасността на епкоритамаб при лечението на рецидивирал или рефрактерен DLBCL след две или повече линии системна терапия, ППУ трябва да предостави окончателния CSR за основната кохорта с aNHL от проучване GCT3013-01.	Трето тримесечие на 2026 г.
<p>За да се потвърди безопасността и ефикасността на епкоритамаб при лечението на рецидивирал или рефрактерен FL след две или повече линии системна терапия, основната iNHL кохорта за разширяване на обхвата на дозата от проучването GCT3013-01 и FL кохортата за оптимизиране на дозата от проучването GCT3013-01 трябва да се представят</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Окончателен CSR за основната iNHL кохорта за разширяване на обхвата на дозата – краен срок: второ тримесечие на 2028 г.</li> <li>- Окончателен CSR за FL кохортата за оптимизиране на дозата – краен срок: трето тримесечие на 2029 г.</li> </ul>	Второ тримесечие на 2028 г. Трето тримесечие на 2029 г.
За да се потвърди ползата от епкоритамаб при рецидивиращ или рефрактерен FL, ППУ провежда проучване фаза 3 (проучване M20-638), за да оцени безопасността и ефикасността на епкоритамаб в комбинация с R <sup>2</sup> в сравнение със самостоятелно приложение на R <sup>2</sup> при участници с рецидивиращ или рефрактерен FL след поне една предходна схема на химиоимунотерапия, съдържаща анти-CD20. Окончателният CRS ще бъде подаден. Окончателен CRS – краен срок: четвърто тримесечие на 2030 г.	Четвърто тримесечие на 2030 г.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Теркинly 4 mg/0,8 ml инжекционен разтвор  
епкоритамаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон съдържа 4 mg епкоритамаб в 0,8 ml при концентрация 5 mg/ml.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев ацетат трихидрат, оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 80, вода за инжекции.

За допълнителна информация, прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

инжекционен разтвор

4 mg/0,8 ml

1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение

Само за еднократна употреба.

**Да се разрези преди подкожно приложение за дозите 0,16 mg и 0,8 mg. Не се изисква разреждане за дозата 3 mg.**

Преди употреба прочетете листовката.

Отворете тук

За повече информация относно Теркинly, посетете [www.tepkinly.eu](http://www.tepkinly.eu) или сканирайте този код.  
QR код, който ще бъде включен

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/23/1759/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Terkinly 4 mg/0,8 ml инжекция  
епкоритамаб  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,8 ml

**6. ДРУГО**

AbbVie (като лого)

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Терkinly 48 mg инжекционен разтвор  
епкоритамаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон съдържа 48 mg епкоритамаб в 0,8 ml при концентрация 60 mg/ml.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев ацетат трихидрат, оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 80, вода за инжекции.

За допълнителна информация, прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор

1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

Отворете тук

За повече информация относно Терkinly, посетете [www.tepkinly.eu](http://www.tepkinly.eu) или сканирайте този код.  
QR код, който ще бъде включен

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/23/1759/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Terkinly 48 mg инжекция  
епкоритамаб  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,8 ml

**6. ДРУГО**

AbbVie (като лого)

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Terkinly 4 mg/0,8 ml инжекционен разтвор епкоритамаб (epcoritamab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
  - Вашият лекар ще Ви даде карта на пациента. Прочетете я внимателно и следвайте указанията, описани в нея. Носете картата на пациента винаги със себе си.
  - Винаги показвайте картата на пациента на лекаря или медицинската сестра при посещение или ако отидете в болница.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт, или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Terkinly и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Terkinly
3. Как ще Ви се прилага Terkinly
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Terkinly
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Terkinly и за какво се използва

##### Какво представлява Terkinly

Terkinly е противораково лекарство, което съдържа активното вещество епкоритамаб. Terkinly се използва самостоятелно (монотерапия) за лечение на възрастни пациенти, които имат рак на кръвта, наречен дифузен В-едроклетъчен лимфом (ДВЕКЛ) или фоликуларен лимфом (ФЛ), когато заболяването се е възобновило или не се е повлияло от предишно лечение след поне две предходни терапии.

##### Как действа Terkinly

Епкоритамаб е специално разработен, за да помогне на имунната Ви система да атакува клетките на рака (лимфома). Епкоритамаб действа, като се прикрепва за имунните и ракови клетки в тялото Ви, свързвайки ги така, че Вашата имунна система да може да унищожи раковите клетки.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Terkinly

### Не използвайте Terkinly

Ако сте алергични към епкоритамаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Terkinly.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Terkinly, ако:

- имате настоящи или минали проблеми с нервната система – като припадъци
- имате инфекция
- трябва да Ви бъде поставена ваксина или знаете, че може да се наложи да Ви направят такава в близко бъдеще.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Terkinly.

Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите симптоми на някоя от нежеланите реакции, изброени по-долу, по време на или след лечение с Terkinly. Може да се нуждаете от допълнително медицинско лечение.

- **Синдром на освобождаване на цитокини** – животозастрашаващо състояние, причиняващо повишена температура, повръщане, затруднено дишане/задух, втрисане, ускорен сърдечен пулс, главоболие и замаяване или световъртеж, свързано с лекарства, които стимулират Т-клетките.
  - Преди всяка подкожна инжекция може да Ви бъдат дадени лекарства, които спомагат за намаляване на възможните ефекти на синдрома на освобождаване на цитокини.
- **Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки** - симптомите могат да включват проблеми с използването на езика (включително говорене, разбиране, писане и четене), сънливост, обърканост/дезориентация, мускулна слабост, гърчове, оток на част от мозъка и загуба на памет.
- **Инфекции** – може да получите признаци на инфекция като повишена температура 38°C или по-висока, втрисане, кашлица или болка при уриниране, като симптомите могат да варират в зависимост от местоположението на инфекцията в тялото.
- **Синдром на туморен разпад** – някои хора могат да получат необичайни нива на някои соли в кръвта, причинени от бързото разграждане на раковите клетки по време на лечението. Това е синдром на туморен разпад.
  - Вашият лекар или медицинска сестра ще направят кръвни изследвания, за да проверят за това състояние. Преди всяка подкожна инжекция трябва да сте добре хидратирани и може да Ви бъдат дадени други лекарства, които да помогнат за намаляване на високите нива на пикочна киселина. Те могат да помогнат за намаляване на възможните ефекти от синдрома на туморен разпад.
- **Активизиране на тумора** – тъй като Вашият тумор се разрушава, той може да реагира и да изглежда, че се влошава – това се нарича „реакция на активизиране на тумора“.

## **Деца и юноши**

Terkinly не се препоръчва при деца и юноши под 18 години, тъй като няма информация за употреба в тази възрастова група.

## **Други лекарства и Terkinly**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или използвате, наскоро сте приемали или използвали, или е възможно да приемате или използвате други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта и билкови лекарства.

## **Бременност**

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Не използвайте Terkinly ако сте бременна, тъй като може да повлияе на нероденото Ви бебе. Вашият лекар може да поиска да направите тест за бременност, преди да започнете лечението.

## **Контрацепция**

Ако сте жена, която може да има деца, трябва да използвате ефективна контрацепция, за да избегнете забременяване, докато приемате Terkinly и най-малко 4 месеца след последната доза Terkinly. Ако забременеете по време на лечението, трябва незабавно да говорите с Вашия лекар.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра за подходящи методи за контрацепция.

## **Кърмене**

Не трябва да кърмите по време на лечението с Terkinly и най-малко 4 месеца след последната доза. Не е известно дали Terkinly преминава в кърмата и дали може да повлияе на бебето Ви.

## **Фертилитет**

Въздействието на Terkinly върху мъжкия и женския фертилитет не е известно.

## **Шофиране и работа с машини**

Поради възможните симптоми на синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки, трябва да внимавате, докато шофирате, карате велосипед или използвате тежки или потенциално опасни машини. Ако в момента имате такива симптоми, избягвайте тези дейности и се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Вижте точка 4 за повече информация относно нежеланите реакции.

## **Terkinly съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **Terkinly съдържа сорбитол**

Това лекарство съдържа 21,9 mg сорбитол на флакон, които са еквивалентни на 27,33 mg/ml.

## Terkinly съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа 0,42 mg полисорбат 80 на флакон, еквивалентно на 0,4 mg/ml. Полисорбат 80 може да предизвика алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате известни алергии.

### 3. Как ще Ви се прилага Terkinly

Лекар с опит в лечението на рак ще се погрижи за Вашето лечение. Следвайте схемата на лечение, обяснена Ви от Вашия лекар.

Terkinly ще Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра като подкожна инжекция. Terkinly ще Ви бъде прилаган на цикли от по 28 дни съгласно схема на прилагане, предписана от Вашия лекар.

Terkinly ще Ви бъде приложен, съгласно следната схема

Цикъл	Схема на прилагане
Цикли от 1 до 3	Ежеседмично
Цикли от 4 до 9	На всеки две седмици
Цикли 10 и по-нататък	На всеки четири седмици

Могат да Ви бъдат дадени други лекарства, преди да Ви бъде приложен Terkinly. Целта е да се предотвратят реакции като синдром на освобождаване на цитокини и повишена температура по време на Цикъл 1 (и евентуално при бъдещи цикли).

Тези лекарства могат да включват:

- кортикостероиди – като дексаметазон, преднизолон или еквивалент
- антихистамин – като дифенхидрамин
- парацетамол

#### Ако имате дифузен В-едроклетъчен лимфом (ДВЕКЛ)

Първата пълна доза (48 mg) Terkinly ще Ви бъде приложена на Цикъл 1, Ден 15. Вашият лекар ще наблюдава как действа лечението Ви и ще Ви помоли да останете в болница в рамките на 24 часа след първата пълна доза (48 mg), защото тогава е най-вероятно да се проявят нежелани реакции като синдром на освобождаване на цитокини, синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефеторни клетки и повишена температура.

#### Ако имате фоликуларен лимфом (ФЛ)

Първата пълна доза (48 mg) Terkinly ще Ви бъде приложена на Цикъл 1, Ден 22.

Terkinly ще Ви се прилага дотогава, докато Вашият лекар смята, че имате полза от лечението.

Вашият лекар може да отложи или напълно да спре лечението Ви с Terkinly, ако имате определени нежелани реакции.

#### **Ако сте пропуснали да използвате Terkinly**

Ако забравите или пропуснете часа си при лекаря, незабавно си запишете нов. За да бъде лечението напълно ефективно, е много важно да не пропускате доза.

#### **Ако сте спрели употребата на Terkinly**

Не спирайте лечението с Terkinly, освен ако не сте го обсъдили с Вашия лекар. Това се налага, защото спирането на лечението може да влоши състоянието Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### Сериозни нежелани реакции

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някой от симптомите на следните сериозни нежелани реакции. Може да получите само един или няколко от тези симптоми.

**Синдром на освобождаване на цитокини (много честа:** може да засегне повече от 1 на 10 души)

Симптомите може да включват:

- повишена температура
- повръщане
- замаяване или световъртеж
- втрисане
- учестен пулс
- затруднено дишане/задух
- главоболие

**Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (честа:** може да засегне до 1 на 10 души)

- въздейства върху нервната система, като симптомите могат да се проявят дни или седмици след приложението на инжекцията и първоначално може да са едва забележими. Някои от тези симптоми могат да са признаци на сериозна имунна реакция, наречена „синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки“. Симптомите могат да включват:
  - затруднено говорене или писане
  - сънливост
  - обърканост/дезориентация
  - мускулна слабост
  - припадъци
  - загуба на паметта

**Синдром на туморен разпад (честа:** може да засегне до 1 на 10 души)

Симптомите може да включват:

- повишена температура
- втрисане
- повръщане
- обърканост
- задух
- припадъци
- неравномерен сърдечен ритъм
- тъмна или мътна урина
- необичайна отпадналост
- мускулна или ставна болка

##### Други нежелани реакции

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някой от симптомите на следните нежелани реакции или ако те се влошат:

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 на 10 души

- вирусна инфекция

- пневмония (белодробна инфекция)
- инфекции на горните дихателни пътища
- намален апетит
- болка в костите, ставите, сухожилията и мускулите
- болка в областта на корема
- главоболие
- гадене
- диария
- обрив
- умора
- реакции на мястото на инжектиране
- повишена температура
- оток

Кръвните изследвания може да покажат:

- ниски нива на вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекцията (неутропения)
- ниски нива на червените кръвни клетки, което може да причини умора, бледа кожа и задух (анемия)
- ниски нива на тромбоцитите в кръвта, което може да доведе до кървене и получаване на синини (тромбоцитопения)
- намаляване на броя на вид бели кръвни клетки, наречени лимфоцити, което може да повлияе на способността на организма да се бори с инфекцията (лимфопения)

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- повишена температура, дължаща се на инфекцията, когато имате ниски нива на белите кръвни клетки (фебрилна неутропения)
- болезнени, подути лимфни възли, болка в гръдния кош, кашлица или затруднено дишане, болка на мястото на тумора (активизиране на тумора)
- гъбични инфекции (причинени от вид микроби, наречени гъбички)
- инфекция на кожата
- животозастрашаваща реакция на организма към инфекцията (сепсис)
- бързо разпадане на туморни клетки, което води до химични промени в кръвта и увреждане на органи, включително бъбреци, сърце и черен дроб (синдром на туморен разпад)
- неравномерен сърдечен ритъм
- събиране на течност около белите дробове, която може да затрудни дишането (плеврален излив)
- повръщане
- сърбеж (пруритус)

Кръвните изследвания може да покажат:

- ниски стойности в кръвта на фосфати, калий, магнезий или натрий
- повишено ниво на креатинина в кръвта, който се получава вследствие на разграждане на мускулната тъкан
- повишено ниво на чернодробните ензими в кръвта, което може да показва проблеми с черния дроб

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Terkinly

Terkinly ще се съхранява от лекаря, медицинската сестра или фармацевта в болницата или клиниката. За да се съхранява правилно Terkinly:

- Трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Лекарството да не се използва след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C - 8°C).
- Да не се замразява.
- Флаконът трябва да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Terkinly 4 mg/0,8 ml е разтвор, който може да се разреди преди употреба.
  - **Да се разреди преди подкожно приложение за дозите 0,16 mg и 0,8 mg.**
  - **Не се изисква разреждане за дозата 3 mg.**
- Ако не се използва веднага, приготвеният разтвор може да се съхранява до 24 часа при 2°C - 8°C от момента на приготвяне.
- В рамките на тези 24 часа приготвеният разтвор може да се съхранява до 12 часа при стайна температура (20°C - 25°C) от началото на приготвяне на дозата до приложението.
- Преди употреба, разтворът трябва да се остави да се темперира до стайна температура.

Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт ще изхвърли неизползваното лекарство в съответствие с местните изисквания. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Terkinly

- Активното вещество е епкоритамаб. Всеки флакон 0,8 ml съдържа 4 mg епкоритамаб при концентрация 5 mg/ml.
- Другите съставки са натриев ацетат трихидрат, оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 80, вода за инжекции (вижте точка 2 „Terkinly съдържа натрий“ и „Terkinly съдържа сорбитол“).

### Как изглежда Terkinly и какво съдържа опаковката

Terkinly е инжекционен разтвор. Той е безцветен до бледожълт разтвор, предоставян в стъклен флакон.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон.

### Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

### Производител

AbbVie S.r.l.  
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC

04011 Campoverde di Aprilia (LT)  
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel: +36 1 455 8600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Това лекарство е разрешено за употреба по т.нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Последната одобрена листовка и карта за пациента за този продукт са достъпни чрез сканиране със смартфон на QR кода, посочен по-долу или върху външната картонена опаковка. Същата информация е налична и на следния URL адрес: [www.tepkinly.eu](http://www.tepkinly.eu).

**QR код, който ще бъде включен**

За да чуете или поискате копие от тази листовка на <Брайл>, <едър шрифт> или <аудио>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Епкоритамаб се приготвя и прилага като подкожна инжекция.  
Всеки флакон епкоритамаб е предназначен само за еднократна употреба.

Всеки флакон съдържа излишък от лекарствения продукт, което позволява изтегляне на обозначеното количество.

Епкоритамаб трябва да се разрежда и прилага от медицински специалист като се използва асептична техника.

Не е необходимо разределеният разтвор да се филтрира.

Преди приложение епкоритамаб трябва да се провери визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета. Инжекционният разтвор трябва да е безцветен до бледожълт разтвор. Разтворът не трябва да се използва, ако е с променен цвят, мътен или ако в него има чужди частици.

Указания за приготвяне на въвеждащата доза от 0,16 mg – необходими са 2 разреждания  
Използвайте спринцовка, флакон и игла с подходящ размер за всяка стъпка на прехвърляне.

1) Подготвяне на флакона Terkinly

- а) Извадете от хладилника един флакон Terkinly 4 mg/0,8 ml със **светлосиня** капачка.
- б) Оставете флакона да се temperира до стайна температура за не повече от 1 час.
- в) Внимателно завъртете флакона Terkinly.

**НЕ** разбърквайте и не разклащайте енергично флакона.

2) Извършване на първото разреждане

- а) Обозначете празен флакон с подходящ размер като „**разреждане А**“.
- б) Прехвърлете **0,8 ml Terkinly** във флакона, обозначен като **разреждане А**.
- в) Прехвърлете **4,2 ml стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)** във флакона, обозначен като **разреждане А**. Първоначалният разреден разтвор съдържа 0,8% епкоритамаб.
- г) Внимателно завъртете флакона, обозначен като **разреждане А** за 30-45 секунди.

3) Извършване на второто разреждане

- а) Обозначете празен флакон с подходящ размер като „**разреждане В**“.
- б) Прехвърлете **2 ml разтвор** от флакона, обозначен като **разреждане А**, във флакона, обозначен като **разреждане В**. Флаконът, обозначен като **разреждане А**, вече не е необходим и трябва да се изхвърли.
- в) Прехвърлете **8 ml от стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)** във флакона, обозначен като **разреждане В**, за да се получи крайна концентрация от 0,16 mg/ml.
- г) Внимателно завъртете флакона, обозначен като **разреждане В** за 30-45 секунди.

4) Изтегляне на доза

Изтеглете **1 ml разреден епкоритамаб** от флакона, обозначен като **разреждане В**, в спринцовка. Флаконът, обозначен като **разреждане В**, вече не е необходим и трябва да се изхвърли.

5) Обозначаване на спринцовката

Обозначете спринцовката с името на продукта, количеството на активното вещество в дозата (0,16 mg), датата и часа от деня.

б) Изхвърлете флакона и неизползваното количество Terkinly в съответствие с местните изисквания.

Указания за приготвяне на междинната доза от 0,8 mg – необходимо е 1 разреждане

Използвайте спринцовка, флакон и игла с подходящ размер за всяка стъпка на прехвърляне.

1) Подготвяне на флакона Terkinly

- а) Извадете от хладилника един флакон Terkinly 4 mg/0,8 ml със **светлосиня** капачка.
- б) Оставете флакона да се temperира до стайна температура за не повече от 1 час.
- в) Внимателно завъртете флакона Terkinly.

**НЕ** разбърквайте и не разклащайте енергично флакона.

2) Извършване на разреждането

- а) Обозначете празен флакон с подходящ размер като „**разреждане А**“.
- б) Прехвърлете **0,8 ml Terkinly** във флакона, обозначен като **разреждане А**.
- в) Прехвърлете **4,2 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)** във флакона, обозначен като **разреждане А**, за да се получи крайна концентрация от 0,8 mg/ml.
- г) Внимателно завъртете флакона с **разреждане А** за 30-45 секунди.

3) Изтегляне на дозата

Изтеглете **1 ml разреден епкоритамаб** от флакона, обозначен като **разреждане А**, в спринцовка. Флаконът, обозначен като **разреждане А**, вече не е необходим и трябва да се изхвърли.

4) Обозначаване на спринцовката

Обозначете спринцовката с името на продукта, количеството на активното вещество в дозата (0,8 mg), датата и часа от деня.

5) Изхвърлете флакона и неизползваното количество Terkinly в съответствие с местните изисквания.

Указания за приготвяне на втора междинна доза от 3 mg (Не е необходимо разреждане)

Дозата 3 mg епкоритамаб е необходима само за пациенти с ФЛ.

1) Подготвяне на флакона Terkinly

- а) Извадете от хладилника един флакон Terkinly 4 mg/0,8 ml със **светлосиня** капачка.
- б) Оставете флакона да се темперира до стайна температура за не повече от 1 час.
- в) Внимателно завъртете флакона Terkinly.

**НЕ** разбърквайте и не разклащайте енергично флакона.

2) Изтегляне на дозата

Изтеглете **0,6 ml** епкоритамаб в спринцовка.

3) Обозначаване на спринцовката

Обозначете спринцовката с количеството на активното вещество в дозата (3 mg), датата и часа от деня.

4) Изхвърлете флакона и неизползваното количество Terkinly в съответствие с местните изисквания.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

## Листовка: информация за пациента

### Terkinly 48 mg инжекционен разтвор епкоритамаб (epcoritamab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
  - Вашият лекар ще Ви даде карта на пациента. Прочетете я внимателно и следвайте указанията, описани в нея. Носете картата на пациента винаги със себе си.
  - Винаги показвайте картата на пациента на лекаря или медицинската сестра при посещение или ако отидете в болница.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт, или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Terkinly и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Terkinly
3. Как ще Ви се прилага Terkinly
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Terkinly
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Terkinly и за какво се използва

##### Какво представлява Terkinly

Terkinly е противораково лекарство, което съдържа активното вещество епкоритамаб. Terkinly се използва самостоятелно (монотерапия) за лечение на възрастни пациенти, които имат рак на кръвта, наречен дифузен В-едроклетъчен лимфом (ДВЕКЛ) или фоликуларен лимфом (ФЛ), когато заболяването се е възобновило или не се е повлияло от предишно лечение след поне две предходни терапии.

##### Как действа Terkinly

Епкоритамаб е специално разработен, за да помогне на имунната Ви система да атакува клетките на рака (лимфома). Епкоритамаб действа, като се прикрепва за имунните и ракови клетки в тялото Ви, свързвайки ги така, че Вашата имунна система да може да унищожи раковите клетки.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Terkinly

### Не използвайте Terkinly

Ако сте алергични към епкоритамаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Terkinly.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Terkinly, ако:

- имате настоящи или минали проблеми с нервната система – като припадъци
- имате инфекция
- трябва да Ви бъде поставена ваксина или знаете, че може да се наложи да Ви направят такава в близко бъдеще.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Terkinly.

Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите симптоми на някоя от нежеланите реакции, изброени по-долу, по време на или след лечение с Terkinly. Може да се нуждаете от допълнително медицинско лечение.

- **Синдром на освобождаване на цитокини** – животозастрашаващо състояние, причиняващо повишена температура, повръщане, затруднено дишане/задух, втрисане, ускорен сърдечен пулс, главоболие и замайване или световъртеж, свързано с лекарства, които стимулират Т-клетките.
  - Преди всяка подкожна инжекция може да Ви бъдат дадени лекарства, които спомагат за намаляване на възможните ефекти на синдрома на освобождаване на цитокини.
- **Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки** - симптомите могат да включват проблеми с използването на езика (включително говорене, разбиране, писане и четене), сънливост, обърканост/дезориентация, мускулна слабост, гърчове, оток на част от мозъка и загуба на памет.
- **Инфекции** – може да получите признаци на инфекция като повишена температура 38°C или по-висока, втрисане, кашлица или болка при уриниране, като симптомите могат да варират в зависимост от местоположението на инфекцията в тялото.
- **Синдром на туморен разпад** – някои хора могат да получат необичайни нива на някои соли в кръвта, причинени от бързото разграждане на раковите клетки по време на лечението. Това е синдром на туморен разпад.
  - Вашият лекар или медицинска сестра ще направят кръвни изследвания, за да проверят за това състояние. Преди всяка подкожна инжекция трябва да сте добре хидратирани и може да Ви бъдат дадени други лекарства, които да помогнат за намаляване на високите нива на пикочна киселина. Те могат да помогнат за намаляване на възможните ефекти от синдрома на туморен разпад.
- **Активизиране на тумора** – тъй като Вашият тумор се разрушава, той може да реагира и да изглежда, че се влошава – това се нарича „реакция на активизиране на тумора“.

### Деца и юноши

Terkinly не се препоръчва при деца и юноши под 18 години, тъй като няма информация за употреба в тази възрастова група.

## **Други лекарства и Terkinly**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или използвате, наскоро сте приемали или използвали, или е възможно да приемате или използвате други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта и билкови лекарства.

## **Бременност**

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Не използвайте Terkinly ако сте бременна, тъй като може да повлияе на нероденото Ви бебе. Вашият лекар може да поиска да направите тест за бременност, преди да започнете лечението.

## **Контрацепция**

Ако сте жена, която може да има деца, трябва да използвате ефективна контрацепция, за да избегнете забременяване, докато приемате Terkinly и най-малко 4 месеца след последната доза Terkinly. Ако забременеете по време на лечението, трябва незабавно да говорите с Вашия лекар.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра за подходящи методи за контрацепция.

## **Кърмене**

Не трябва да кърмите по време на лечението с Terkinly и най-малко 4 месеца след последната доза. Не е известно дали Terkinly преминава в кърмата и дали може да повлияе на бебето Ви.

## **Фертилитет**

Въздействието на Terkinly върху мъжкия и женския фертилитет не е известно.

## **Шофиране и работа с машини**

Поради възможните симптоми на синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки, трябва да внимавате, докато шофирате, карате велосипед или използвате тежки или потенциално опасни машини. Ако в момента имате такива симптоми, избягвайте тези дейности и се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Вижте точка 4 за повече информация относно нежеланите реакции.

## **Terkinly съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **Terkinly съдържа сорбитол**

Това лекарство съдържа 21,9 mg сорбитол на флакон, които са еквивалентни на 27,33 mg/ml.

## **Terkinly съдържа полисорбат**

Това лекарство съдържа 0,42 mg полисорбат 80 на флакон, еквивалентно на 0,4 mg/ml. Полисорбат 80 може да предизвика алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате известни алергии.

### 3. Как ще Ви се прилага Terkinly

Лекар с опит в лечението на рак ще се погрижи за Вашето лечение. Следвайте схемата на лечение, обяснена Ви от Вашия лекар.

Terkinly ще Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра като подкожна инжекция. Terkinly ще Ви бъде прилаган на цикли от по 28 дни съгласно схема на прилагане, предписана от Вашия лекар.

Terkinly ще Ви бъде приложен, съгласно следната схема

Цикъл	Схема на прилагане
Цикли от 1 до 3	Ежеседмично
Цикли от 4 до 9	На всеки две седмици
Цикли 10 и по-нататък	На всеки четири седмици

Могат да Ви бъдат дадени други лекарства, преди да Ви бъде приложен Terkinly. Целта е да се предотвратят реакции като синдром на освобождаване на цитокини и повишена температура по време на Цикъл 1 (и евентуално при бъдещи цикли).

Тези лекарства могат да включват:

- кортикостероиди – като дексаметазон, преднизолон или еквивалент
- антихистамин – като дифенхидрамин
- парацетамол

#### Ако имате дифузен В-едроклетъчен лимфом (ДВЕКЛ)

Първата пълна доза (48 mg) Terkinly ще Ви бъде приложена на Цикъл 1, Ден 15. Вашият лекар ще наблюдава как действа лечението Ви и ще Ви помоли да останете в болница в рамките на 24 часа след първата пълна доза (48 mg), защото тогава е най-вероятно да се проявят нежелани реакции като синдром на освобождаване на цитокини, синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки и повишена температура.

#### Ако имате фоликуларен лимфом (ФЛ)

Първата пълна доза (48 mg) Terkinly ще Ви бъде приложена на Цикъл 1, Ден 22.

Terkinly ще Ви се прилага дотогава, докато Вашият лекар смята, че имате полза от лечението.

Вашият лекар може да отложи или напълно да спре лечението Ви с Terkinly, ако имате определени нежелани реакции.

#### **Ако сте пропуснали да използвате Terkinly**

Ако забравите или пропуснете часа си при лекаря, незабавно си запишете нов. За да бъде лечението напълно ефективно, е много важно да не пропускате доза.

#### **Ако сте спрели употребата на Terkinly**

Не спирайте лечението с Terkinly, освен ако не сте го обсъдили с Вашия лекар. Това се налага, защото спирането на лечението може да влоши състоянието Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

## Сериозни нежелани реакции

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някой от симптомите на следните сериозни нежелани реакции. Може да получите само един или няколко от тези симптоми.

### **Синдром на освобождаване на цитокини (много честа: може да засегне повече от 1 на 10 души)**

Симптомите може да включват:

- повишена температура
- повръщане
- замайване или световъртеж
- втрисане
- учестен пулс
- затруднено дишане/задух
- главоболие

### **Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (честа: може да засегне до 1 на 10 души)**

- въздейства върху нервната система, като симптомите могат да се проявят дни или седмици след приложението на инжекцията и първоначално може да са едва забележими. Някои от тези симптоми могат да са признаци на сериозна имунна реакция, наречена „синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки“. Симптомите могат да включват:
  - затруднено говорене или писане
  - сънливост
  - обърканост/дезориентация
  - мускулна слабост
  - припадъци
  - загуба на паметта

### **Синдром на туморен разпад (честа: може да засегне до 1 на 10 души)**

Симптомите може да включват:

- повишена температура
- втрисане
- повръщане
- обърканост
- задух
- припадъци
- неравномерен сърдечен ритъм
- тъмна или мътна урина
- необичайна отпадналост
- мускулна или ставна болка

## Други нежелани реакции

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някой от симптомите на следните нежелани реакции или ако те се влошат.

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 на 10 души

- вирусна инфекция
- пневмония (белодробна инфекция)
- инфекции на горните дихателни пътища
- намален апетит
- болка в костите, ставите, сухожилията и мускулите
- болка в областта на корема

- главоболие
- гадене
- диария
- обрив
- умора
- реакции на мястото на инжектиране
- повишена температура
- оток

Кръвните изследвания може да покажат:

- ниски нива на вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекцията (неутропения)
- ниски нива на червените кръвни клетки, което може да причини умора, бледа кожа и задух (анемия)
- ниски нива на тромбоцитите в кръвта, което може да доведе до кървене и получаване на синини (тромбоцитопения)
- намаляване на броя на вид бели кръвни клетки, наречени лимфоцити, което може да повлияе на способността на организма да се бори с инфекцията (лимфопения)

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- повишена температура, дължаща се на инфекцията, когато имате ниски нива на белите кръвни клетки (фебрилна неутропения)
- болезнени, подути лимфни възли, болка в гръдния кош, кашлица или затруднено дишане, болка на мястото на тумора (активизиране на тумора)
- гъбични инфекции (причинени от вид микроби, наречени гъбички)
- инфекция на кожата
- животозастрашаваща реакция на организма към инфекцията (сепсис)
- бързо разпадане на туморни клетки, което води до химични промени в кръвта и увреждане на органи, включително бъбреци, сърце и черен дроб (синдром на туморен разпад)
- неравномерен сърдечен ритъм
- събиране на течност около белите дробове, която може да затрудни дишането (плеврален излив)
- повръщане
- сърбеж (пруритус)

Кръвните изследвания може да покажат:

- ниски стойности в кръвта на фосфати, калий, магнезий или натрий
- повишено ниво на креатинина в кръвта, който се получава вследствие на разграждане на мускулната тъкан
- повишено ниво на чернодробните ензими в кръвта, което може да показва проблеми с черния дроб

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Terkinly**

Terkinly ще се съхранява от лекаря, медицинската сестра или фармацевта в болницата или клиниката. За да се съхранява правилно Terkinly:

- Трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.

- Лекарството да не се използва след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C - 8°C).
- Да не се замразява.
- Флаконът трябва да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Ако не се използва веднага, приготвеният разтвор може да се съхранява до 24 часа при 2°C - 8°C от момента на приготвяне.
- В рамките на тези 24 часа приготвеният разтвор може да се съхранява до 12 часа при стайна температура (20°C - 25°C) от началото на приготвяне на дозата до приложението.
- Преди употреба разтворът трябва да се остави да се темперира до стайна температура.

Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт ще изхвърли неизползаното лекарство в съответствие с местните изисквания. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Terkinly**

- Активното вещество е епкоритамаб. Всеки флакон 0,8 ml съдържа 48 mg епкоритамаб при концентрация 60 mg/ml.
- Другите съставки са натриев ацетат трихидрат, оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 80, вода за инжекции (вижте точка 2 „Terkinly съдържа натрий” и „Terkinly съдържа сорбитол”).

### **Как изглежда Terkinly и какво съдържа опаковката**

Terkinly е инжекционен разтвор. Той е безцветен до бледожълт разтвор, предоставян в стъклен флакон.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон.

### **Притежател на разрешението за употреба**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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

### Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т.нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

### Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Последната одобрена листовка и карта за пациента за този продукт са достъпни чрез сканиране със смартфон на QR кода, посочен по-долу или върху външната картонена опаковка. Същата информация е налична и на следния URL адрес: [www.tepkinly.eu](http://www.tepkinly.eu).

### QR код, който ще бъде включен

За да чуете или поискате копие от тази листовка на <Брайл>, <едър шрифт> или <аудио>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Епкоритамаб се приготвя и прилага като подкожна инжекция.  
Всеки флакон епкоритамаб е предназначен само за еднократна употреба.

Всеки флакон съдържа излишък от лекарствения продукт, което позволява изтегляне на обозначеното количество.

Епкоритамаб трябва да се приготвя и прилага от медицински специалист като се използва асептична техника - **Не е необходимо разреждане.**

**Флаконът Tepkinly 48 mg се предоставя като готов за употреба разтвор, който не се нуждае от разреждане преди прилагане.** Не е необходимо филтриране на разтвора.

Преди приложение епкоритамаб трябва да се провери визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета. Инжекционният разтвор трябва да е безцветен до бледожълт разтвор. Разтворът не трябва да се използва, ако е с променен цвят, мътен или ако в него има чужди частици.

1)	Подготвяне на флакона Terkinly а) Извадете от хладилника един флакон Terkinly 48 mg с <b>оранжева</b> капачка. б) Оставете флакона да се темперира до стайна температура за не повече от 1 час. в) Внимателно завъртете флакона Terkinly. <b>НЕ</b> разбърквайте и не разклащайте енергично флакона.
2)	Изтегляне на доза Изтеглете 0,8 ml Terkinly в спринцовка.
3)	Обозначаване на спринцовката Обозначете спринцовката с името на продукта, количеството на активното вещество в дозата (48 mg), датата и часа от деня.
4)	Изхвърлете флакона и неизползваното количество Terkinly в съответствие с местните изисквания.

#### Съхранение на приготвен разтвор на Terkinly

- Използвайте незабавно или съхранявайте разтвора на Terkinly в хладилник и го предпазвайте от светлина до 24 часа при 2°C - 8°C от момента на приготвяне.
- В рамките на тези 24 часа, разтворът на Terkinly може да се съхранява до 12 часа при стайна температура от началото на приготвяне на дозата до приложението.
- Излагането на дневна светлина трябва да се сведе до минимум.
- Оставете разтвора на Terkinly да се темперира до стайна температура преди приложение.
- Изхвърлете неизползвания разтвор на Terkinly след допустимото време за съхранение.

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.