

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Tepkinly 4 mg/0,8 ml stungulyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert 0,8 ml hettuglas inniheldur 4 mg af epcorítamabi í styrkleikanum 5 mg/ml.

Hvert hettuglas inniheldur umframmagn svo hægt sé að draga upp áletrað magn.

Epcorítamab er mannaaðlagð immúnóglóbúlín G1 (IgG1)-tvísértækt mótefni gegn CD3- og CD20-mótefnavökum, framleitt með raðbrigða DNA-tækni í eggjastokkafrumum kínverskra hamstra (CHO).

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas af Tepkinly inniheldur 21,9 mg af sorbitóli og 0,42 mg af pólýsorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf)

Litlaus til gulleit lausn, pH-gildi 5,5 og osmólalstyrkur sem nemur um það bil 211 mOsm/kg.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Tepkinly sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með B-stórfrumueitilæxli með dreifmeingerð (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) sem hefur tekið sig upp aftur eða svarar ekki meðferð eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir.

Tepkinly sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með eitilfrumuæxli með hnútameingerð (follicular lymphoma, FL) sem hefur tekið sig upp aftur eða svarar ekki meðferð eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Tepkinly má eingöngu gefa undir eftirliti heilbrigðisstarfsfólks sem hefur reynslu af krabbameinsmeðferð. Áður en epcorítamab er gefið í meðferðarlotu 1 þarf a.m.k. 1 skammtur af tocilizúmabi að vera tiltækur til notkunar í tilviki boðefnafárs (cytokine release syndrome, CRS). Einnig þarf að tryggja aðgengi að viðbótarskammti af tocilizúmabi innan 8 klukkustunda frá notkun fyrri skammtsins af tocilizúmabi.

### Skammtar

#### *Ráðlögð lyfjaforgjöf og skammtaáætlun*

Gefa skal Tepkinly í samræmi við eftirfarandi áætlun um stækkun skammta í 28 daga lotum sem lýst er í töflu 1 fyrir sjúklinga með B-stórfrumueitilæxli með dreifmeingerð og í töflu 2 fyrir sjúklinga með

eitilfrumuæxli með hnútameingerð.

**Tafla 1 Áætlun um stækkun skammta Tepkinly í 2 þrepum fyrir sjúklinga með B-stórfrumueitilæxli með dreifmeingerð**

| Skammtaáætlun                                                                                | Meðferðarlota | Dagar        | Skammtur af epcorítamabi (mg) <sup>a</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------|--------------------------------------------|
| Vikulega                                                                                     | Lota 1        | 1            | 0,16 mg (fyrsta skammtaaukning)            |
|                                                                                              |               | 8            | 0,8 mg (önnur skammtaaukning)              |
|                                                                                              |               | 15           | 48 mg (fyrsti heili skammtur)              |
|                                                                                              |               | 22           | 48 mg                                      |
| Vikulega                                                                                     | Lotur 2 - 3   | 1, 8, 15, 22 | 48 mg                                      |
| Á tveggja vikna fresti                                                                       | Lotur 4 - 9   | 1, 15        | 48 mg                                      |
| Á fjögurra vikna fresti                                                                      | Lotur 10 +    | 1            | 48 mg                                      |
| <sup>a</sup> 0,16 mg er hleðsluskammtur, 0,8 mg er milliskammtur og 48 mg er heill skammtur. |               |              |                                            |

**Tafla 2 Áætlun um stækkun skammta Tepkinly í 3 þrepum fyrir sjúklinga með eitilfrumuæxli með hnútameingerð**

| Skammtaáætlun                                                                                                             | Meðferðarlota | Dagar        | Skammtur af epcorítamabi (mg) <sup>a</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------|--------------------------------------------|
| Vikulega                                                                                                                  | Lota 1        | 1            | 0,16 mg (fyrsta skammtaaukning)            |
|                                                                                                                           |               | 8            | 0,8 mg (önnur skammtaaukning)              |
|                                                                                                                           |               | 15           | 3 mg (þriðja skammtaaukning)               |
|                                                                                                                           |               | 22           | 48 mg (fyrsti heili skammtur)              |
| Vikulega                                                                                                                  | Lotur 2 - 3   | 1, 8, 15, 22 | 48 mg                                      |
| Á tveggja vikna fresti                                                                                                    | Lotur 4 - 9   | 1, 15        | 48 mg                                      |
| Á fjögurra vikna fresti                                                                                                   | Lotur 10 +    | 1            | 48 mg                                      |
| <sup>a</sup> 0,16 mg er hleðsluskammtur, 0,8 mg er milliskammtur, 3 mg er annar milliskammtur og 48 mg er heill skammtur. |               |              |                                            |

Gefa skal Tepkinly þar til sjúkdómur versnar eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Upplýsingar um ráðlagða lyfjaforgjöf þegar um er að ræða boðefnafár koma fram í töflu 3.

**Tafla 3 Lyfjaforgjöf fyrir epcorítamab**

| Lota          | Sjúklingur sem þarf lyfjaforgjöf | Lyfjaforgjöf                                                                                                                 | Lyfjagjöf                                                                                                                                                                                                |
|---------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lota 1</b> | Allir sjúklingar                 | Dexametasón <sup>b</sup> (15 mg til inntöku eða í bláæð) eða prednisólón (100 mg til inntöku eða í bláæð) eða jafngildi þess | <ul style="list-style-type: none"> <li>30-120 mínútum fyrir hverja vikulega gjöf með epcorítamabi</li> <li>Og í þrjá daga í röð eftir hverja vikulega gjöf með epcorítamabi í meðferðarlota 1</li> </ul> |

| Lota                          | Sjúklingur sem þarf lyfjaforgjöf                                              | Lyfjaforgjöf                                                                                                                                                           | Lyfjagjöf                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dífenhýdramín (50 mg til inntöku eða í bláæð) eða jafngildi þess</li> <li>Parasetamól (650 til 1.000 mg til inntöku)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>30-120 mínútum fyrir hverja vikulega gjöf með epcorítamabi</li> </ul>                                                                                                                                                                                       |
| <b>Lota 2 og síðari lotur</b> | Sjúklingar sem fengu 2. eða 3. stigs <sup>a</sup> boðefnafár við fyrri skammt | Dexametasón <sup>b</sup> (15 mg til inntöku eða í bláæð) eða prednisólón (100 mg til inntöku eða í bláæð) eða jafngildi þess                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>30-120 mínútum fyrir næstu gjöf epcorítamabs eftir 2. eða 3. stigs<sup>a</sup> tilvik boðefnafárs</li> <li>Og í þrjá daga í röð eftir næstu gjöf epcorítamabs þar til epcorítamab er gefið án þess að fram komi boðefnafár af hvaða stigi sem er</li> </ul> |

<sup>a</sup>Meðferð sjúklinga með epcorítamabi verður hætt varanlega eftir 4. stigs tilvik boðefnafárs.  
<sup>b</sup>Dexametasón er ákjósanlegasti barksterinn til forvarnar boðefnafárs samkvæmt GCT3013-01 Optimisation rannsókninni.

Eindregið er mælt með fyrirbyggjandi meðferð gegn lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* (PCP) og herpesvirusýkingum, einkum við samhliða notkun stera.

Tepkinly skal gefa sjúklingum með fullnægjandi vökvajafnvægi.

Eindregið er mælt með að eftirfarandi vökvaleiðbeiningum sé fylgt fyrir alla sjúklinga meðan á lotu 1 stendur, nema um læknisfræðilegar frábendingar sé að ræða:

- Vökvainntaka skal vera 2-3 l á síðustu 24 klst. fyrir hverja gjöf epcorítamabs.
- Gera skal hlé á gjöf blóðþrýstingslækkandi lyfja í 24 klst. fyrir hverja gjöf epcorítamabs.
- Gefa skal 500 ml af jafnþrýstnum vökvum í bláæð daginn sem epcorítamab er gefið, áður en það er gefið, OG
- Vökvainntaka skal vera 2-3 l á fyrstu 24 klst. eftir hverja gjöf epcorítamabs.

Ráðlagt er að sjúklingar sem eru í aukinni hættu á að fá klínískt æxlislýsuheilkenni (clinical tumour lysis syndrome, CTLS) fái vökvagjöf og fyrirbyggjandi meðferð með þvagsýrulækkandi lyfi.

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna boðefnafárs og/eða taugaeitrunarheilkennis sem tengist ónæmisverkrumum (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) og meðhöndla þá samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum eftir gjöf epcorítamabs. Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni sem tengjast boðefnafári og ICANS og ráðleggja þeim að leita tafarlaust læknaðstoðar ef slík einkenni koma fram, hvenær sem er (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með DLBCL skulu lagðir inn á sjúkrahús í 24 klukkustundir eftir gjöf á 48 mg skammtinum á degi 15 í 1. meðferðarlotu til þess að hægt sé að fylgjast með teiknum og einkennum boðefnafárs og/eða ICANS.

#### Skammtabreytingar og meðhöndlun aukaverkana

##### *Boðefnafár (cytokine release syndrome, CRS)*

Sjúklingar sem fá meðferð með epcorítamabi geta fengið boðefnafár.

Meta skal sjúklinga og meðhöndla með tilliti til annarra orsaka hita, súrefnisskorts og lágþrýstings. Ef grunur er um boðefnafár skal meðhöndla einkenni samkvæmt ráðleggingum í töflu 4. Fylgjast skal oftast með sjúklingum sem fá boðefnafár við næstu áætluðu lyfjagjafir epcorítamabs.

**Tafla 4 Flokkun boðefnafárs og leiðbeiningar um meðhöndlun**

| Stig <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ráðlögð meðferð                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Skammtabreytingar á epcorítamabi                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stig 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hiti (líkamshiti <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>Veita skal stuðningsmeðferð, svo sem hitalækkandi lyf og vökvagjöf í bláæð</p> <p>Hefja má notkun dexametasóns<sup>b</sup></p> <p>Ef um er að ræða aldraða sjúklinga, mikla æxlisbyrði, æxlisfrumur í blóðrás, hita sem svarar ekki hitalækkandi lyfjum</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Íhuga skal and-frumuboðefnameðferð með tocilizúmabi<sup>d</sup></li> </ul> <p>Sjá upplýsingar í <b>töflu 5</b> um boðefnafár samhliða ICANS</p>                                                                         | <p>Bíða skal með gjöf epcorítamabs þar til boðefnafár gengur til baka</p> |
| <b>Stig 2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hiti (líkamshiti <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>)</li> </ul> <p>og</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lágþrýstingur sem ekki þarfnast meðferðar með æðaprengjandi lyfjum</li> </ul> <p>og/eða</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Súrefnisskortur sem þarfnast súrefnisgjafar með lágflæði<sup>c</sup> um nefslöngu eða með fríu flæði (blow-by)</li> </ul> | <p>Veita skal stuðningsmeðferð, svo sem hitalækkandi lyf og vökvagjöf í bláæð</p> <p>Íhuga skal notkun dexametasóns<sup>b</sup></p> <p>Mælt er með and-frumuboðefnameðferð með tocilizúmabi<sup>d</sup></p> <p>Ef boðefnafár svarar ekki dexametasóni og tocilizúmabi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gefið önnur ónæmisbælandi lyf<sup>e</sup> og metýlprednisólón 1.000 mg/sólarhring í bláæð þar til klínískur bati kemur fram</li> </ul> <p>Sjá upplýsingar í <b>töflu 5</b> um boðefnafár samhliða ICANS</p> | <p>Bíða skal með gjöf epcorítamabs þar til boðefnafár gengur til baka</p> |

| Stig <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ráðlögð meðferð                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Skammtabreytingar á epcorítamabi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stig 3</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>Hiti (líkamshiti <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> og<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Lágþrýstingur sem þarfnast meðferðar með æðaþrengjandi lyfjum, með eða án vasópressíns</li> </ul> og/eða<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Súrefnisskortur sem þarfnast súrefnisgjafar með háflæði<sup>f</sup> um nefslöngu, andlitsgrímu, grímu sem er ekki enduröndunargríma (non-rebreather mask) eða súrefnisgrímu (Venturi)</li> </ul> | Veita skal stuðningsmeðferð, svo sem hitalækkandi lyf og vökvagjöf í bláæð<br><br>Gefa skal dexametasón <sup>c</sup> :<br><br>Mælt er með and-frumuboðefnameðferð með tocilizúmabi <sup>d</sup><br><br>Ef boðefnafár svarar ekki dexametasóni og tocilizúmabi:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Gefið önnur ónæmisbælandi lyf<sup>e</sup> og metýlprednisólón 1.000 mg/sólarhring í bláæð þar til klínískur bati kemur fram</li> </ul><br>Sjá upplýsingar í <b>töflu 5</b> um boðefnafár samhliða ICANS | Bíða skal með gjöf epcorítamabs þar til boðefnafár gengur til baka<br><br>Í tilviki boðefnafárs af stigi 3 sem varir lengur en í 72 klst. skal hætta meðferð með epcorítamabi<br><br>Ef um er að ræða fleiri en 2 aðskilin tilvik boðefnafárs af stigi 3 skal hætta meðferð með epcorítamabi, jafnvel þótt hvert tilvik hafi gengið til baka að stigi 2 innan 72 klukkustunda |
| <b>Stig 4</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>Hiti (líkamshiti <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> og<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Lágþrýstingur sem þarfnast meðferðar með <math>\geq 2</math> æðaþrengjandi lyfjum (að undanskildu vasópressíni)</li> </ul> og/eða<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Súrefnisskortur sem þarfnast súrefnisgjafar með jákvæðum þrýstingi (t.d. CPAP, BiPAP, barkaþræðingu eða öndunarvél)</li> </ul>                                          | Veita skal stuðningsmeðferð, svo sem hitalækkandi lyf og vökvagjöf í bláæð<br><br>Gefa skal dexametasón <sup>c</sup><br><br>Mælt er með and-frumuboðefnameðferð með tocilizúmabi <sup>d</sup><br><br>Ef boðefnafár svarar ekki dexametasóni og tocilizúmabi:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Gefið önnur ónæmisbælandi lyf<sup>e</sup> og metýlprednisólón 1.000 mg/sólarhring í bláæð þar til klínískur bati kemur fram</li> </ul><br>Sjá upplýsingar í <b>töflu 5</b> um boðefnafár samhliða ICANS   | Hættið meðferð með epcorítamabi fyrir fullt og allt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

<sup>a</sup>Flokkun boðefnafárs samkvæmt samstöðuviðmiðum ASTCT  
<sup>b</sup>Gefa skal dexametasón 10-20 mg á sólarhring (eða jafngildi)  
<sup>c</sup>Gefa skal dexametasón 10-20 mg í bláæð á 6 klst. fresti  
<sup>d</sup>Tocilizúmab 8 mg/kg í bláæð á 1 klst. (má ekki fara yfir 800 mg í hverjum skammti). Endurtakið meðferð með tocilizúmabi eftir a.m.k. 8 klst. eftir þörfum. Hámarksgjöf eru 2 skammtar á 24 klst. tímabili  
<sup>e</sup>Lágflæðisúrefni er skilgreint sem súrefni sem er gefið með flæði sem nemur  $< 6$  l/mínútu  
<sup>f</sup>Háflæðisúrefni er skilgreint sem súrefni sem er gefið með flæði sem nemur  $\geq 6$  l/mínútu  
<sup>g</sup>Riegler L et. al. (2019)

*Taugaeitrunarheilkenni sem tengist ónæmisverkfrumum (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)*

Fylgjast skal með teiknum og einkennum ICANS hjá sjúklingum. Útiloka skal aðrar orsakir taugaeinkenna. Ef grunur leikur á ICANS skal meðhöndla einkenni samkvæmt ráðleggingum í töflu 5.

**Tafla 5 Flokkun ICANS og leiðbeiningar um meðhöndlun**

| Stig <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ráðlögð meðferð                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Skammtabreytingar á epcorítamabi                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Stig 1<sup>b</sup></b><br>ICE-stig <sup>c</sup> 7-9 <sup>b</sup><br>eða stig meðvitundarskerðingar <sup>b</sup> :<br>vaknar af sjálfsdáðum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Meðferð með dexametasóni <sup>d</sup><br><br>Íhuga skal flogalyf sem eru ekki sljóvgandi (t.d. levetíracetam) þar til ICANS hefur gengið til baka<br><br>Ekkert boðefnafár samtímis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekki er mælt með andfrumuboðefnameðferð</li> </ul> Þegar um er að ræða ICANS með boðefnafári samtímis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meðferð með dexametasóni<sup>d</sup></li> <li>• Veljið önnur ónæmisbælandi lyf<sup>e</sup> en tocilizúmab, ef hægt er</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Bíða skal með gjöf epcorítamabs þar til aukaverkun gengur til baka |
| <b>Stig 2<sup>b</sup></b><br>ICE-stig <sup>c</sup> 3-6<br>eða stig meðvitundarskerðingar <sup>b</sup> :<br>vaknar við rödd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Meðferð með dexametasóni <sup>f</sup><br><br>Íhuga skal flogalyf sem eru ekki sljóvgandi (t.d. levetíracetam) þar til ICANS hefur gengið til baka<br><br>Ekkert boðefnafár samtímis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekki er mælt með andfrumuboðefnameðferð</li> </ul> Þegar um er að ræða ICANS með boðefnafári samtímis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meðferð með dexametasóni<sup>d</sup></li> <li>• Veljið önnur ónæmisbælandi lyf<sup>e</sup> en tocilizúmab, ef hægt er</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Bíða skal með gjöf epcorítamabs þar til aukaverkun gengur til baka |
| <b>Stig 3<sup>b</sup></b><br>ICE-stig <sup>c</sup> 0-2<br>eða stig meðvitundarskerðingar <sup>b</sup> :<br>vaknar aðeins við örvun með snertingu,<br>eða<br><br>flog <sup>b</sup> , annaðhvort: <ul style="list-style-type: none"> <li>• öll klínísk flog, staðbundin eða útbreidd, sem ganga hratt til baka</li> </ul> eða <ul style="list-style-type: none"> <li>• flog án krampa sem koma fram á heilarafriti (EEG) sem ganga til baka með inngripi eða hækkaður innankúpuþrýstingur: staðbundinn bjúgur<sup>b</sup> á taugamynd<sup>c</sup></li> </ul> | Meðferð með dexametasóni <sup>g</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ef ekki næst svörun skal hefja meðferð með metýlprednisólóni 1.000 mg/sólarhring</li> </ul> Íhuga skal flogalyf sem eru ekki sljóvgandi (t.d. levetíracetam) þar til ICANS hefur gengið til baka<br><br>Ekkert boðefnafár samtímis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekki er mælt með andfrumuboðefnameðferð</li> </ul> Þegar um er að ræða ICANS með boðefnafári samtímis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meðferð með dexametasóni                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ef ekki næst svörun skal hefja meðferð með metýlprednisólóni 1.000 mg/sólarhring</li> </ul> </li> <li>• Veljið önnur ónæmisbælandi lyf<sup>e</sup> en tocilizúmab, ef hægt er</li> </ul> | Hættið meðferð með epcorítamabi fyrir fullt og allt                |

| Stig <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ráðlögð meðferð                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Skammtabreytingar á epcorítamabi                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Stig 4<sup>b</sup></b><br>ICE-stig <sup>c, b</sup> 0<br><br>eða stig meðvitundarskerðingar <sup>b</sup><br>annaðhvort: <ul style="list-style-type: none"> <li>ekki er hægt að vekja sjúkling eða beita þarf kröftugri eða endurtekinni snertiörvun til að vekja hann, eða</li> <li>hálfðvali eða dá, eða</li> </ul> flog <sup>b</sup> , annaðhvort: <ul style="list-style-type: none"> <li>lífshættulegt langvarandi flog (&gt; 5 mínútur) eða</li> <li>endurtekin klínísk flog eða flog sem sjást bara á heilariti (electrical seizures) án þess að fara aftur í upphafsástand inn á milli eða</li> </ul> sem snertir hreyfingu <sup>b</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>djúpt staðbundið máttleysi eins og helftar máttleysi eða helftarveiklun eða hækkaður innankúpuþrýstingur / heilabjúgur<sup>b</sup>, með teiknum/einkennum eins og:</li> <li>dreifður heilabjúgur á taugamynd eða</li> <li>heilaspells- eða barkarspellsstaða</li> </ul> eða <ul style="list-style-type: none"> <li>lömun 6. heilataugar eða</li> <li>doppubjúgur eða</li> <li>Cushings-þrenna</li> </ul> | Meðferð með dexametasóni <sup>g</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ef ekki næst svörun skal hefja meðferð með metýlprednisólóni 1.000 mg/sólarhring</li> </ul> Íhuga skal flogalyf sem eru ekki sljóvgandi (t.d. levetíracetam) þar til ICANS hefur gengið til baka<br><br>Ekkert boðefnafár samtímis: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ekki er mælt með andfrumuboðefnameðferð</li> </ul> Þegar um er að ræða ICANS með boðefnafári samtímis: <ul style="list-style-type: none"> <li>Meðferð með dexametasóni <ul style="list-style-type: none"> <li>Ef ekki næst svörun skal hefja meðferð með metýlprednisólóni 1.000 mg/sólarhring</li> </ul> </li> <li>Veljið önnur ónæmisbælandi lyf<sup>e</sup> en tocilizúmab, ef hægt er</li> </ul> | Hættið meðferð með epcorítamabi fyrir fullt og allt |

<sup>a</sup>ICANS-flokkun samkvæmt ASTCT ICANS Consensus Grading

<sup>b</sup>Stig ICANS ákvarðast af alvarlegasta tilvikinu (ICE-stig, meðvitundarstig, flog, niðurstöður sem snerta hreyfingu, hækkaður innankúpuþrýstingur/heilabjúgur) sem ekki er rakið til neinnar annarrar orsakar

<sup>c</sup>Ef hægt er að vekja sjúkling og hægt er að gera ICE-mat (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) skal meta: Áttun (geta til að segja til um ár, mánuð, borg, sjúkrahús = 4 stig); nefna (nefna 3 hluti, t.d. benda á klukku, penna, hnapp = 3 stig); fara eftir fyrirmælum (t.d. „sýndu mér 2 fingur“ eða „lokaðu augunum og rektu út úr þér tunguna“ = 1 stig); skrifa (geta til að skrifa staðlaða setningu = 1 stig) og athygli (telja afturábak í tugum frá 100 = 1 stig). Ef ekki tekst að vekja sjúkling og hann er ófær um að gangast undir ICE-mat (4. stigs ICANS) = 0 stig.

<sup>d</sup>Gefa skal dexametasón 10 mg í bláæð á 12 klst. fresti

<sup>e</sup>Riegler L et al. (2019)

<sup>f</sup>Dexametasón 10-20 mg í bláæð á 12 klst. fresti

<sup>g</sup>Dexametasón 10-20 mg í bláæð á 6 klst. fresti



**Tafla 6 Ráðlagðar skammtabreytingar vegna annarra aukaverkana**

| Aukaverkun <sup>1</sup>                                                                                                                                                                         | Alvarleiki <sup>1</sup>                                 | Aðgerð                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sýkingar (sjá kafla 4.4)                                                                                                                                                                        | Stig 1-4                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bíða skal með gjöf epcorítamabs hjá sjúklingum með virka sýkingu þar til sýkingin hefur gengið til baka.</li> <li>Ef aukaverkunin er af stigi 4, skal íhuga að hætta meðferð með epcorítamabi fyrir fullt og allt.</li> </ul> |
| Daufkyrningafæð eða daufkyrningafæð með hita (sjá kafla 4.8)                                                                                                                                    | Heildarfjöldi daufkyrninga minni en $0,5 \times 10^9/l$ | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bíða skal með gjöf epcorítamabs þar til heildarfjöldi daufkyrninga er <math>0,5 \times 10^9/l</math> eða meiri</li> </ul>                                                                                                     |
| Blóðflagnafæð (sjá kafla 4.8)                                                                                                                                                                   | Fjöldi blóðflagna minni en $0,5 \times 10^9/l$          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bíða skal með gjöf epcorítamabs þar til fjöldi blóðflagna er <math>50 \times 10^9/l</math> eða meiri</li> </ul>                                                                                                               |
| Aðrar aukaverkanir (sjá kafla 4.8)                                                                                                                                                              | Stig 3 eða hærra                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bíða skal með gjöf epcorítamabs þar til eiturvekanir hafa gengið til baka að stigi 1 eða að upphafsgildi</li> </ul>                                                                                                           |
| <sup>1</sup> Byggt á hugtakaviðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar fyrir aukaverkanir (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), útgáfu 5.0. |                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Ef skammtur gleymist eða honum er frestað

*B-stórfrumueitilæxli með dreifmeingerð*

Endurhleðslulota (alveg eins og lota 1 með hefðbundinni fyrirbyggjandi meðferð við boðefnafári) er nauðsynleg:

- Ef meira en 8 dagar eru á milli hleðsluskammts (0,16 mg) og milliskammts (0,8 mg) eða
- Ef meira en 14 dagar eru á milli milliskammts (0,8 mg) og fyrsta heila skammtsins (48 mg) eða
- Ef meira en 6 vikur eru á milli heilla skammta (48 mg)

Eftir endurhleðslulotu skal sjúklingur hefja meðferð að nýju á degi 1 í næstu áætluðu meðferðarlotu (í framhaldi af lotunni þegar skammtinum var frestað).

*Eitilfrumuæxli með hnútameingerð*

Endurhleðslulota (alveg eins og lota 1 með hefðbundinni fyrirbyggjandi meðferð við boðefnafári) er nauðsynleg:

- Ef meira en 8 dagar eru á milli hleðsluskammts (0,16 mg) og milliskammts (0,8 mg) eða
- Ef meira en 8 dagar eru á milli milliskammts (0,8 mg) og síðari milliskammts (3 mg) eða
- Ef meira en 14 dagar eru á milli síðari milliskammts (3 mg) og fyrsta heila skammtsins (48 mg) eða
- Ef meira en 6 vikur eru á milli tveggja heilla skammta (48 mg)

Eftir endurhleðslulotuna skal sjúklingurinn hefja meðferð að nýju á degi 1 í næstu áætluðu meðferðarlotu (í framhaldi af lotunni þegar skammtinum var frestað).

Sérstakir hópar

*Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er talin þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Epcorítamab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar um skammta hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er talin þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Epcorítamab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (skilgreint sem heildarbílírúbín > 3-föld eðlileg efri viðmiðunarmörk og hvaða ASAT-gildi sem er) og upplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi (skilgreint sem heildarbílírúbín > 1,5- til 3-föld eðlileg efri viðmiðunarmörk og hvaða ASAT-gildi sem er). Ekki er hægt að ráðleggja skammta hjá sjúklingum með miðlungsmikla til alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára (sjá kafla 5.1 og 5.2).

#### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Tepkinly hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Tepkinly er til notkunar undir húð. Það á eingöngu að gefa með inndælingu undir húð, helst í neðri hluta kviðar eða í læri. Mælt er með því að skipta um stungustað frá vinstri til hægri eða öfugt, sérstaklega meðan á vikulegri lyfjagjöf stendur (þ.e. í lotum 1-3).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Boðefnafár (cytokine release syndrome)

Boðefnafár, sem getur verið lífshættulegt eða banvænt, kom fram hjá sjúklingum sem fengu epcorítamab. Algengustu teikn og einkenni boðefnafárs eru hiti, lágþrýstingur og súrefnisskortur. Önnur teikn og einkenni boðefnafárs sem komu fram hjá fleiri en tveimur sjúklingum voru kuldahrollur, hraðtaktur, höfuðverkur og mæði.

Flest tilvik boðefnafárs komu fram í 1. meðferðarlotu og tengdust fyrsta heila skammtinum af epcorítamabi. Gefið fyrirbyggjandi barksterameðferð til að draga úr hættu á boðefnafári (sjá kafla 4.2).

Fylgjast skal með teiknum og einkennum boðefnafárs hjá sjúklingum eftir gjöf epcorítamabs.

Við fyrstu teikn eða einkenni boðefnafárs skal hefja stuðningsmeðferð með tocilizúmabi og/eða barksterum eftir því sem við á (sjá kafla 4.2, töflu 4). Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni sem tengjast boðefnafári og ráðleggja þeim að hafa samband við heilbrigðisstarfsfólk og leita tafarlaust lækniaðstoðar ef slík einkenni koma fram, hvenær sem er. Meðhöndlun boðefnafárs getur valdið því að fresta þurfi meðferð með epcorítamabi tímabundið eða stöðva meðferðina með hliðsjón af alvarleika boðefnafárs (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með DLBCL skulu lagðir inn á sjúkrahús í 24 klukkustundir eftir gjöf á 48 mg skammtinum á degi 15 í 1. meðferðarlotu til þess að hægt sé að fylgjast með teiknum og einkennum boðefnafárs.

#### Taugaeitrunarheilkenni sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS)

ICANS, þ.m.t. banvænt tilvik, hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá epcorítamab. ICANS getur komið fram sem málstol, breytt meðvitundarstig, vitræn skerðing, máttleysi í hreyfingum, flog, og heilabjúgur.

Flest tilfelli ICANS komu fram í 1. meðferðarlotu með epcorítamabi en sum komu þó fram síðar.

Fylgjast skal með teiknum og einkennum ICANS hjá sjúklingum eftir gjöf epcorítamabs. Við fyrstu teikn eða einkenni ICANS skal hefja meðferð með barksterum og flogalyfjum sem eru ekki sljógvandi eftir því sem við á (sjá kafla 4.2, töflu 5). Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni ICANS og að þau geti komið fram síðar. Ráðleggja skal sjúklingum að hafa samband við heilbrigðisstarfsfólk og leita tafarlaust lækniaðstoðar ef slík einkenni koma fram, hvenær sem er. Fresta skal eða stöðva meðferð með epcorítamabi samkvæmt ráðleggingum (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með DLBCL skulu lagðir inn á sjúkrahús í 24 klukkustundir eftir gjöf á 48 mg skammtinum á degi 15 í 1. meðferðarlotu til þess að hægt sé að fylgjast með teiknum og einkennum ICANS.

#### Alvarlegar sýkingar

Meðferð með epcorítamabi getur leitt til aukinnar hættu á sýkingum. Alvarlegar eða banvænar sýkingar komu fram hjá sjúklingum í meðferð með epcorítamabi í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Forðast skal gjöf epcorítamabs hjá sjúklingum með klínískt marktækar og virkar útbreiddar sýkingar. Gefa skal fyrirbyggjandi sýklalyf fyrir og meðan á meðferð með epcorítamabi stendur, eins og við á (sjá kafla 4.2). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um sýkingu, fyrir og eftir gjöf epcorítamabs, og veita viðeigandi meðferð. Ef um dauftykningafæð með hita er að ræða á að meta sjúklinginn með tilliti til sýkingar og veita meðferð með sýklalyfjum, vökva og öðrum stuðningi, samkvæmt gildandi verklagi.

#### Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome, TLS)

Greint hefur verið frá æxlislýsuheilkenni hjá sjúklingum á meðferð með epcorítamabi (sjá kafla 4.8). Mælt er með vökvagjöf og forvarnarmeðferð með þvagsýrulækkandi lyfi hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á æxlislýsuheilkenni. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna æxlislýsuheilkennis, sérstaklega sjúklingum með mikla æxlisbyrði eða hratt vaxandi æxli og sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hafa skal eftirlit með blóðprufum (blood chemistry) hjá sjúklingum og meðhöndla óeðlilegar niðurstöður tafarlaust.

#### Æxlisertingarviðbrögð (tumour flare)

Greint hefur verið frá æxlisertingarviðbrögðum hjá sjúklingum á meðferð með epcorítamabi (sjá kafla 4.8). Birtingarmyndir þess geta verið staðbundinn verkur og bólga. Í samræmi við verkunarhátt

epcorítamabs eru æxlisertingarviðbrögð líklega vegna innflæðis T-eitilfrumna í æxli eftir gjöf epcorítamabs.

Sértækir áhættuþættir fyrir æxlisertingarviðbrögð hafa ekki verið greindir, en aukin hætta er á veikindum og dauðsföllum vegna massaáhrifa sem stafa af auknum æxlisertingarviðbrögðum hjá sjúklingum með fyrirferðarmikil æxli nálægt loftvegum og/eða mikilvægum líffærum. Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum sem fá meðferð með epcorítamabi og meta þá með tilliti til æxlisertingarviðbragða á mikilvægum stöðum í líkamanum.

#### CD20-neikvæður sjúkdómur

Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með CD20-neikvætt B-stórfrumueitilæxli með dreifmeingerð (DLBCL) og sjúklinga með CD20-neikvætt eitilfrumuæxli með hnútameingerð (FL) sem fá meðferð með epcorítamabi og hugsanlegt er að sjúklingar með CD20-neikvætt DLBCL og sjúklingar með CD20-neikvætt FL geti haft minni ávinning af meðferðinni en sjúklingar með CD20-jákvætt DLBCL og sjúklingar með CD20-jákvætt FL. Íhuga skal hugsanlega áhættu og ávinning sem tengjast epcorítamab meðferð sjúklinga með CD20-neikvætt DLBCL og FL.

#### Sjúklingakort

Læknirinn þarf að upplýsa sjúklinginn um hættuna á boðefnafári og ICANS og um öll teikn og einkenni boðefnafárs og ICANS. Ráðleggja þarf sjúklingum að leita tafarlaust læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir einkennum boðefnafárs og/eða ICANS. Afhenda skal sjúklingum sjúklingakort og ráðleggja þeim um að hafa kortið alltaf meðferðis. Þetta kort lýsir einkennum boðefnafárs og ICANS sem ættu, ef sjúklingurinn fær þessi einkenni, að hvetja hann til að leita tafarlaust læknishjálp.

#### Ónæmisaðgerðir

Ekki má gefa lifandi og/eða lifandi veikluð bóluefni samhliða meðferð með epcorítamabi. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum sem hafa fengið lifandi bóluefni.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 21,9 mg af sorbitóli í hverju hettuglasi sem jafngildir 27,33 mg/ml.

Lyfið inniheldur 0,42 mg af pólýsorbati 80 í hverju hettuglasi, sem jafngildir 0,4 mg/ml. Pólýsorbitat 80 getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Tímabundin hækkun ákveðinna forbólgu myndandi cýtókína fyrir tilstilli epcorítamabs getur hamlað virkni CYP450-ensíma. Þegar meðferð með epcorítamabi er hafin hjá sjúklingum sem eru í meðferð með CYP450-hvarfefnum með þröngt lækningalegt bil, skal íhuga að hafa sérstakt eftirlit með meðferðarþéttni.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir hjá konum

Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með epcorítamabi stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt. Gangið úr skugga um hvort konur sem geta orðið þungaðar séu þungaðar áður en meðferð með epcorítamabi er hafin.

## Meðganga

Miðað við verkunarhátt lyfsins gæti epcorítamab valdið fósturskaða, þar með talið B-eitilfrumnaþæð og breytingum á eðlilegri ónæmissvörun þegar lyfið er gefið á meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun epcorítamabs á meðgöngu. Ekki hafa verið gerðar æxlunarrannsóknir á dýrum með epcorítamabi. IgG1-mótefni, svo sem epcorítamab, geta borist yfir fylgju og leitt til útsetningar hjá fósttri. Upplýsa skal þungaðar konur um hugsanlega áhættu fyrir fósttrið.

Ekki er mælt með notkun epcorítamabs á meðgöngu eða handa konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota getnaðarvarnir.

## Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort epcorítamab skilst út í brjóstamjólki eða áhrif þess á mjólkurframleiðslu. Þar sem vitað er að IgG eru til staðar í mjólk geta nýburar verið útsettir fyrir epcorítamabi við brjóstagjöf. Stöðva skal brjóstagjöf meðan á meðferð með epcorítamabi stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt.

## Frjósemi

Engar rannsóknir á frjósemi hafa verið gerðar með epcorítamabi (sjá kafla 5.3). Áhrif epcorítamabs á frjósemi hjá körlum og konum eru ekki þekkt.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Epcorítamab hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vegna möguleika á ICANS skal ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar við akstur, hjólræiðar, notkun vinnuvéla eða hugsanlega hættulegra véla (eða forðast slíkt ef einkenni koma fram).

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Öryggi epcorítamabs var metið í rannsókn GCT3013-01 án slembiröðunar með einum armi hjá 382 sjúklingum með endurkomið eða þrálátt B-stórfrumueitilæxli (LBCL) (N=167), eitilfrumuæxli af hnútameingerð (N=129) og eitilfrumuæxli af hnútameingerð (3-þrepa áætlun um stækkun skammta N=86) sem höfðu fengið tvær eða fleiri altækar meðferðir og tók til allra sjúklinganna sem tóku þátt í rannsókn með 48 mg skammti og fengu a.m.k. einn skammt af epcorítamabi.

Miðgildi útsetningartíma fyrir epcorítamabi var 4,9 mánuðir (á bilinu: <1 til 30 mánuðir).

Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 20\%$ ) voru boðefnafár, viðbrögð á stungustað, þreyta, veirusýking, dauðkyrningafæð, stoðkerfisverkir, hiti, og niðurgangur.

Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 50% sjúklinga. Algengasta alvarlega aukaverkunin ( $\geq 10\%$ ) var boðefnafár (34%). Fjórtán sjúklingar (3,7%) fengu banvæna aukaverkun (lungnabólga hjá 9 sjúklingum (2,4%), veirusýking hjá 4 sjúklingum (1,0%) og ICANS hjá 1 sjúklingi (0,3%).

Aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð var hætt komu fram hjá 6,8% sjúklinga. Meðferð með epcorítamabi var hætt vegna lungnabólgu hjá 14 sjúklingum (3,7%), veirusýkingar hjá 8 sjúklingum (2,1%), þreytu hjá 2 sjúklingum (0,5%) og boðefnafárs, ICANS eða niðurgangi hjá 1 sjúklingi (0,3%) í hverju tilviki.

Hjá 42% sjúklinga var skömmtum frestað vegna aukaverkana. Aukaverkanir sem leiddu til seinkunar á skömmtum ( $\geq 3\%$ ) voru veirusýkingar (17%), boðefnafár (11%), dauðkyrningafæð (5,2%), lungnabólga (4,7%), sýking í efri hluta öndunarfæra (4,2%) og hiti (3,7%).

## Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir epcorítamabs samkvæmt klínískum rannsóknum (tafla 7) eru talðar upp samkvæmt MedDRA-líffæraflokkum og eru byggðar á eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); og koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar talðar upp fyrst.

**Tafla 7 Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt B-stórfrumueitilæxli (LBCL) eða eitilfrumuæxli af hnútameingerð (FL) sem fengu meðferð með epcorítamabi í GCT3013-01 rannsókninni**

| Flokkun eftir líffærum / staðalheiti eða aukaverkun                     | Öll stig      | Stig 3-4      |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| <b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>                           |               |               |
| Veirusýking <sup>a</sup>                                                | Mjög algengar | Algengar      |
| Lungnabólga <sup>b</sup>                                                | Mjög algengar | Algengar      |
| Sýking í efri hluta öndunarfæra <sup>c</sup>                            | Mjög algengar | Algengar      |
| Sveppasýking <sup>d</sup>                                               | Algengar      |               |
| Sýklasótt <sup>e</sup>                                                  | Algengar      | Algengar      |
| Húðbeðsbólga                                                            | Algengar      | Algengar      |
| <b>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)</b> |               |               |
| Æxlisertingarviðbrögð                                                   | Algengar      |               |
| <b>Blóð og eitlar</b>                                                   |               |               |
| Daufkyrningafæð <sup>f</sup>                                            | Mjög algengar | Mjög algengar |
| Blóðleysi <sup>g</sup>                                                  | Mjög algengar | Algengar      |
| Blóðflagnafæð <sup>h</sup>                                              | Mjög algengar | Algengar      |
| Eitilfrumnafæð <sup>i</sup>                                             | Mjög algengar | Algengar      |
| Daufkyrningafæð með hita                                                | Algengar      | Algengar      |
| <b>Ónæmiskerfi</b>                                                      |               |               |
| Boðefnafár <sup>j</sup>                                                 | Mjög algengar | Algengar      |
| <b>Efnaskipti og næring</b>                                             |               |               |
| Minnkuð matarlyst                                                       | Mjög algengar | Sjaldgæfar    |
| Blóðkalíumlækkun                                                        | Algengar      | Algengar      |
| Blóðfosfatlækkun                                                        | Algengar      | Algengar      |
| Blóðmagnésíumlækkun                                                     | Algengar      | Sjaldgæfar    |
| Æxlislýsuheilkenni <sup>k</sup>                                         | Algengar      | Sjaldgæfar    |
| <b>Taugakerfi</b>                                                       |               |               |
| Höfuðverkur                                                             | Mjög algengar | Sjaldgæfar    |
| ICANS <sup>l</sup>                                                      | Algengar      |               |
| <b>Hjarta</b>                                                           |               |               |
| Takttruflun <sup>l</sup>                                                | Algengar      | Sjaldgæfar    |
| <b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>                                |               |               |
| Fleiðruvökvi                                                            | Algengar      | Algengar      |
| <b>Meltingarfæri</b>                                                    |               |               |
| Niðurgangur                                                             | Mjög algengar | Sjaldgæfar    |
| Kviðverkur <sup>m</sup>                                                 | Mjög algengar | Algengar      |
| Ógleði                                                                  | Mjög algengar | Sjaldgæfar    |
| Uppköst                                                                 | Algengar      | Sjaldgæfar    |
| <b>Húð og undirhúð</b>                                                  |               |               |
| Útbrot <sup>n</sup>                                                     | Mjög algengar |               |
| Kláiði                                                                  | Algengar      |               |
| <b>Stoðkerfi og bandvefur</b>                                           |               |               |
| Stoðkerfisverkir <sup>o</sup>                                           | Mjög algengar | Algengar      |

| Flokkun eftir líffærum / staðalheiti eða aukaverkun      | Öll stig      | Stig 3-4   |
|----------------------------------------------------------|---------------|------------|
| <b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b> |               |            |
| Viðbrögð á stungustað <sup>p</sup>                       | Mjög algengar |            |
| Þreyta <sup>q</sup>                                      | Mjög algengar | Algengar   |
| Hiti <sup>r</sup>                                        | Mjög algengar | Algengar   |
| Bjúgur <sup>s</sup>                                      | Mjög algengar | Algengar   |
| <b>Rannsóknaniðurstöður</b>                              |               |            |
| Hækkaður alanínámínótransferasi                          | Algengar      | Algengar   |
| Hækkaður aspartatamínótransferasi                        | Algengar      | Algengar   |
| Hækkun kreatíníns í blóði                                | Algengar      |            |
| Lækkun natríums í blóði <sup>t</sup>                     | Algengar      | Sjaldgæfar |
| Hækkaður alkalískur fosfatasi                            | Algengar      |            |

Aukaverkanirnar voru flokkaðar með NCI CTCAE útgáfu 5.0

<sup>a</sup>Veirusýking felur í sér COVID-19, cytomegalovirus chorioretinitis, cytomegalovirus colitis, sýkingu af völdum stórfrumuveiru, endurvirkjun veirusýkingar af völdum stórfrumuveiru, veiru-maga- og garnabólgu, áblásturssótt, endurvirkjun áblásturssóttar, herpesveirusýkingu, ristil, áblástur í munni, heilkenni langvinnrar COVID-19 sýkingar (post-acute COVID-19 syndrome) og hlaupabóluveirusýkingu

<sup>b</sup>Lungnabólga felur í sér lungnabólgu af völdum COVID-19 og lungnabólgu

<sup>c</sup>Sýking í efri hluta öndunarfæra nær yfir barkakýlisbólgu, kokbólgu, RS-veirusýkingu, nefslímubólgu, nasaveirusýkingu og sýkingu í efri hluta öndunarfæra

<sup>d</sup>Sveppasýking felur í sér hvítsveppasýkingu, hvítsveppasýkingu í vélinda, hvítsveppasýkingu í munni og hvítsveppasýkingu í munni og koki

<sup>e</sup>Sýklasótt felur í sér bakteríur í blóði, sýklasótt og sýklasóttarlost

<sup>f</sup>Daufkyrningafæð felur í sér daufkyrningafæð og fækkun daufkyrninga

<sup>g</sup>Blóðleysi felur í sér blóðleysi og lækkun ferrítíns í sermi

<sup>h</sup>Blóðflagnafæð felur í sér fækkun blóðflagna og blóðflagnafæð

<sup>i</sup>Eitilfrumnafæð felur í sér fækkun eitilfrumna og eitilfrumnafæð

<sup>j</sup>Aukaverkanir eru flokkaðar út frá samhljóða viðmiðum American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)

<sup>k</sup>Klínískt æxlislýsuheilkenni var flokkað út frá viðmiðum Cairo-Bishop

<sup>l</sup>Taktruflanir fela meðal annars í sér hæglátt, skútahæglátt, skútahraðtakt, ofanslegilshraðtakt og hraðtakt

<sup>m</sup>Kviðverkir fela í sér óþægindi í kvið, kviðverk, verk í neðri hluta kviðar, verk í efri hluta kviðar og eymsli í kvið

<sup>n</sup>Útbrot fela í sér útbrot, roðaútbrot, dröfnútbrot, dröfnörðuútbrot, örðuútbrot, útbrot með kláða, graftarboluútbrot og blöðruútbrot

<sup>o</sup>Stoðkerfisverkir fela í sér bakverk, beinverk, verk á hliðarsvæði kviðar, brjóstverk frá stoðkerfi, stoðkerfisverk, vöðvaverk, hálsverk, brjóstverk sem ekki er frá hjarta, verk, verk í útlimum og verk í hrygg

<sup>p</sup>Viðbrögð á stungustað fela í sér mar á stungustað, roða á stungustað, ofvöxt á stungustað, þrota á stungustað, fyrirferð á stungustað, hnúð á stungustað, bjúg á stungustað, verk á stungustað, kláða á stungustað, útbrot á stungustað, viðbrögð á stungustað, bólgu á stungustað og ofsakláða á stungustað

<sup>q</sup>Þreyta felur í sér þróttleysi, þreytu og svefnhöfga

<sup>r</sup>Hiti felur í sér hækkaðan líkamshita og sóttþita

<sup>s</sup>Bjúgur felur í sér andlitsbjúg, útbreiddan bjúg, bjúg, útvefjabjúg og útvefjabrota og þrota í andliti

<sup>t</sup>Blóðnatríumlækkun felur í sér lækkun natríums í blóði og blóðnatríumlækkun

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### *Boðefnafár*

### 2-þrepa áætlun um stækkun skammta (B-stórfrumueitilæxli og eitilfrumuæxli með hnútameingerð)

Í rannsókn GCT3013-01 kom boðefnafár af öllum stigum fram hjá 58% (171/296) sjúklinga með B-stórfrumueitilæxli og eitilfrumuæxli með hnútameingerð sem fengu meðferð með epcorítamabi samkvæmt 2-þrepa áætlun um stækkun skammta. Tíðni 1. stigs boðefnafárs var 35%, 2. stigs var 21% og 3. stigs boðefnafár kom fram hjá 2,4% sjúklinga. Endurtekið boðefnafár kom fram hjá 21% sjúklinga. Boðefnafár af hvaða stigi sem er kom fram hjá 9,8% sjúklinga eftir hleðsluskammtinn (lota 1, dagur 1); 13% eftir milliskammtinn (lota 1, dagur 8); 51% eftir fyrsta heila skammtinn (lota 1, dagur 15); 6,5% eftir annan heila skammtinn (lota 1, dagur 22) og 3,7% eftir þriðja heila skammtinn (lota 2, dagur 1) eða síðar. Miðgildi tíma frá því að epcorítamab var gefið síðast og þar til boðefnafár byrjaði var 2 dagar (á bilinu: 1 til 12 dagar). Miðgildi tíma eftir fyrsta heila skammt og þar til boðefnafár byrjaði var 19,3 klukkustundir (á bilinu: <0,1 til 7 dagar). Boðefnafár gekk til baka hjá 99% sjúklinga og miðgildi tímalengdar fyrir tilvik boðefnafárs var 2 dagar (á bilinu 1 til 54 dagar).

Af 171 sjúklingi sem fékk boðefnafár voru algengustu teikn og einkenni boðefnafárs meðal annars hiti 99%, lágþrýstingur 32% og súrefnisskortur 16%. Önnur teikn og einkenni boðefnafárs sem komu fram hjá  $\geq 3\%$  sjúklinga voru meðal annars kuldahrollur (11%), hraðtaktur (þ.m.t. skútahraðtaktur (11%)), höfuðverkur (8,2%), ógleði (4,7%) og uppköst (4,1%). Skammvinn hækkun lifrarensíma (ALAT eða ASAT  $>3$  x eðlileg efri viðmiðunarmörk) kom fram samhliða boðefnafári hjá 4,1% sjúklinga með boðefnafár. Sjá leiðbeiningar um eftirlit og meðhöndlun í kafla 4.2 og 4.4.

### 3-þrepa áætlun um stækkun skammta fyrir eitilfrumuæxli með hnútameingerð

Í rannsókn GCT3013-01 kom boðefnafár af öllum stigum fram hjá 49% (42/86) sjúklinga sem fengu meðferð með epcorítamabi samkvæmt ráðlögðu áætluninni um stækkun skammta í 3 þrepum fyrir eitilfrumuæxli af hnútameingerð. Tíðni 1. stigs boðefnafárs var 40% og tíðni 2. stigs boðefnafárs var 9%. Engin tilvik  $\geq 3$ . stigs boðefnafárs voru tilkynnt. Endurtekið boðefnafár kom fram hjá 23% sjúklinga. Flest tilvik boðefnafárs komu fram meðan á lotu 1 stóð, en þó kom það fram hjá 48% sjúklinga. Í lotu 1 kom boðefnafár fram hjá 12% sjúklinga eftir hleðsluskammtinn (lota 1, dagur 1), hjá 5,9% sjúklinga eftir milliskammtinn (lota 1, dagur 8), hjá 15% sjúklinga eftir síðari milliskammtinn (lota 1, dagur 15) og hjá 37% sjúklinga eftir fyrsta heila skammtinn (lota 1, dagur 22). Miðgildi tíma frá því að epcorítamab var gefið síðast og þar til boðefnafár byrjaði var 59 klst. (á bilinu: 1 til 8 dagar). Miðgildi tíma eftir fyrsta heila skammtinn og þar til boðefnafár byrjaði var 61 klst. (á bilinu: 1 til 8 dagar). Boðefnafár gekk til baka hjá 100% sjúklinga og miðgildi tíma sem boðefnafár stóð yfir var 2 dagar (á bilinu: 1 til 14 dagar).

Alvarlegar aukaverkanir vegna boðefnafárs komu fyrir hjá 28% sjúklinga sem fengu epcorítamab. Seinkun skammta vegna boðefnafárs kom fyrir hjá 19% sjúklinga sem fengu epcorítamab.

Af þeim 42 sjúklingum sem fengu boðefnafár við ráðlagða skammta voru algengustu ( $\geq 10\%$ ) teikn og einkenni boðefnafárs hiti (100%) og lágur blóðþrýstingur (14%). Auk notkunar barkstera var tocilizumab notað til að meðhöndla tilvik boðefnafárs hjá 12% sjúklinga.

### Taugaeitrunarheilkenni sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS)

Í rannsókn GCT3013-01 kom ICANS fram hjá 4,7% (18/382) sjúklinga sem fengu epcorítamab; 3,1% fengu 1. stigs tilvik og 1,3% fengu 2. stigs tilvik. Hjá einum sjúklingi (0,3%) kom fram ICANS-tilvik af 5. stigi (banvænt). Miðgildi tíma frá því að meðferð með epcorítamabi hófst (lota 1, dagur 1) og þar til ICANS kom fyrst fram var 18 dagar (á bilinu: 8 til 141 dagar). ICANS gekk til baka hjá 94% (17/18) sjúklinga sem fengu stuðningsmeðferð. Miðgildi tíma þar til ICANS gekk til baka var 2 dagar (á bilinu: 1 til 9 dagar). Hjá þessum 18 sjúklingum með ICANS byrjaði ICANS áður en boðefnafár kom fram hjá 11% þeirra, á sama tíma og boðefnafár kom fram hjá 44% þeirra, eftir að boðefnafár kom fram hjá 17% þeirra og án þess að boðefnafár kæmi fram hjá 28% þeirra.

### Alvarlegar sýkingar

### B-stórfrumueitilæxli



Í rannsókn GCT3013-01 fengu 25% (41/167) sjúklinga með B-stórfrumueitilæxli, sem fengu meðferð með epcorítamabi, alvarlegar sýkingar af einhverju stigi. Algengustu alvarlegu sýkingarnar voru m.a. COVID-19 (6,6%), lungnabólga af völdum COVID-19 (4,2%), lungnabólga (3,6%), sýklasótt (2,4%), sýking í efri hluta öndunarvegna (1,8%), bakteríur í blóði (1,2%) og sýklasóttarlost (1,2%). Miðgildi tíma þar til fyrsta alvarlega sýkingin kom fram frá upphafi meðferðar með epcorítamabi (lota 1, dagur 1) var 56 dagar (á bilinu: 4 til 631 dagar) og miðgildi tímalengdar var 15 dagar (á bilinu: 4 til 125 dagar). 5. stigs sýkingar komu fram hjá 7 (4,2%) sjúklingum.

#### Eitilfrumuæxli með hnútameingerð

Í rannsókn GCT3013-01 komu alvarlegar sýkingar af hvaða stigi sem var fram hjá 32% (68/215) sjúklinga með eitilfrumuæxli með hnútameingerð sem fengu meðferð með epcorítamabi. Algengustu alvarlegu sýkingarnar voru COVID-19 (8,8%), COVID-19 lungnabólga (5,6%), lungnabólga (3,7%), þvagfærasýking (1,9%) og lungnabólga af völdum pneumocystis jirovecii (1,4%). Miðgildi tíma þar til fyrsta alvarlega sýkingin kom fram frá upphafi meðferðar með epcorítamabi (lota 1, dagur 1) var 81 dagur (á bilinu: 1 til 636 dagar) og miðgildi tímalengdar var 18 dagar (á bilinu: 4 til 249 dagar). Tilvik sýkingar á 5. stigi komu fram hjá 8 (3,7%) sjúklingum, 6 (2,8%) þeirra voru rakin til COVID-19 eða COVID-19 lungnabólgu.

#### Daufkyrningafæð

Í rannsókn GCT3013-01 kom daufkyrningafæð af öllum stigum fram hjá 28% (105/382) sjúklinga, þ.m.t. 23% tilvika af stigi 3-4. Miðgildi tíma þar til fyrsta tilvik daufkyrningafæðar/fækkunar daufkyrninga kom fram var 65 dagar (á bilinu: 2 til 750 dagar) og miðgildi tímalengdar var 15 dagar (á bilinu: 2 til 415 dagar). Af þeim 105 sjúklingum sem fengu daufkyrningafæð/fækkun daufkyrninga fengu 61% G-CSF til að meðhöndla tilvikin.

#### Æxlislýsuheilkenni

Í rannsókn GCT3013-01 kom æxlislýsuheilkenni fyrir hjá 1,0% (4/382) sjúklinga. Miðgildi tíma fram að upphafi var 18 dagar (á bilinu: 8 til 33 dagar) og miðgildi tímalengdar var 3 dagar (á bilinu: 2 til 4 dagar).

#### Æxlisertingarviðbrögð

Í rannsókn GCT3013-01 komu æxlisertingarviðbrögð fyrir hjá 1,6% (6/382) sjúklinga sem öll voru af stigi 2. Miðgildi tíma fram að upphafi var 19,5 dagar (á bilinu 9 til 34 dagar) og miðgildi tímalengdar var 9 dagar (á bilinu 1 til 50 dagar).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Ef um ofskömmtnun er að ræða skal fylgjast með sjúklingnum með tilliti til teikna eða einkenna aukaverkana og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01FX27

#### Verkunarháttur

Epcorítamab er mannaaðlagð IgG1-tvísértækt mótefni sem binst sértækum CD20 utanfrumumótefnavísi (extracellular epitope) á B-frumum og CD3 á T-frumum. Virkni

epcorítamabs er háð samtímis tengingu fyrir tilstilli epcorítamabs við krabbameinsfrumur sem tjá CD20 og innrænar T-frumur sem tjá CD3, sem örvar sértæka T-frumuvirkjun og T-frumumiðlað dráp á frumum sem tjá CD20.

Fc-svæði epcorítamabs er þaggað til að koma í veg fyrir ónæmisviðbrögð eða ónæmisferli sem eru óháð markfrumum, svo sem mótefnaháð frumueiturhrif (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), komplementháð frumueiturhrif (complement-dependent cellular cytotoxicity, CDC) og mótefnaháð frumuát (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP).

### Lyfhrif

Epcorítamab olli hraðri og viðvarandi eyðingu á B-frumum í blóðrás (skilgreint sem CD19 B-frumur  $\leq 10$  frumur/ $\mu$ l hjá þátttakendum sem voru með greinanlegar B-frumur við upphaf meðferðar). Við upphaf meðferðar voru 21% þátttakenda (n=33) með DLBCL og 50% þátttakenda (n=56) með FL með greinanlegar B-frumur í blóðrás. Tímabundin fækkun T-frumna í blóðrás kom fram strax eftir hvern skammt í lotu 1 og í kjölfarið varð margföld fjölgun T-frumna í þeim lotum sem á eftir fóru.

Í rannsókn GCT3013-01, eftir gjöf epcorítamabs undir húð samkvæmt ráðlagðri áætlun um stækkun skammta í 2 þrepum hjá sjúklingum með LBCL, varð skammvinn og væg hækkun á gildum valinna cytókína (IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-2 og IL-10) í blóðrás, aðallega eftir fyrsta heila skammtinn (48 mg), þar sem hámarksgildi komu fram á bilinu 1 til 4 dögum eftir skammt. Gildi cytókína náðu upphafsgildum fyrir næsta heila skammt, hins vegar gæti aukning cytókína einnig komið fyrir eftir lotu 1.

Í rannsókn GCT3013-01, eftir gjöf epcorítamabs undir húð samkvæmt ráðlagðri áætlun um stækkun skammta í 3 þrepum hjá sjúklingum með FL, hélst miðgildi IL-6 sem tengist hættu á boðefnafári staðfastlega lágt eftir hvern skammt í lotu 1 og eftir það, sérstaklega eftir fyrsta heila skammtinn, samanborið við sjúklinga sem fengu skammtastækkun í 2 þrepum.

### Ónæmingargeta

Algengt var að mótefni gegn lyfinu (ADA) greindust. Tíðni meðferðartengdrar mótefnamyndunar gegn lyfinu með áætluninni um stækkun skammta í 2 þrepum (0,16/0,8/48 mg) í samanlögðu hópnum með DLBCL og FL var 3,4% (3,4% jákvæðir, 93,9% neikvæðir og 2,7% ótilgreindir, N=261 metanlegir sjúklingar) og 3,3% (3,3% jákvæðir, 95% neikvæðir og 1,7% ótilgreindir, N=60 metanlegir sjúklingar), í rannsóknnum GCT3013-01 og GCT3013-04, talið í sömu röð.

Tíðni meðferðartengdrar mótefnamyndunar gegn lyfinu með áætluninni um stækkun skammta í 3 þrepum (0,16/0,8/3/48 mg) í ákjósanlega FL hópnum var 7% (7% jákvæðir, 91,5% neikvæðir og 1,4% ótilgreindir, N=71 metanlegir sjúklingar) í rannsókn GCT3013-01. Þátttakandi er flokkaður sem ótilgreindur ef sjúklingurinn er staðfestur sem ADA-jákvæður í upphafi en engin staðfest jákvæð skráning á meðferð liggur fyrir eða ef hann er skráður ADA-jákvæður á meðferð með magn mótefna lægra eða jafnt og í upphafi meðferðar.

Engar vísbendingar um áhrif ADA á lyfjahvörf, verkun eða öryggi komu fram, en gögn eru enn takmörkuð. Hlutleysandi mótefni voru ekki metin.

### Verkun og öryggi

#### B-stórfrumueitilæxli með dreifmeingerð

Rannsókn GCT3013-01 var opin, fjölsetra rannsókn hjá mörgum hópum með einum armi þar sem lagt var mat á epcorítamab sem einlyfja meðferð hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt B-stórfrumueitilæxli (LBCL) eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir, þ.m.t. B-stórfrumueitilæxli með dreifmeingerð (DLBCL). Rannsóknin felur í sér hluta þar sem skammtar eru stækkaðir smám saman og útvíkkunarhluta. Í útvíkkuðum hluta rannsóknarinnar var hópur með ágengt eitilæxli sem er ekki af Hodgkins-gerð (aNHL), hópur með hægvoxandi eitilæxli sem er ekki af Hodgkins-gerð (iNHL) og hópur með möttulfrumueitilæxli (MCL). Aðal hópurinn með aNHL samanstóð af sjúklingum með LBCL (N = 157), þar á meðal voru sjúklingar með DLBCL (N = 139, þar af voru 12 sjúklingar með MYC, BCL2 og/ eða BCL6 endurröðun þ.e. DH/TH), sjúklingum með hástígs B-frumu eitilæxli

(HGBCL) (N = 9), sjúklingum með eítílfrumuæxli með hnútameingerð af stigi 3B (N = 5) og sjúklingum með frumkomið B-frumu eítílæxli í miðmæti (PMBCL) (N = 4). Í DLBCL hópnum höfðu 29% (40/139) sjúklinga DLBCL sem hafði þróast úr hægvoxandi eítílæxli. Sjúklingar sem teknir voru inn í rannsóknina þurftu að hafa skjalfest CD20+ þroskað B-frumuæxli samkvæmt flokkun WHO 2016 eða flokkun WHO 2008 byggt á fyrirbyggjandi meinafræðiskýrslu og hafa áður gengist undir samgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (HSCT) sem mistókst eða vera ekki hæfir til að gangast undir samgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu, hafa fjölda eítílfrumna  $<5 \times 10^9/l$  og hafa fengið að minnsta kosti eina fyrri meðferð sem innihélt einstofna mót efni gegn CD20.

Sjúklingar sem útilokaðir voru frá þátttöku í rannsókninni voru með eítílfrumuæxli í miðtaugakerfi, sjúklingar sem höfðu áður fengið ósamgena HSCT meðferð eða líffæraígræðslu, sjúklingar með langvinna smitsjúkdóma, allir sjúklingar með þekkt skert T-frumu ónæmi, kreatínínúthreinsun minni en 45 ml/mín., alanínaminótransferasa  $>3$ -föld efri mörk eðlilegra gilda, útfallsbrot hjarta minna en 45% og sjúklingar með þekktan klínískt mikilvægan hjarta- og æðasjúkdóm. Verkun var metin hjá 139 sjúklingum með DLBCL sem höfðu fengið a.m.k. einn skammt af epcorítamabi undir húð í 4 vikna lotum, þ.e. í 28 daga. Epcorítamab sem einlyfja meðferð var gefið samkvæmt ráðlögðu áætluninni um stækkun skammta í 2 þrepum sem hér segir:

- Lota 1: epcorítamab 0,16 mg á degi 1, 0,8 mg á degi 8, 48 mg á degi 15 og degi 22
- Lotur 2-3: epcorítamab 48 mg á degi 1, 8, 15 og 22
- Lotur 4-9: epcorítamab 48 mg á degi 1 og 15
- Lota 10 og áfram: epcorítamab 48 mg á degi 1

Sjúklingar héldu áfram að fá epcorítamab þar til sjúkdómurinn versnaði eða fram komu óásættanlegar eiturverkanir.

Lýðfræðilegar upplýsingar og grunnildir má sjá í töflu 8.

**Tafla 8 Lýðfræðilegar upplýsingar og grunnildir sjúklinga með DLBCL í GCT3013-01 rannsókninni**

| Eiginleikar                                          | (N = 139)   |
|------------------------------------------------------|-------------|
| Aldur                                                |             |
| Miðgildi, ár (lág., há.)                             | 66 (22, 83) |
| <65 ára, n (%)                                       | 66 (47)     |
| 65 til <75 ára, n (%)                                | 44 (32)     |
| ≥75 ára, n (%)                                       | 29 (21)     |
| Karlar, n (%)                                        | 85 (61)     |
| Kynþáttur, n (%)                                     |             |
| Hvítir                                               | 84 (60)     |
| Asískir                                              | 27 (19)     |
| Annað                                                | 5 (4)       |
| Ekki greint frá                                      | 23 (17)     |
| ECOG-færiskor; n (%)                                 |             |
| 0                                                    | 67 (48)     |
| 1                                                    | 67 (48)     |
| 2                                                    | 5 (4)       |
| Sjúkdómstig <sup>c</sup> við upphafsgreiningu, n (%) |             |
| III                                                  | 16 (12)     |
| IV                                                   | 86 (62)     |
| Fjöldi fyrri meðferða gegn eítílæxli                 |             |
| Miðgildi (lág., há.)                                 | 3 (2, 11)   |
| 2, n (%)                                             | 41 (30)     |
| 3, n (%)                                             | 47 (34)     |
| ≥4, n (%)                                            | 51 (37)     |

| Eiginleikar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | (N = 139) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Sjúkdómsaga DLBCL; n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |           |
| De Novo DLBCL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 97 (70)   |
| DLBCL sem þróaðist úr hægvaxandi eitilæxli                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 40 (29)   |
| FISH-greining á miðlægri rannsóknastofu <sup>d</sup> , N = 88                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |
| DHL (double-hit)/THL (triple-hit) eitilæxli, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 12 (14)   |
| Fyrri samgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 26 (19)   |
| Fyrri meðferð; n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |           |
| Fyrri CAR-T meðferð                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 53 (38)   |
| Sjúkdómur sem svarar ekki upphafsmeðferð <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 82 (59)   |
| Svarar ekki ≥2 fyrri meðferðum í röð <sup>b</sup> , gegn eitilæxli                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 104 (75)  |
| Svarar ekki lokameðferð með altækum æxlishefjandi lyfjum <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 114 (82)  |
| Svarar ekki fyrri meðferð með mótefnum gegn CD20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 117 (84)  |
| Svarar ekki CAR-T meðferð                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 39 (28)   |
| <sup>a</sup> Sjúklingur telst vera með sjúkdóm sem svarar ekki upphafsmeðferð (primary refractory) ef sjúklingur svarar ekki fyrstuvalsmeðferð við eitilæxli.<br><sup>b</sup> Sjúklingur telst svara ekki meðferð ef sjúkdómur versnar meðan á meðferð stendur eða innan <6 mánaða eftir að meðferð lýkur. Sjúklingur telst hafa fengið bakslag ef sjúkdómur hefur tekið sig upp aftur ≥ 6 mánuðum eftir að meðferð lýkur.<br><sup>c</sup> Samkvæmt Ann Arbor-stigun.<br><sup>d</sup> Post hoc FISH-greining var gerð á miðlægri rannsóknarstofu á tiltækum greiningarhæfum upphafsvefjasýnum úr æxlum hjá 88 sjúklingum með DLBCL. |           |

Aðalendapunktur verkunar var heildartíðni svörunar sem ákvörðuð var með Lugano-viðmiði (2014) samkvæmt mati óháðrar matsnefndar (IRC). Miðgildi eftirfylgnitíma var 15,7 mánuðir (á bilinu 0,3 til 23,5 mánuðir). Miðgildi útsetningartíma var 4,1 mánuður (á bilinu 0 til 23 mánuðir).

**Tafla 9 Niðurstöður varðandi verkun í rannsókn GCT3013-01 hjá sjúklingum með DLBCL<sup>a</sup>**

| Endapunktur<br>Mat óháðrar matsnefndar                                                                                                                                                                                                                  | Epcorítamab<br>(N = 139) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Heildartíðni svörunar <sup>b</sup> n (%)                                                                                                                                                                                                                | 86 (62)                  |
| (95% öryggisbil)                                                                                                                                                                                                                                        | (53,3; 70)               |
| Full svörun <sup>b</sup> , n (%)                                                                                                                                                                                                                        | 54 (39)                  |
| (95% öryggisbil)                                                                                                                                                                                                                                        | (30,7; 47,5)             |
| Hlutasvörun, n (%)                                                                                                                                                                                                                                      | 32 (23)                  |
| (95% CI)                                                                                                                                                                                                                                                | (16,3; 30,9)             |
| Lengd svörunar <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                             |                          |
| Miðgildi (95% öryggisbil), mánuðir                                                                                                                                                                                                                      | 15,5 (9,7; NR)           |
| Lengd fullrar svörunar <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                     |                          |
| Miðgildi (95% öryggisbil), mánuðir                                                                                                                                                                                                                      | NR (12,0; NR)            |
| Tími fram að svörun, miðgildi (bil), mánuðir                                                                                                                                                                                                            | 1,4 (1; 8,4)             |
| <sup>a</sup> Ákvarðað með Lugano-viðmiði (2014) samkvæmt mati óháðrar matsnefndar<br><sup>b</sup> Meðtaldir voru sjúklingar með versnandi sjúkdóm í upphafi samkvæmt Lugano eða óljósa svörun samkvæmt LYRIC sem síðar náðu hlutasvörun/ fullri svörun. |                          |

Miðgildi tíma fram að fullri svörun var 2,6 mánuðir (bil: 1,2 til 10,2 mánuðir).

### Eitilfrumuæxli með hnútameingerð

Rannsókn GCT3013-01 var opin, fjölsetra rannsókn hjá mörgum hópum með einum armi þar sem lagt var mat á epcorítamab sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt eitilfrumuæxli með hnútameingerð (FL) eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir. Rannsóknin felur í sér hluta þar sem skammtar eru stækkaðir smám saman, útvíkkunarhluta og ákjósanleikahluta þar sem skammtar eru stækkaðir í 3 þrepum. Í útvíkkuðum hluta rannsóknarinnar var hópur með ágengt eitilæxli sem er ekki af Hodgkins-gerð (aNHL), hópur með hægvaxandi eitilæxli sem er ekki af Hodgkins-gerð (iNHL) og hópur með möttulfrumueitilæxli (MCL). Aðal hópurinn með iNHL samanstóð af sjúklingum með FL. Sjúklingar sem teknir voru inn í rannsóknina þurftu að hafa skjalfest CD20+ þroskað B-frumuæxli samkvæmt flokkun WHO 2016 eða flokkun WHO 2008 byggt á fyrirliggjandi meinafræðiskýrslu með vefjafræðilega staðfest FL 1-3A við upphaflega greiningu án klínískra eða meinafræðilegra vísbendinga um umbreytingu. Allir sjúklingar voru með endurkominn eða þrálátan sjúkdóm fram að síðustu fyrri meðferð og höfðu áður fengið meðferð með a.m.k. 2 altækum krabbameinsmeðferðum, þar með talið a.m.k. 1 meðferð sem innihélt einstofna mótefni gegn CD20 og alkýlerandi lyfi eða lenalídómíði. Sjúklingar sem útilokaðir voru frá þátttöku í rannsókninni voru með eitilfrumuæxli í miðtaugakerfi, sjúklingar sem höfðu gengist undir ósamgena HSCT meðferð eða líffæraígræðslu, höfðu yfirstandandi virka smitsjúkdóma og allir sjúklingar með þekkt skert T-frumu ónæmi, kreatínínúthreinsun minni en 45 ml/mín., alanínámínótransferasa >3-föld efri mörk eðlilegra gilda og útfallsbrot hjarta minna en 45%. Verkun var metin hjá 128 sjúklingum sem höfðu fengið epcorítamab undir húð í 4 vikna lotum, þ.e. 28 daga. Epcorítamab var gefið sem einlyfjameðferð samkvæmt áætlun um stækkun skammta í 2 þrepum sem hér segir:

- Lota 1: epcorítamab 0,16 mg á degi 1, 0,8 mg á degi 8, 48 mg á degi 15 og 48 mg á degi 22
- Lotur 2-3: epcorítamab 48 mg á degi 1, 8, 15 og 22
- Lotur 4-9: epcorítamab 48 mg á degi 1 og 15
- Lota 10 og áfram: epcorítamab 48 mg á degi 1

Sjúklingar héldu áfram að fá epcorítamab þar til sjúkdómurinn versnaði eða fram komu óásættanlegar eiturverkanir.

Miðgildi fjölda lota sem hafnar voru var 8 og 60% fengu 6 lotur.

Lýðfræðilegar upplýsingar og grunnildi má sjá í töflu 10.

**Tafla 10: Lýðfræðilegar upplýsingar og grunnildi sjúklinga með FL í GCT3013-01 rannsókninni**

| Eiginleikar                  | (N = 128)   |
|------------------------------|-------------|
| Aldur                        |             |
| Miðgildi, ár (lág., há.)     | 65 (39; 84) |
| <65 ára, n (%)               | 61 (48)     |
| 65 til <75 ára, n (%)        | 50 (39)     |
| ≥75 ára, n (%)               | 17 (13)     |
| Karlar, (%)                  | 79 (62)     |
| Kynþáttur, n (%)             |             |
| Hvítir                       | 77 (60)     |
| Asískir                      | 7 (6)       |
| Annað                        | 2 (1,6)     |
| Ekki greint frá              | 42 (33)     |
| ECOG færnikor; n (%)         |             |
| 0                            | 70 (55)     |
| 1                            | 51 (40)     |
| 2                            | 7 (6)       |
| Fjöldi fyrri meðferða, n (%) |             |
| Miðgildi (lág., há.)         | 3 (2; 9)    |

| <b>Eiginleikar</b>                                                           | <b>(N = 128)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 2                                                                            | 47 (37)          |
| 3                                                                            | 41 (32)          |
| ≥4                                                                           | 40 (31)          |
| Ann Arbor stigun; (%)                                                        |                  |
| Stig III/IV                                                                  | 109 (85)         |
| FLIPI í upphafi, n (%)                                                       |                  |
| 2                                                                            | 31 (24)          |
| 3- 5                                                                         | 78 (61)          |
| Fyrirferðarmikill sjúkdómur, n (%)                                           | 33 (26)          |
| Fyrri meðferð; n (%)                                                         |                  |
| Samgena stofnfrumuígræðsla                                                   | 24 (19)          |
| Blendingsmótefnavakaviðtaka (CAR)-T-frumu meðferð                            | 6 (5)            |
| Meðferð með rituximabi ásamt lenalídómíði                                    | 27 (21)          |
| PI3K hemill                                                                  | 29 (23)          |
| Versnun sjúkdóms innan 24 mánaða frá fyrstu altæku meðferð                   | 67 (52)          |
| Svarar ekki:                                                                 |                  |
| ≥2 fyrri meðferðum í röð gegn eitilæxli                                      | 70 (55)          |
| Lokameðferð með altækum krabbameinslyfjum                                    | 88 (69)          |
| Fyrri meðferð með einstofna mótefni gegn CD20                                | 101 (79)         |
| Bæði meðferð með einstofna mótefni gegn CD20 og meðferð með alkýlerandi lyfi | 90 (70)          |

Staðfesting verkunar var byggð á heildartíðni svörunar sem ákvörðuð var með Lugano-viðmiði (2014) samkvæmt mati óháðrar matsnefndar (IRC). Miðgildi tímalengdar svörunar var 16,2 mánuðir. Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 11.

**Tafla 11: Niðurstöður verkunar í rannsókn GCT3013-01 hjá sjúklingum með FL**

| <b>Endapunktur <sup>a</sup></b>                                                                                                                                   | <b>Epcorítamab<br/>(N=128)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Mat óháðrar matsnefndar</b>                                                                                                                                    |                                |
| Heildartíðni svörunar <sup>b</sup> , n (%)                                                                                                                        | 106 (83)                       |
| (95% öryggisbil)                                                                                                                                                  | (75,1; 88,9)                   |
| Full svörun <sup>b</sup> , n (%)                                                                                                                                  | 81 (63)                        |
| (95% öryggisbil)                                                                                                                                                  | (54,3; 71,6)                   |
| Hlutasvörun <sup>b</sup> , n (%)                                                                                                                                  | 25 (20)                        |
| (95% öryggisbil)                                                                                                                                                  | (13,1; 27,5)                   |
| Tímalengd svörunar <sup>b</sup>                                                                                                                                   |                                |
| Miðgildi (95% öryggisbil), mánuðir                                                                                                                                | 21,4 (13,7; NR)                |
| Tímalengd fullrar svörunar <sup>b</sup>                                                                                                                           |                                |
| Miðgildi (95% öryggisbil), mánuðir                                                                                                                                | NR (21,4; NR)                  |
| 12 mánaða mat, % (95% öryggisbil)                                                                                                                                 | 78,6 (67,3; 86,4)              |
| Tími fram að svörun, miðgildi (bil), mánuðir                                                                                                                      | 1,4 (1; 3)                     |
| <sup>a</sup> ákvarðaður með Lugano-viðmiði (2014) samkvæmt mati óháðrar matsnefndar                                                                               |                                |
| <sup>b</sup> Meðtaldir voru sjúklingar með versnandi sjúkdóm í upphafi samkvæmt Lugano eða óljósa svörun samkvæmt LYRIC sem síðar náðu hlutasvörun/fullri svörun. |                                |

Miðgildi tímans fram að fullri svörun var 1,5 mánuðir (á bilinu: 1,2 til 11,1 mánuður).

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á epcorítamabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við illkynja sjúkdómum með þroskuðum

B-frumum eins og lýst er í ákvörðun um „Paediatric Investigation Plan (PIP)“ fyrir samþykktu ábendingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

### Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahvörfum þýðis eftir gjöf epcorítamabs undir húð var lýst með tveggja hólfa líkani þar sem frásög fór fyrst fram í húðbeði og brothvarf lyfs var markmiðlað (target-mediated). Miðlungs til mikill breytileiki á lyfjahvörfum epcorítamabs kom fram og einkenndist af breytileika milli einstaklinga þar sem frávíksstuðull (CV) fyrir lyfjahvarfabreytur epcorítamabs var á bilinu 25,7% til 137,5%.

Hjá sjúklingum með LBCL í rannsókn GCT3013-01, byggt á einstaklingsbundinni áætlaðri útsetningu fyrir epcorítamabi miðað við þýðislíkan fyrir lyfjahvörf er margfeldismeðaltal (% CV)  $C_{max}$  af epcorítamabi eftir ráðlagðan 48 mg skammt, samkvæmt áætlun um stækkun skammta í 2 þrepum, af epcorítamabi undir húð 10,8 mÍkróg/ml (41,7%) og  $AUC_{0-7d}$  er 68,9 dagar\*mÍkróg/ml (45,1%) við lok vikulegrar skammtaáætlunar.  $C_{trough}$  í viku 12 er 8,4 (53,3%) mÍkróg/ml.

Margfeldismeðaltal (% CV)  $C_{max}$  fyrir epcorítamab er 7,52 mÍkróg/ml (41,1%) og  $AUC_{0-14d}$  er 82,6 dagar\*mÍkróg/ml (49,3%) í lok skammtaáætlunar á 2 vikna fresti.  $C_{trough}$  fyrir skammtaáætlun á 2 vikna fresti er 4,1 (73,9%) mÍkróg/ml.

Margfeldismeðaltal (% CV)  $C_{max}$  fyrir epcorítamab er 4,76 mÍkróg/ml (51,6%) og  $AUC_{0-28d}$  er 74,3 dagar\*mÍkróg/ml (69,5%) við jafnvægi meðan skammtaáætlun á 4 vikna fresti stendur yfir.  $C_{trough}$  fyrir skammtaáætlun á fjögurra vikna fresti er 1,2 (130%) mÍkróg/ml.

Breytur útsetningar fyrir epcorítamabi hjá sjúklingum með FL voru í samræmi við breytur útsetningar sem sást hjá sjúklingum með LBCL. Útsetning fyrir epcorítamabi er svipuð hjá þátttakendum með FL sem fengu stækkun skammta samkvæmt áætlun í 3 þrepum og þeim sem fengu stækkun skammta samkvæmt áætlun í 2 þrepum að undanskilinni tímabundinni lægstu þéttni, eins og búist var við, í lotu 1 á degi 15 eftir síðari milliskammtinn (3 mg) við stækkun skammta samkvæmt áætlun í 3 þrepum samanborið við fyrsta heila 48 mg skammtinn við stækkun skammta samkvæmt áætlun í 2 þrepum.

### Frásög

Hámarksþéttni kom fram eftir 3-4 daga ( $T_{max}$ ) hjá sjúklingum með LBCL sem fengu heilan 48 mg skammt.

### Dreifing

Margfeldismeðaltal (% CV) miðlægs dreifingarrúmmáls er 8,27 l (27,5%) og sýnilegt dreifingarrúmmál við jafnvægi er 25,6 l (81,8%) byggt á þýðislíkani af lyfjahvörfum.

### Umbrot

Umbrotsferill epcorítamabs hefur ekki verið rannsakaður með beinum hætti. Eins og við á um önnur próteinlyf er búist við því að epcorítamab sundrist í lítil peptíð og aínósýrur með efnasundrun.

### Brothvarf

Búist er við að úthreinsun epcorítamabs sé mettanleg og markmiðluð. Margfeldismeðaltal (% CV) úthreinsunar (l/sólarhring) er 0,441 (27,8%). Helmingunartími epcorítamabs er háður þéttni. Samkvæmt þýðislíkani af lyfjahvörfum er margfeldismeðaltal helmingunartíma heils skammts af epcorítamabi (48 mg) á bilinu 22 til 25 dagar, byggt á tíðni skammta.

## Sérstakir hópar

Engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf epcorítamabs (AUC í lotu 1 innan við u.þ.b. 36%) komu fram með hliðsjón af aldri (20 til 89 ár), kyni eða kynþætti/þjóðerni (hvítur kynþáttur, asískur kynþáttur og aðrir kynþættir), vægrar til miðlungsmikillar skerðingar á nýrnastarfsemi ( $CL_{Cr} \geq 30$  ml/mín til  $CL_{Cr} < 90$  ml/mín) og vægrar skerðingar á lifrарstarfsemi (heildarbílirúbín  $\leq$  eðlileg efri viðmiðunarmörk og ASAT  $>$  eðlileg efri viðmiðunarmörk eða heildarbílirúbín 1- til 1,5-föld eðlileg efri viðmiðunarmörk og hvaða ASAT sem er) eftir að tekið hafði verið tillit til mismunandi líkamsþyngdar. Engir sjúklingar með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi ( $CL_{Cr} < 30$  ml/mín) eða alvarlega skerðingu á lifrарstarfsemi (heildarbílirúbín  $> 3$ -föld eðlileg efri viðmiðunarmörk og hvaða ASAT sem er) hafa verið rannsakaðir. Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um miðlungsmikla skerðingu á lifrарstarfsemi (heildarbílirúbín  $> 1,5$ - til 3-föld eðlileg efri viðmiðunarmörk og hvaða ASAT sem er,  $N = 1$ ). Því eru lyfjahvörf epcorítamabs ekki þekkt hjá þessum sjúklingahópum.

Eins og við á um önnur próteinlyf hefur líkamsþyngd (39 til 172 kg) tölfræðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf epcorítamabs. Þegar útsetning er skoðuð hjá sjúklingum sem eru annaðhvort með lága líkamsþyngd (t.d. 46 kg) eða háa líkamsþyngd (t.d. 105 kg) og í mismunandi þyngdarflokkum ( $< 65$  kg,  $65$ - $< 85$ ,  $\geq 85$ ), eru áhrif á útsetningu ekki klínískt marktæk með hliðsjón af greiningu á svörun við útsetningu og klínískum upplýsingum.

## Börn

Lyfjahvörf epcorítamabs hjá börnum hafa ekki verið staðfest.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### Lyfjafræði og/eða eiturefnafræði hjá dýrum

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun eða þroska með epcorítamabi hjá dýrum. Hjá cynomolgus-öpum voru áhrif almennt í samræmi við lyfjafræðilegan verkunarhátt epcorítamabs. Þessi áhrif voru m.a. skammtaháðar klínískar aukaverkanir (þ.m.t. uppköst, minnkuð virkni og dauði við stóra skammta) og boðefnafár, afturkræfar breytingar á blóðmynd, afturkræf B-frumueyðing í útæðablóði og afturkræf fækkun eitilfrumna í vefjum starfslíffæra ónæmiskerfis.

#### Stökkbreytandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á stökkbreytandi áhrifum með epcorítamabi.

#### Krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum með epcorítamabi.

#### Skert frjósemi

Rannsóknir á frjósemi hjá dýrum hafa ekki verið gerðar með epcorítamabi, hins vegar olli epcorítamab ekki eiturefnafræðilegum breytingum á æxlunarferum karlkyns eða kvenkyns cynomolgus-apa í skömmtum sem voru allt að 1 mg/kg/viku í almennri rannsókn á eiturverkunum í bláæð sem stóð yfir í 5 vikur. AUC-útsetning (meðaltal yfir 7 daga) hjá cynomolgus-öpum við stóra skammta var svipuð og hjá sjúklingum (AUC<sub>0-7d</sub>) sem fengu ráðlagðan skammt.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumasetat þríhýdrat



Ediksýra  
Sorbitól (E420)  
Pólýsorbit 80  
Vatn fyrir stungulyf

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf og/eða þynningarlausnir en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

## 6.3 Geymslupól

### Óopnað hettuglas

2 ár.

### Þynnt eða undirbúið epcorítamab

Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki helst óbreyttur í 24 klst. við 2 °C til 8 °C, að meðtöldum allt að 12 klst. við stofuhita (20-25 °C).

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans og ættu venjulega ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C, nema þynningin hafi farið fram að viðhafðri staðlaðri og gildaðri smitgát.

Lágmarkið útsetningu fyrir dagsbirtu. Látið epcorítamab-laun ná stofuhita fyrir gjöf lyfsins. Farga skal ónotaðri epcorítamab-laun sem komin er fram yfir leyfilegan geymslutíma.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í kæli (2 °C til 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu / að pakkning lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð fláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð I með brómóbútýlgúmmítappa húðuðum með flúorfjöliliðu á snertistaðnum og álinnsigli með ljósbláu smelluloki úr plasti, inniheldur 4 mg í hverjum 0,8 ml af stungulyfi, laun.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Heilbrigðisstarfsmaður verður að undirbúa epcorítamab og gefa það með inndælingu undir húð. Hvert hettuglas af epcorítamabi er eingöngu einnota.

Hvert hettuglas inniheldur umframmagn svo hægt sé að draga upp áletrað magn.

Epcorítamab er gefið í 28 daga lotum samkvæmt skammtaáætlun í kafla 4.2.

Epcorítamab skal skoða með tilliti til agna og litabreytinga áður en það er gefið. Stungulyfið, lausnin á að vera litlaus eða gulleit laun. Ekki nota lyfið ef lausnin er mislit eða skýjuð, eða ef í henni eru sýnilegar agnir.

*Undirbúningur epcorítamabs*

Epcorítamab verður að undirbúa að viðhafðri smitgát. Ekki er nauðsynlegt að sía þynntu lausnina.

Leiðbeiningar um undirbúning 0,16 mg hleðsluskammts – 2 þynningar nauðsynlegar

Nota skal sprautu, hettuglas og nál af viðeigandi stærð fyrir hvert skref.

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) | Undirbúið epcorítamab hettuglas <ul style="list-style-type: none"><li>a) Takið eitt 4 mg/0,8 ml epcorítamab hettuglas með <b>ljósbláu</b> loki úr kæli.</li><li>b) Látið hettuglasið ná stofuhita í ekki meira en 1 klukkustund.</li><li>c) Hringsnúið epcorítamab hettuglasinu varlega.</li></ul> <b>EKKI MÁ</b> mynda iðustreymi í hettuglasinu eða hrista það kröftuglega.                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 2) | Framkvæmið fyrstu þynningu <ul style="list-style-type: none"><li>a) Merkið tómt hettuglas af viðeigandi stærð með „<b>þynning A</b>“.</li><li>b) Flytjið <b>0,8 ml af epcorítamabi yfir</b> í hettuglasið sem merkt er <b>þynning A</b>.</li><li>c) Flytjið <b>4,2 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) sæfðri lausn</b> í hettuglasið sem merkt er <b>þynning A</b>. Fyrsta þynnta lausnin inniheldur 0,8 mg/ml af epcorítamabi.</li><li>d) Hringsnúið hettuglasinu sem merkt er <b>þynning A</b> varlega í 30–45 sekúndur.</li></ul>                                                                                                       |
| 3) | Framkvæmið aðra þynningu <ul style="list-style-type: none"><li>a) Merkið tómt hettuglas af viðeigandi stærð með „<b>þynning B</b>“.</li><li>b) Flytjið <b>2 ml af lausn</b> úr hettuglasinu sem merkt er <b>þynning A</b> yfir í hettuglasið sem merkt er <b>þynning B</b>. Ekki er lengur þörf á hettuglasinu sem merkt er <b>þynning A</b> og skal fleygja því.</li><li>c) Flytjið <b>8 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) sæfðri lausn</b> í hettuglasið sem merkt er <b>þynning B</b> til að fá lokastyrkleika sem er 0,16 mg/ml.</li><li>d) Hringsnúið hettuglasinu sem merkt er <b>þynning B</b> varlega í 30–45 sekúndur.</li></ul> |
| 4) | Dragið upp skammt<br>Dragið <b>1 ml af þynnta epcorítamabinu</b> úr hettuglasinu sem merkt er <b>þynning B</b> upp í sprautu. Ekki er lengur þörf á hettuglasinu sem merkt er <b>þynning B</b> og skal fleygja því.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 5) | Merkið sprautuna<br>Merkið sprautuna með heiti lyfsins, styrkleika skammtsins (0,16 mg), dagsetningu og tíma dags.<br>Fyrir geymsluskilyrði fyrir þynnta epcorítamabið, sjá kafla 6.3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 6) | Fargið hettuglasinu og öllum lyfjaleifum epcorítamabs í samræmi við gildandi reglur.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Leiðbeiningar um undirbúning 0,8 mg milliskammts – 1 þynning nauðsynleg

Nota skal sprautu, hettuglas og nál af viðeigandi stærð fyrir hvert skref.

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) | Undirbúið epcorítamab hettuglas <ul style="list-style-type: none"><li>a) Takið eitt 4 mg/0,8 ml epcorítamab hettuglas með <b>ljósbláu</b> loki úr kæli.</li><li>b) Látið hettuglasið ná stofuhita í ekki meira en 1 klukkustund.</li><li>c) Hringsnúið epcorítamab hettuglasinu varlega.</li></ul> <b>EKKI MÁ</b> mynda iðustreymi í hettuglasinu eða hrista það kröftuglega.                                                                                                                               |
| 2) | Framkvæmið þynningu <ul style="list-style-type: none"><li>a) Merkið tómt hettuglas af viðeigandi stærð með „<b>þynning A</b>“.</li><li>b) Flytjið <b>0,8 ml af epcorítamabi</b> yfir í hettuglasið sem merkt er <b>þynning A</b>.</li><li>c) Flytjið <b>4,2 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) sæfðri lausn</b> í hettuglasið sem merkt er <b>þynning A</b> til að fá lokastyrkleika sem er 0,8 mg/ml.</li><li>d) Hringsnúið hettuglasinu sem merkt er <b>þynning A</b> varlega í 30–45 sekúndur.</li></ul> |

|    |                                                                                                                                                                                                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3) | Dragið upp skammt<br>Dragið upp <b>1 ml af þynnta epcorítamabinu</b> úr hettuglasinu sem merkt er <b>þynning A</b> upp í sprautu. Ekki er lengur þörf á hettuglasinu sem merkt er <b>þynning A</b> og skal fleygja því. |
| 4) | Merkið sprautuna<br>Merkið sprautuna með heiti lyfsins, styrkleika skammtsins (0,8 mg), dagsetningu og tíma dags. Fyrir geymsluskilyrði fyrir þynnta epcorítamabið, sjá kafla 6.3.                                      |
| 5) | Fargið hettuglasinu og öllum lyfjaleifum epcorítamabs í samræmi við gildandi reglur.                                                                                                                                    |

Leiðbeiningar um undirbúning 3 mg síðari milliskammtsins – **þarfnast ekki þynningar**  
Epcorítamab 3 mg skammt þarf eingöngu fyrir FL sjúklinga (sjá kafla 4.2).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) Undirbúið epcorítamab hettuglas<br>a) Takið eitt 4 mg/0,8 ml epcorítamab hettuglas með <b>ljósbláa</b> lokinu úr kælinum.<br>b) Látið hettuglasið ná stofuhita, en ekki lengur en í 1 klukkustund.<br>c) Hringsnúið epcorítamab hettuglasinu varlega.<br><b>EKKI</b> mynda iðustreymi eða hrista hettuglasið kröftuglega. |
| 2) Dragið skammtinn upp<br>Dragið <b>0,6 ml af epcorítamabi</b> upp í sprautu.                                                                                                                                                                                                                                               |
| 3) Merkið sprautuna<br>Merkið sprautuna með heiti lyfs, styrk skammtsins (3 mg), dagsetningu og tíma dags. Sjá upplýsingar um geymslu tilbúins epcorítamabs í kafla 6.3.                                                                                                                                                     |
| 4) Fargið hettuglasinu og öllum lyfjaleifum epcorítamabs í samræmi við gildandi reglur.                                                                                                                                                                                                                                      |

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Þýskaland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1759/001

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. september 2023  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. júlí 2024

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Tepkinly 48 mg stungulyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert 0,8 ml hettuglas inniheldur 48 mg af epcorítamabi í styrkleikanum 60 mg/ml.

Hvert hettuglas inniheldur umframmagn svo hægt sé að draga upp áletrað magn.

Epcorítamab er mannaaðlagð immúnóglóbúlín G1 (IgG1)-tvísértækt mótefni gegn CD3- og CD20-mótefnavökum, framleitt með raðbrigða DNA-tækni í eggjastokkafrumum kíverskra hamstra (CHO).

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas af Tepkinly inniheldur 21,9 mg af sorbitóli og 0,42 mg af pólýsorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (inndæling)

Litlaus til gulleit lausn, pH-gildi 5,5 og osmólalstyrkur sem nemur um það bil 211 mOsm/kg.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Tepkinly sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með B-stórfrumueitilæxli með dreifmeingerð (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) sem hefur tekið sig upp aftur eða svarar ekki meðferð eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir.

Tepkinly sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með eitilfrumuæxli með hnútameingerð (follicular lymphoma, FL) sem hefur tekið sig upp aftur eða svarar ekki meðferð eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Tepkinly má eingöngu gefa undir eftirliti heilbrigðisstarfsfólks sem hefur reynslu af krabbameinsmeðferð. Áður en epcorítamab er gefið í meðferðarlotu 1 þarf a.m.k. 1 skammtur af tocilizúmabi að vera tiltækur til notkunar í tilviki boðefnafárs (cytokine release syndrome, CRS). Einnig þarf að tryggja aðgengi að viðbótarskammti af tocilizúmabi innan 8 klukkustunda frá notkun fyrri skammtsins af tocilizúmabi.

## Skammtar

### Ráðlögð lyfjaforgjöf og skammtaáætlun

Gefa skal Tepkinly í samræmi við eftirfarandi áætlun um stækkun skammta í 28 daga lotum sem lýst er í töflu 1 fyrir sjúklinga með B-stórfrumueitilæxli með dreifmeingerð og í töflu 2 fyrir sjúklinga með eitilfrumuæxli með hnútameingerð.

**Tafla 1 Áætlun um stækkun skammta Tepkinly í 2 þrepum fyrir sjúklinga með B-stórfrumueitilæxli með dreifmeingerð**

| Skammtaáætlun                                                                                | Meðferðarlota | Dagar        | Skammtur af epcorítamabi (mg) <sup>a</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------|--------------------------------------------|
| Vikulega                                                                                     | Lota 1        | 1            | 0,16 mg (fyrsta skammtaaukning)            |
|                                                                                              |               | 8            | 0,8 mg (önnur skammtaaukning)              |
|                                                                                              |               | 15           | 48 mg (fyrsti heili skammtur)              |
|                                                                                              |               | 22           | 48 mg                                      |
| Vikulega                                                                                     | Lotur 2 - 3   | 1, 8, 15, 22 | 48 mg                                      |
| Á tveggja vikna fresti                                                                       | Lotur 4 - 9   | 1, 15        | 48 mg                                      |
| Á fjögurra vikna fresti                                                                      | Lotur 10 +    | 1            | 48 mg                                      |
| <sup>a</sup> 0,16 mg er hleðsluskammtur, 0,8 mg er milliskammtur og 48 mg er heill skammtur. |               |              |                                            |

**Tafla 2 Áætlun um stækkun skammta Tepkinly í 3 þrepum fyrir sjúklinga með eitilfrumuæxli með hnútameingerð**

| Skammtaáætlun                                                                                                             | Meðferðarlota | Dagar        | Skammtur af epcorítamabi (mg) <sup>a</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------|--------------------------------------------|
| Vikulega                                                                                                                  | Lota 1        | 1            | 0,16 mg (fyrsta skammtaaukning)            |
|                                                                                                                           |               | 8            | 0,8 mg (önnur skammtaaukning)              |
|                                                                                                                           |               | 15           | 3 mg (þriðja skammtaaukning)               |
|                                                                                                                           |               | 22           | 48 mg (fyrsti heili skammtur)              |
| Vikulega                                                                                                                  | Lotur 2 - 3   | 1, 8, 15, 22 | 48 mg                                      |
| Á tveggja vikna fresti                                                                                                    | Lotur 4 - 9   | 1, 15        | 48 mg                                      |
| Á fjögurra vikna fresti                                                                                                   | Lotur 10 +    | 1            | 48 mg                                      |
| <sup>a</sup> 0,16 mg er hleðsluskammtur, 0,8 mg er milliskammtur, 3 mg er annar milliskammtur og 48 mg er heill skammtur. |               |              |                                            |

Gefa skal Tepkinly þar til sjúkdómur versnar eða óásættanlegar eiturveirverkanir koma fram.

Upplýsingar um ráðlagða lyfjaforgjöf þegar um er að ræða boðefnafár koma fram í töflu 3.

**Tafla 3 Lyfjaforgjöf fyrir epcorítamab**

| Lota                          | Sjúklingur sem þarf lyfjaforgjöf                                              | Lyfjaforgjöf                                                                                                                                                               | Lyfjagjöf                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lota 1</b>                 | Allir sjúklingar                                                              | Dexametasón <sup>b</sup> (15 mg til inntöku eða í bláæð) eða prednisólón (100 mg til inntöku eða í bláæð) eða jafngildi þess                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-120 mínútum fyrir hverja vikulega gjöf með epcorítamabi</li> <li>• Og í þrjá daga í röð eftir hverja vikulega gjöf með epcorítamabi í meðferðarlotu 1</li> </ul>                                                                                           |
|                               |                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dífenhýdramín (50 mg til inntöku eða í bláæð) eða jafngildi þess</li> <li>• Parasetamól (650 til 1.000 mg til inntöku)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-120 mínútum fyrir hverja vikulega gjöf með epcorítamabi</li> </ul>                                                                                                                                                                                         |
| <b>Lota 2 og síðari lotur</b> | Sjúklingar sem fengu 2. eða 3. stigs <sup>a</sup> boðefnafár við fyrri skammt | Dexametasón <sup>b</sup> (15 mg til inntöku eða í bláæð) eða prednisólón (100 mg til inntöku eða í bláæð) eða jafngildi þess                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-120 mínútum fyrir næstu gjöf epcorítamabs eftir 2. eða 3. stigs<sup>a</sup> tilvik boðefnafárs</li> <li>• Og í þrjá daga í röð eftir næstu gjöf epcorítamabs þar til epcorítamab er gefið án þess að fram komi boðefnafár af hvaða stigi sem er</li> </ul> |

<sup>a</sup>Meðferð sjúklinga með epcorítamabi verður hætt varanlega eftir 4. stigs tilvik boðefnafárs.  
<sup>b</sup>Dexametasón er ákjósanlegasti barksterinn til forvarnar boðefnafárs samkvæmt GCT3013-01 Optimisation rannsókninni.

Eindregið er mælt með fyrirbyggjandi meðferð gegn lungnabólgu af völdum *Pneumocystis jirovecii* (PCP) og herpesveirusýkingum, einkum við samhliða notkun stera.

Tepkinly skal gefa sjúklingum með fullnægjandi vökvafjafnvægi.

Eindregið er mælt með að eftirfarandi vökvaleiðbeiningum sé fylgt fyrir alla sjúklinga meðan á lotu 1 stendur, nema um lækisfræðilegar frábendingar sé að ræða:

- Vökvainntaka skal vera 2-3 l á síðustu 24 klst. fyrir hverja gjöf epcorítamabs.
- Gera skal hlé á gjöf blóðþrýstingslækkandi lyfja í 24 klst. fyrir hverja gjöf epcorítamabs.
- Gefa skal 500 ml af jafnþrýstnum vökvum í bláæð daginn sem epcorítamab er gefið, áður en það er gefið, OG
- Vökvainntaka skal vera 2-3 l á fyrstu 24 klst. eftir hverja gjöf epcorítamabs.

Ráðlagt er að sjúklingar sem eru í aukinni hættu á að fá klínískt æxlislysuheilkenni (clinical tumour lysis syndrome, CTLIS) fái vökvagjöf og fyrirbyggjandi meðferð með þvagsýrulækkandi lyfi.

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna boðefnafárs og/eða taugaeitrunarheilkennis sem tengist ónæmisverkfrumum (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) og meðhöndla þá samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum eftir gjöf epcorítamabs. Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni sem tengjast boðefnafári og ICANS og ráðleggja þeim að leita tafarlaust læknaðstoðar ef slík einkenni koma fram, hvenær sem er (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með DLBCL skulu lagðir inn á sjúkrahús í 24 klukkustundir eftir gjöf á 48 mg skammtinum á degi 15 í 1. meðferðarlotu til þess að hægt sé að fylgjast með teiknum og einkennum boðefnafárs og/eða ICANS.

#### Skammtabreytingar og meðhöndlun aukaverkana

##### *Boðefnafár (cytokine release syndrome, CRS)*

Sjúklingar sem fá meðferð með epcorítamabi geta fengið boðefnafár.

Meta skal sjúklinga og meðhöndla með tilliti til annarra orsaka hita, súrefnisskorts og lághrýstings. Ef grunur er um boðefnafár skal meðhöndla einkenni samkvæmt ráðleggingum í töflu 4. Fylgjast skal oftast með sjúklingum sem fá boðefnafár við næstu áætluðu lyfjagjafir epcorítamabs.

**Tafla 4 Flokkun boðefnafárs og leiðbeiningar um meðhöndlun**

| Stig <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ráðlögð meðferð                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Skammtabreytingar á epcorítamabi                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stig 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hiti (líkamshiti <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Veita skal stuðningsmeðferð, svo sem hitalækkandi lyf og vökvagjöf í bláæð</p> <p>Hefja má notkun dexametasóns<sup>b</sup></p> <p>Ef um er að ræða aldraða sjúklinga, mikla æxlisbyrði, æxlisfrumur í blóðrás, hita sem svarar ekki hitalækkandi lyfjum</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Íhuga skal and-frumuboðefnameðferð með tocilizúmabi<sup>d</sup></li> </ul> <p>Sjá upplýsingar í <b>töflu 5</b> um boðefnafár samhliða ICANS</p>                                                                                                 | <p>Bíða skal með gjöf epcorítamabs þar til boðefnafár gengur til baka</p> |
| <b>Stig 2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hiti (líkamshiti <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p>og</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lágþrýstingur sem ekki þarfnast meðferðar með æðaþrengjandi lyfjum</li> </ul> <p>og/eða</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Súrefnisskortur sem þarfnast súrefnisgjafar með lághæði<sup>c</sup> um nefslöngu eða með fríu flæði (blow-by)</li> </ul> | <p>Veita skal stuðningsmeðferð, svo sem hitalækkandi lyf og vökvagjöf í bláæð</p> <p>Íhuga skal notkun dexametasóns<sup>b</sup></p> <p>Mælt er með and-frumuboðefnameðferð (anti-cytokine therapy) með tocilizúmabi<sup>d</sup></p> <p>Ef boðefnafár svarar ekki dexametasóni og tocilizúmabi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gefið önnur ónæmisbælandi lyf<sup>e</sup> og metýlprednisólón 1.000 mg/sólarhring í bláæð þar til klínískur bati kemur fram</li> </ul> <p>Sjá upplýsingar í <b>töflu 5</b> um boðefnafár samhliða ICANS</p> | <p>Bíða skal með gjöf epcorítamabs þar til boðefnafár gengur til baka</p> |



| Stig <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ráðlögð meðferð                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Skammtabreytingar á epcorítamabi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stig 3</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>Hiti (líkamshiti <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> og<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Lágþrýstingur sem þarfnast meðferðar með æðaþrengjandi lyfjum, með eða án vasópressíns</li> </ul> og/eða<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Súrefnisskortur sem þarfnast súrefnisgjafar með háflæði<sup>f</sup> um nefslöngu, andlitsgrímu, grímu sem er ekki enduröndunargríma (non-rebreather mask) eða súrefnisgrímu (Venturi)</li> </ul> | Veita skal stuðningsmeðferð, svo sem hitalækkandi lyf og vökvagjöf í bláæð<br><br>Gefa skal dexametasón <sup>c</sup><br><br>Mælt er með and-frumuboðefna-meðferð með tocilizúmabi <sup>d</sup><br><br>Ef boðefnafár svarar ekki dexametasóni og tocilizúmabi:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Gefið önnur ónæmisbælandi lyf<sup>e</sup> og metýlprednisólón 1.000 mg/sólarhring í bláæð þar til klíniskur bati kemur fram</li> </ul><br>Sjá upplýsingar í <b>töflu 5</b> um boðefnafár samhliða ICANS   | Bíða skal með gjöf epcorítamabs þar til boðefnafár gengur til baka<br><br>Í tilvikum boðefnafárs af stigi 3 sem varir lengur en í 72 klst. skal hætta meðferð með epcorítamabi<br><br>Ef um er að ræða fleiri en 2 aðskilin tilvik boðefnafárs af stigi 3 skal hætta meðferð með epcorítamabi, jafnvel þótt hvert tilvik hafi gengið til baka að stigi 2 innan 72 klukkustunda |
| <b>Stig 4</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>Hiti (líkamshiti <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> og<br>Lágþrýstingur sem þarfnast meðferðar með $\geq 2$ æðaþrengjandi lyfjum (að undanskildu vasópressíni)<br>og/eða<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Súrefnisskortur sem þarfnast súrefnisgjafar með jákvæðum þrýstingi (t.d. CPAP, BiPAP, barkaþræðingu eða öndunarvél)</li> </ul>                                                                                                    | Veita skal stuðningsmeðferð, svo sem hitalækkandi lyf og vökvagjöf í bláæð<br><br>Gefa skal dexametasón <sup>c</sup> :<br><br>Mælt er með and-frumuboðefna-meðferð með tocilizúmabi <sup>d</sup><br><br>Ef boðefnafár svarar ekki dexametasóni og tocilizúmabi:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Gefið önnur ónæmisbælandi lyf<sup>e</sup> og metýlprednisólón 1.000 mg/sólarhring í bláæð þar til klíniskur bati kemur fram</li> </ul><br>Sjá upplýsingar í <b>töflu 5</b> um boðefnafár samhliða ICANS | Hættið meðferð með epcorítamabi fyrir fullt og allt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

<sup>a</sup>Flokkun boðefnafárs samkvæmt samstöðuviðmiðum ASTCT  
<sup>b</sup>Gefa skal dexametasón 10-20 mg á sólarhring (eða jafngildi)  
<sup>c</sup>Gefa skal dexametasón 10-20 mg í bláæð á 6 klst. fresti  
<sup>d</sup>Tocilizúmab 8 mg/kg í bláæð á 1 klst. (má ekki fara yfir 800 mg í hverjum skammti). Endurtakið meðferð með tocilizúmabi eftir a.m.k. 8 klst. eftir þörfum. Hámarksgjöf eru 2 skammtar á 24 klst. tímabili  
<sup>e</sup>Lágflæðisúrefni er skilgreint sem súrefni sem er gefið með flæði sem nemur < 6 l/mínútu  
<sup>f</sup>Háflæðisúrefni er skilgreint sem súrefni sem er gefið með flæði sem nemur  $\geq 6$  l/mínútu  
<sup>g</sup>Riegler L et al. (2019)

Taugaeitrunarheilkenni sem tengist ónæmisverkfrumum (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)

Fylgjast skal með teiknum og einkennum ICANS hjá sjúklingum. Útiloka skal aðrar orsakir taugaeinkenna. Ef grunur leikur á ICANS skal meðhöndla einkenni samkvæmt ráðleggingum í töflu 5.

**Tafla 5 Flokkun ICANS og leiðbeiningar um meðhöndlun**

| Stig <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ráðlögð meðferð                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Skammtabreytingar á epcorítamabi                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Stig 1<sup>b</sup></b><br>ICE-stig <sup>c</sup> 7-9 <sup>b</sup><br>eða stig<br>meðvitundarskerðingar <sup>b</sup> :<br>vaknar af sjálfsdáðum                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Meðferð með dexametasóni <sup>d</sup><br><br>Íhuga skal flogalyf sem eru ekki sljóvgandi (t.d. levetíracetam) þar til ICANS hefur gengið til baka<br><br>Ekkert boðefnafár samtímis:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekki er mælt með and-frumuboðefnameðferð</li> </ul><br>Þegar um er að ræða ICANS með boðefnafári samtímis:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Meðferð með dexametasóni<sup>d</sup></li> <li>• Veljið önnur ónæmisbælandi lyf<sup>e</sup> en tocilizúmab, ef hægt er</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                 | Bíða skal með gjöf epcorítamabs þar til aukaverkun gengur til baka |
| <b>Stig 2<sup>b</sup></b><br>ICE-stig <sup>c</sup> 3-6 eða stig<br>meðvitundarskerðingar <sup>b</sup> :<br>vaknar við rödd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Meðferð með dexametasóni <sup>f</sup><br><br>Íhuga skal flogalyf sem eru ekki sljóvgandi (t.d. levetíracetam) þar til ICANS hefur gengið til baka<br><br>Ekkert boðefnafár samtímis:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekki er mælt með and-frumuboðefnameðferð</li> </ul><br>Þegar um er að ræða ICANS með boðefnafári samtímis:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Meðferð með dexametasóni<sup>d</sup></li> <li>• Veljið önnur ónæmisbælandi lyf<sup>e</sup> en tocilizúmab, ef hægt er</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                 | Bíða skal með gjöf epcorítamabs þar til aukaverkun gengur til baka |
| <b>Stig 3<sup>b</sup></b><br>ICE-stig <sup>c</sup> 0-2<br>eða stig<br>meðvitundarskerðingar <sup>b</sup> :<br>vaknar aðeins við örvun með snertingu, eða<br><br>flog <sup>b</sup> , annaðhvort:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• öll klínísk flog, staðbundin eða útbreidd, sem ganga hratt til baka, eða</li> <li>• flog án krampa sem koma fram á heilarafriti (EEG) sem ganga til baka með inngripi eða hækkaður innankúpu-</li> </ul> | Meðferð með dexametasóni <sup>g</sup> .<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Ef ekki næst svörun skal hefja meðferð með metýlprednisólóni 1.000 mg/sólarhring</li> </ul><br>Íhuga skal flogalyf sem eru ekki sljóvgandi (t.d. levetíracetam) þar til ICANS hefur gengið til baka<br><br>Ekkert boðefnafár samtímis:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekki er mælt með and-frumuboðefnameðferð</li> </ul><br>Þegar um er að ræða ICANS með boðefnafári samtímis:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Meðferð með dexametasóni <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ef ekki næst svörun skal hefja meðferð með metýlprednisólóni 1.000 mg/sólarhring</li> </ul> </li> <li>• Veljið önnur ónæmisbælandi lyf<sup>e</sup> en tocilizúmab, ef hægt er</li> </ul> | Hættið meðferð með epcorítamabi fyrir fullt og allt                |

| Stig <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ráðlögð meðferð                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Skammtabreytingar á epcorítamabi                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| þrýstingur:<br>staðbundinn<br>bjúgur <sup>b</sup> á<br>taugamynd <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                     |
| <b>Stig 4<sup>b</sup></b><br>ICE-stig <sup>c, b</sup> 0<br><br>eða stig<br>meðvitundarskerðingar <sup>b</sup><br>annaðhvort: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ekki er hægt að vekja sjúkling eða beita þarf kröftugri eða endurtekinni snertiörvun til að vekja hann, eða</li> <li>• hálfldvali eða dá, eða</li> </ul> flog <sup>b</sup> , annaðhvort: <ul style="list-style-type: none"> <li>• lífshættulegt langvarandi flog (&gt; 5 mínútur) eða</li> <li>• endurtekin klínísk flog eða flog sem sjást bara á heilariti (electrical seizures) án þess að fara aftur í upphafsástand inn á milli eða</li> </ul> sem snertir hreyfingu <sup>b</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• djúpt staðbundið máttleysi eins og helftarmáttleysi eða helftarveiklun eða hækkaður innankúpuþrýstingur/heilabjúgur<sup>b</sup>, með teiknum/einkennum eins og:</li> <li>• dreifður heilabjúgur á taugamynd eða</li> <li>• heilaspells- eða barkarspellsstaða eða</li> <li>• lömun</li> <li>• 6. heilataugar eða</li> </ul> | Meðferð með dexametasóni <sup>g</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ef ekki næst svörun skal hefja meðferð með metýlprednisólóni 1.000 mg/sólarhring</li> </ul> Íhuga skal flogalyf sem eru ekki sljóvgandi (t.d. levetíracetam) þar til ICANS hefur gengið til baka<br><br>Ekkert boðefnafár samtímis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekki er mælt með and-frumuboðefnameðferð</li> </ul> Þegar um er að ræða ICANS með boðefnafári samtímis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meðferð með dexametasóni <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ef ekki næst svörun skal hefja meðferð með metýlprednisólóni 1.000 mg/sólarhring</li> </ul> </li> <li>• Veljið önnur ónæmisbælandi lyf<sup>e</sup> en tocilizúmab, ef hægt er</li> </ul> | Hættið meðferð með epcorítamabi fyrir fullt og allt |

| Stig <sup>a</sup>                                                                          | Ráðlögð meðferð | Skammtabreytingar á epcorítamabi |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>doppubjúgur eða</li> <li>Cushings-þrenna</li> </ul> |                 |                                  |

<sup>a</sup>ICANS-flokkun samkvæmt ASTCT ICANS Consensus Grading

<sup>b</sup>Stig ICANS ákvarðast af alvarlegasta tilvikinu (ICE-stig, meðvitundarstig, flog, niðurstöður sem snerta hreyfingu, hækkaður innankúpuþrýstingur/heilabjúgur) sem ekki er rakið til neinnar annarrar orsakar

<sup>c</sup>Ef hægt er að vekja sjúkling og hægt er að gera ICE-mat (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) skal meta: Áttun (geta til að segja til um ár, mánuð, borg, sjúkrahús = 4 stig); nefna (nefna 3 hluti, t.d. benda á klukku, penna, hnapp = 3 stig); fara eftir fyrirmælum (t.d. „sýndu mér 2 fingur“ eða „lokaðu augunum og rektu út úr þér tunguna“ = 1 stig); skrifa (geta til að skrifa staðlaða setningu = 1 stig) og athygli (telja afturábak í tugum frá 100 = 1 stig). Ef ekki tekst að vekja sjúkling og hann er ófær um að gangast undir ICE-mat (4. stigs ICANS) = 0 stig.

<sup>d</sup>Gefa skal dexametasón 10 mg í bláæð á 12 klst. fresti

<sup>e</sup>Riegler L et al. (2019)

<sup>f</sup>Dexametasón 10-20 mg í bláæð á 12 klst. fresti

<sup>g</sup>Dexametasón 10-20 mg í bláæð á 6 klst. fresti

**Tafla 6 Ráðlagðar skammtabreytingar vegna annarra aukaverkana**

| Aukaverkun <sup>1</sup>                                      | Alvarleiki <sup>1</sup>                                 | Aðgerð                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sýkingar (sjá kafla 4.4)                                     | Stig 1-4                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bíða skal með gjöf epcorítamabs hjá sjúklingum með virka sýkingu þar til sýkingin hefur gengið til baka.</li> <li>Ef aukaverkunin er af stigi 4, skal íhuga að hætta meðferð með epcorítamabi fyrir fullt og allt.</li> </ul> |
| Daufkyrningafæð eða daufkyrningafæð með hita (sjá kafla 4.8) | Heildarfjöldi daufkyrninga minni en $0,5 \times 10^9/l$ | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bíða skal með gjöf epcorítamabs þar til heildarfjöldi daufkyrninga er <math>0,5 \times 10^9/l</math> eða meiri</li> </ul>                                                                                                     |
| Blóðflagnafæð (sjá kafla 4.8)                                | Fjöldi blóðflagna minni en $0,5 \times 10^9/l$          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bíða skal með gjöf epcorítamabs þar til fjöldi blóðflagna er <math>50 \times 10^9/l</math> eða meiri</li> </ul>                                                                                                               |
| Aðrar aukaverkanir (sjá kafla 4.8)                           | Stig 3 eða hærra                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bíða skal með gjöf epcorítamabs þar til eiturvekanir hafa gengið til baka að stigi 1 eða að upphafsgildi</li> </ul>                                                                                                           |

<sup>1</sup>Byggt á hugtakaviðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar fyrir aukaverkanir (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), útgáfu 5.0.

Ef skammtur gleymist eða honum er frestað

*B-stórfrumueitilæxli með dreifmeingerð*

Endurhleðslulota (alveg eins og lota 1 með hefðbundinni fyrirbyggjandi meðferð við boðefnafári) er nauðsynleg:

- Ef meira en 8 dagar eru á milli hleðsluskammts (0,16 mg) og milliskammts (0,8 mg) eða

- Ef meira en 14 dagar eru á milli milliskammts (0,8 mg) og fyrsta heila skammtsins (48 mg) eða
- Ef meira en 6 vikur eru á milli heilla skammta (48 mg)

Eftir endurhleðslulotu skal sjúklingur hefja meðferð að nýju á degi 1 í næstu áætluðu meðferðarlotu (í framhaldi af lotunni þegar skammtinum var frestað).

#### *Eitilfrumuæxli með hnútameingerð*

Endurhleðslulota (alveg eins og lota 1 með hefðbundinni fyrirbyggjandi meðferð við boðefnafári) er nauðsynleg:

- Ef meira en 8 dagar eru á milli hleðsluskammts (0,16 mg) og milliskammts (0,8 mg) eða
- Ef meira en 8 dagar eru á milli milliskammts (0,8 mg) og síðari milliskammts (3 mg) eða
- Ef meira en 14 dagar eru á milli síðari milliskammts (3 mg) og fyrsta heila skammtsins (48 mg) eða
- Ef meira en 6 vikur eru á milli heilla skammta (48 mg)

Eftir endurhleðslulotuna skal sjúklingurinn hefja meðferð að nýju á degi 1 í næstu áætluðu meðferðarlotu (í framhaldi af lotunni þegar skammtinum var frestað).

#### Sérstakir hópar

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er talin þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Epcorítamab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar um skammta hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 5.2).

##### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki er talin þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi. Epcorítamab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (skilgreint sem heildarbilíruþín > 3-föld eðlileg efri viðmiðunarmörk og hvaða ASAT-gildi sem er) og upplýsingar eru takmarkaðar hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrastarfsemi (skilgreint sem heildarbilíruþín > 1,5- til 3-föld eðlileg efri viðmiðunarmörk og hvaða ASAT-gildi sem er). Ekki er hægt að ráðleggja skammta hjá sjúklingum með miðlungsmikla til alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

##### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára (sjá kafla 5.1 og 5.2).

##### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Tepkinly hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Tepkinly er til notkunar undir húð. Það á eingöngu að gefa með inndælingu undir húð, helst í neðri hluta kviðar eða í læri. Mælt er með því að skipta um stungustað frá vinstri til hægri eða öfugt, sérstaklega meðan á vikulegri lyfjagjöf stendur (þ.e. í lotum 1-3).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

##### Boðefnafár (cytokine release syndrome)

Boðefnafár, sem getur verið lífshættulegt eða banvænt, kom fram hjá sjúklingum sem fengu epcorítamab. Algengustu teikn og einkenni boðefnafárs eru hiti, lághrýstingur og súrefnisskortur. Önnur teikn og einkenni boðefnafárs sem komu fram hjá fleiri en tveimur sjúklingum voru kuldaþröllur, hraðtaktur, höfuðverkur og mæði.

Flest tilvik boðefnafárs komu fram í 1. meðferðarlotu og tengdust fyrsta heila skammtinum af epcorítamabi. Gefið fyrirbyggjandi barksterameðferð til að draga úr hættu á boðefnafári (sjá kafla 4.2).

Fylgjast skal með teiknum og einkennum boðefnafárs hjá sjúklingum eftir gjöf epcorítamabs. Við fyrstu teikn eða einkenni boðefnafárs skal hefja stuðningsmeðferð með tocilizúmabi og/eða barksterum eftir því sem við á (sjá kafla 4.2, töflu 4). Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni sem tengjast boðefnafári og ráðleggja þeim að hafa samband við heilbrigðisstarfsfólk og leita tafarlaust læknaðstoðar ef slík einkenni koma fram, hvenær sem er. Meðhöndlun boðefnafárs getur valdið því að fresta þurfi meðferð með epcorítamabi tímabundið eða stöðva meðferðina með hliðsjón af alvarleika boðefnafárs (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með DLBCL skulu lagðir inn á sjúkrahús í 24 klukkustundir eftir gjöf á 48 mg skammtinum á degi 15 í 1. meðferðarlotu til þess að hægt sé að fylgjast með teiknum og einkennum boðefnafárs.

##### Taugaeitrunarheilkenni sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS)

ICANS, þ.m.t. banvænt tilvik, hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá epcorítamab. ICANS getur komið fram sem málstol, breytt meðvitundarstig, vitræn skerðing, máttleysi í hreyfingum, flog, og heilabjúgur.

Flest tilfelli ICANS komu fram í 1. meðferðarlotu með epcorítamabi en sum komu þó fram síðar.

Fylgjast skal með teiknum og einkennum ICANS hjá sjúklingum eftir gjöf epcorítamabs. Við fyrstu teikn eða einkenni ICANS skal hefja meðferð með barksterum og flogalyfjum sem eru ekki sljógvandi eftir því sem við á (sjá kafla 4.2, töflu 5). Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni ICANS og að þau geti komið fram síðar. Ráðleggja skal sjúklingum að hafa samband við heilbrigðisstarfsfólk og leita tafarlaust læknaðstoðar ef slík einkenni koma fram, hvenær sem er. Fresta skal eða stöðva meðferð með epcorítamabi samkvæmt ráðleggingum (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með DLBCL skulu lagðir inn á sjúkrahús í 24 klukkustundir eftir gjöf á 48 mg skammtinum á degi 15 í 1. meðferðarlotu til þess að hægt sé að fylgjast með teiknum og einkennum ICANS.

##### Alvarlegar sýkingar

Meðferð með epcorítamabi getur leitt til aukinnar hættu á sýkingum. Alvarlegar eða banvænar sýkingar komu fram hjá sjúklingum í meðferð með epcorítamabi í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Forðast skal gjöf epcorítamabs hjá sjúklingum með klínískt marktækar og virkar útbreiddar sýkingar. Gefa skal fyrirbyggjandi sýklalyf fyrir og meðan á meðferð með epcorítamabi stendur, eins og við á (sjá kafla 4.2). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um sýkingu, fyrir og

eftir gjöf epcorítamabs, og veita viðeigandi meðferð. Ef um daufkyrningafæð með hita er að ræða á að meta sjúklinginn með tilliti til sýkingar og veita meðferð með sýklalyfjum, vökva og öðrum stuðningi, samkvæmt gildandi verklagi.

#### Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome, TLS)

Greint hefur verið frá æxlislýsuheilkenni hjá sjúklingum á meðferð með epcorítamabi (sjá kafla 4.8). Mælt er með vökvagjöf og forvarnarmeðferð með þvagsýrulækkandi lyfi hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á æxlislýsuheilkenni. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna æxlislýsuheilkennis, sérstaklega sjúklingum með mikla æxlisbyrði eða hratt vaxandi æxli og sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hafa skal eftirlit með blóðprufum (blood chemistry) hjá sjúklingum og meðhöndla óeðlilegar niðurstöður tafarlaust.

#### Æxlisertingarviðbrögð (tumour flare)

Greint hefur verið frá æxlisertingarviðbrögðum hjá sjúklingum á meðferð með epcorítamabi (sjá kafla 4.8). Birtingarmyndir þess geta verið staðbundinn verkur og bólga. Í samræmi við verkunarhátt epcorítamabs eru æxlisertingarviðbrögð líklega vegna innflæðis T-eitilfrumna í æxli eftir gjöf epcorítamabs.

Sértækir áhættuþættir fyrir æxlisertingarviðbrögð hafa ekki verið greindir, en aukin hættu er á veikindum og dauðsföllum vegna massaáhrifa sem stafa af auknum æxlisertingarviðbrögðum hjá sjúklingum með fyrirferðarmikil æxli nálægt loftvegum og/eða mikilvægum líffærum. Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum sem fá meðferð með epcorítamabi og meta þá með tilliti til æxlisertingarviðbragða á mikilvægum stöðum í líkamanum

#### CD20-neikvæður sjúkdómur

Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með CD20-neikvætt B-stórfrumueitilæxli með dreifmeingerð (DLBCL) og sjúklinga með CD20-neikvætt eitilfrumuæxli með hnútameingerð (FL) sem fá meðferð með epcorítamabi og hugsanlegt er að sjúklingar með CD20-neikvætt DLBCL og sjúklingar með CD20-neikvætt FL geti haft minni ávinning af meðferðinni en sjúklingar með CD20-jákvætt DLBCL og sjúklingar með CD20-jákvætt FL. Íhuga skal hugsanlega áhættu og ávinning sem tengjast epcorítamab meðferð sjúklinga með CD20-neikvætt DLBCL og FL.

#### Sjúklingakort

Læknirinn þarf að upplýsa sjúklinginn um hættuna á boðefnafári og ICANS og um öll teikn og einkenni boðefnafárs og ICANS. Ráðleggja þarf sjúklingum að leita tafarlaust lækni-aðstoðar ef þeir finna fyrir einkennum boðefnafárs og/eða ICANS. Afhenda skal sjúklingum sjúklingakort og ráðleggja þeim um að hafa kortið alltaf meðferðis. Þetta kort lýsir einkennum boðefnafárs og ICANS sem ættu, ef sjúklingurinn fær þessi einkenni, að hvetja hann til að leita tafarlaust læknishjálpar.

#### Ónæmisaðgerðir

Ekki má gefa lifandi og/eða lifandi veikluð bóluefni samhliða meðferð með epcorítamabi. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir hjá sjúklingum sem hafa fengið lifandi bóluefni.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 21,9 mg af sorbitóli í hverju hettuglasi sem jafngildir 27,33 mg/ml.

Lyfið inniheldur 0,42 mg af pólýsorbati 80 í hverju hettuglasi, sem jafngildir 0,4 mg/ml. Pólýsorbitat 80 getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Tímabundin hækkun ákveðinna forbólgyndandi cýtókína fyrir tilstilli epcorítamabs getur hamlað virkni CYP450-ensíma. Þegar meðferð með epcorítamabi er hafin hjá sjúklingum sem eru í meðferð með CYP450-hvarfefnum með þröngt lækningalegt bil, skal íhuga að hafa sérstakt eftirlit með meðferðarþéttni.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir hjá konum

Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með epcorítamabi stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt. Gangið úr skugga um hvort konur sem geta orðið þungaðar séu þungaðar áður en meðferð með epcorítamabi er hafin.

##### Meðganga

Miðað við verkunarhátt lyfsins gæti epcorítamab valdið fósturskaða, þar með talið B-eitilfrumnaþæð og breytingum á eðlilegri ónæmissvörun þegar lyfið er gefið á meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun epcorítamabs á meðgöngu. Ekki hafa verið gerðar æxlunarrannsóknir á dýrum með epcorítamabi. IgG1-mótefni, svo sem epcorítamab, geta borist yfir fylgju og leitt til útsetningar hjá fósttri. Upplýsa skal þungaðar konur um hugsanlega áhættu fyrir fósttrið.

Ekki er mælt með notkun epcorítamabs á meðgöngu eða handa konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota getnaðarvarnir.

##### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort epcorítamab skilst út í brjóstamjólk eða áhrif þess á mjólkurframleiðslu. Þar sem vitað er að IgG eru til staðar í mjólk geta nýburar verið útsettir fyrir epcorítamabi við brjóstagjöf. Stöðva skal brjóstagjöf meðan á meðferð með epcorítamabi stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt.

##### Frjósemi

Engar rannsóknir á frjósemi hafa verið gerðar með epcorítamabi (sjá kafla 5.3). Áhrif epcorítamabs á frjósemi hjá körlum og konum eru ekki þekkt.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Epcorítamab hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vegna möguleika á ICANS skal ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar við akstur, hjólréiðar, notkun vinnuvéla eða hugsanlega hættulegra véla (eða forðast slíkt ef einkenni koma fram).

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggi

Öryggi epcorítamabs var metið í rannsókn GCT3013-01 án slembiröðunar með einum armi hjá 382 sjúklingum með endurkomið eða þrálátt B-stórfrumueitilæxli (LBCL) (N=167), eitilfrumuæxli af hnútameingerð (N=129) og eitilfrumuæxli af hnútameingerð (3-þrepa áætlun um stækkun skammta N=86) sem höfðu fengið tvær eða fleiri altækar meðferðir og tók til allra sjúklinganna sem tóku þátt í rannsókn með 48 mg skammti og fengu a.m.k. einn skammt af epcorítamabi.

Miðgildi útsetningartíma fyrir epcorítamabi var 4,9 mánuðir (á bilinu: <1 til 30 mánuðir).



Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 20\%$ ) voru boðefnafár, viðbrögð á stungustað, þreyta, veirusýking, daufkýrningafæð, stoðkerfisverkir, kviðverkir, hiti, ógleði og niðurgangur.

Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 50% sjúklinga. Algengasta alvarlega aukaverkunin ( $\geq 10\%$ ) var boðefnafár (34%). Fjórtán sjúklingar (3,7%) fengu banvæna aukaverkun (lungnabólga hjá 9 sjúklingum (2,4%), veirusýking hjá 4 sjúklingum (1,0%) og ICANS hjá 1 sjúklingi (0,3%)).

Aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð var hætt komu fram hjá 6,8% sjúklinga. Meðferð með epcorítamabi var hætt vegna lungnabólgu hjá 14 sjúklingum (3,7%), veirusýkingar hjá 8 sjúklingum (2,1%), þreytu hjá 2 sjúklingum (0,5%) og boðefnafárs, ICANS eða niðurgangi hjá 1 sjúklingi (0,3%) í hverju tilviki.

Hjá 42% sjúklinga var skömmum frestað vegna aukaverkana. Aukaverkanir sem leiddu til seinkunar á skömmum ( $\geq 3\%$ ) voru veirusýkingar (17%), boðefnafár (11%), daufkýrningafæð (5,2%), lungnabólga (4,7%), sýking í efri hluta öndunarfæra (4,2%) og hiti (3,7%).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir epcorítamabs samkvæmt klínískum rannsóknum (tafla 7) eru taldar upp samkvæmt MedDRA-líffæraflokkum og eru byggðar á eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); og koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 7 Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt B-stórfrumueitilæxli (LBCL) eða eitilfrumuæxli af hnútameingerð (FL) sem fengu meðferð með epcorítamabi í GCT3013-01 rannsókninni**

| Flokkun eftir líffærum / staðalheiti eða aukaverkun                     | Öll stig      | Stig 3-4      |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| <b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>                           |               |               |
| Veirusýking <sup>a</sup>                                                | Mjög algengar | Algengar      |
| Lugnabólga <sup>b</sup>                                                 | Mjög algengar | Algengar      |
| Sýking í efri hluta öndunarfæra <sup>c</sup>                            | Mjög algengar | Algengar      |
| Sveppasýking <sup>d</sup>                                               | Algengar      |               |
| Sýklasótt <sup>e</sup>                                                  | Algengar      | Algengar      |
| Húðbeðsbólga                                                            | Algengar      | Algengar      |
| <b>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)</b> |               |               |
| Æxlisertingarviðbrögð                                                   | Algengar      |               |
| <b>Blóð og eitlar</b>                                                   |               |               |
| Daufkýrningafæð <sup>f</sup>                                            | Mjög algengar | Mjög algengar |
| Blóðleysi <sup>g</sup>                                                  | Mjög algengar | Algengar      |
| Blóðflagnaafæð <sup>h</sup>                                             | Mjög algengar | Algengar      |
| Eitilfrumnaafæð <sup>i</sup>                                            | Mjög algengar | Algengar      |
| Daufkýrningafæð með hita                                                | Algengar      | Algengar      |
| <b>Ónæmiskerfi</b>                                                      |               |               |
| Boðefnafár <sup>j</sup>                                                 | Mjög algengar | Algengar      |
| <b>Efnaskipti og næring</b>                                             |               |               |
| Minnkuð matarlyst                                                       | Mjög algengar | Sjaldgæfar    |
| Blóðkalíumlækkun                                                        | Algengar      | Algengar      |
| Blóðfostfatlækkun                                                       | Algengar      | Algengar      |
| Blóðmagnesiumlækkun                                                     | Algengar      | Sjaldgæfar    |
| Æxlislýsuheilkenni <sup>k</sup>                                         | Algengar      | Sjaldgæfar    |

| Flokkun eftir líffærum / staðalheiti eða aukaverkun      | Öll stig      | Stig 3-4   |
|----------------------------------------------------------|---------------|------------|
| <b>Taugakerfi</b>                                        |               |            |
| Höfuðverkur                                              | Mjög algengar | Sjaldgæfar |
| ICANS <sup>j</sup>                                       | Algengar      |            |
| <b>Hjarta</b>                                            |               |            |
| Takttruflun <sup>l</sup>                                 | Algengar      | Sjaldgæfar |
| <b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>                 |               |            |
| Fleiðruvökvi                                             | Algengar      | Algengar   |
| <b>Meltingarfæri</b>                                     |               |            |
| Niðurgangur                                              | Mjög algengar | Sjaldgæfar |
| Kviðverkur <sup>m</sup>                                  | Mjög algengar | Algengar   |
| Ógleði                                                   | Mjög algengar | Sjaldgæfar |
| Uppköst                                                  | Algengar      | Sjaldgæfar |
| <b>Húð og undirhúð</b>                                   |               |            |
| Útbrot <sup>n</sup>                                      | Mjög algengar |            |
| Kláði                                                    | Algengar      |            |
| <b>Stoðkerfi og bandvefur</b>                            |               |            |
| Stoðkerfisverkir <sup>o</sup>                            | Mjög algengar | Algengar   |
| <b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b> |               |            |
| Viðbrögð á stungustað <sup>p</sup>                       | Mjög algengar |            |
| Þreyta <sup>q</sup>                                      | Mjög algengar | Algengar   |
| Hiti <sup>r</sup>                                        | Mjög algengar | Algengar   |
| Bjúgur <sup>s</sup>                                      | Mjög algengar | Algengar   |
| <b>Rannsóknaniðurstöður</b>                              |               |            |
| Hækkaður alanínámínótransferasi                          | Algengar      | Algengar   |
| Hækkaður aspartatamínótransferasi                        | Algengar      | Algengar   |
| Hækkun kreatínins í blóði                                | Algengar      |            |
| Lækkun natríums í blóði <sup>t</sup>                     | Algengar      | Sjaldgæfar |
| Hækkaður alkalískur fosfatasi                            | Algengar      |            |

Aukaverkanirnar voru flokkaðar með NCI CTCAE útgáfu 5.0

<sup>a</sup>Veirusýking felur í sér COVID-19, cytomegalovirus chorioretinitis, cytomegalovirus colitis, sýkingu af völdum stórfrumuveiru, endurvirkjun veirusýkingar af völdum stórfrumuveiru, veiru-maga- og garnabólgu, áblásturssótt, endurvirkjun áblásturssóttar, herpesveirusýkingu, ristil, áblástur í munni, heilkenni langvinnrar COVID-19 sýkingar (post-acute COVID-19 syndrome) og hlaupabóluveirusýkingu

<sup>b</sup>Lungnabólga felur í sér lungnabólgu af völdum COVID-19 og lungnabólgu

<sup>c</sup>Sýking í efri hluta öndunarfæra nær yfir barkakýlisbólgu, kokbólgu, RS-veirusýkingu, nefslímubólgu, nasaveirusýkingu og sýkingu í efri hluta öndunarfæra

<sup>d</sup>Sveppasýking felur í sér hvítsveppasýkingu, hvítsveppasýkingu í vélinda, hvítsveppasýkingu í munni og hvítsveppasýkingu í munni og koki

<sup>e</sup>Sýklasótt felur í sér bakteríur í blóði, sýklasótt og sýklasóttarlost

<sup>f</sup>Daufkyrningafæð felur í sér daufkyrningafæð og fækkun daufkyrninga

<sup>g</sup>Blóðleysi felur í sér blóðleysi og lækkun ferritíns í sermi

<sup>h</sup>Blóðflagnafæð felur í sér fækkun blóðflagna og blóðflagnafæð

<sup>i</sup>Eitilfrumnafæð felur í sér fækkun eitilfrumna og eitilfrumnafæð

<sup>j</sup>Aukaverkanir eru flokkaðar út frá samhljóða viðmiðum American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)

<sup>k</sup>Klínískt æxlislysuheilkenni var flokkað út frá viðmiðum Cairo-Bishop

<sup>l</sup>Taktruflanir fela meðal annars í sér hægslátt, skútahægslátt, skútahraðtakt, ofanslegilshraðtakt og hraðtakt

<sup>m</sup>Kviðverkir fela í sér óþægindi í kvið, kviðverk, verk í neðri hluta kviðar, verk í efri hluta kviðar og eymsli í kvið

<sup>n</sup>Útbrot fela í sér útbrot, roðaútbrot, dröfnútbrot, dröfnörðuútbrot, örðuútbrot, útbrot með kláða, graftarbólúútbrot og blöðruútbrot

<sup>o</sup>Stoðkerfisverkir fela í sér bakverk, beinverk, verk á hliðarsvæði kviðar, brjóstverk frá stoðkerfi, stoðkerfisverk, vöðvaverk, hálsverk, brjóstverk sem ekki er frá hjarta, verk, verk í útlimum og verk í hrygg

<sup>p</sup>Viðbrögð á stungustað fela í sér mar á stungustað, roða á stungustað, ofvöxt á stungustað, þrota á stungustað, fyrirferð á stungustað, hnúð á stungustað, bjúg á stungustað, verk á stungustað, kláða á stungustað, útbrot á stungustað, viðbrögð á stungustað, bólgu á stungustað og ofsakláða á stungustað.

<sup>q</sup>Þreyta felur í sér þróttleysi, þreytu og svefnhöfða

<sup>r</sup>Hiti felur í sér hækkaðan líkamshita og sóthita

<sup>s</sup>Bjúgur felur í sér andlitsbjúg, útbreiddan bjúg, bjúg, útvefjabjúg og útvefjaþrota og þrota í andliti

<sup>t</sup>Blóðnatríumlækkun felur í sér lækkun natríums í blóði og blóðnatríumlækkun

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Boðefnafár*

##### 2-þrepa áætlun um stækkun skammta (B-stórfrumueitilæxli og eitilfrumuæxli með hnútameingerð)

Í rannsókn GCT3013-01 kom boðefnafár af öllum stigum kom fram hjá 58% (171/296) sjúklinga með B-stórfrumueitilæxli og eitilfrumuæxli með hnútameingerð sem fengu meðferð með epcorítamabi samkvæmt 2-þrepa áætlun um stækkun skammta. Tíðni 1. stigs boðefnafárs var 35%, 2. stigs var 21% og 3. stigs boðefnafár kom fram hjá 2,4% sjúklinga. Endurtekið boðefnafár kom fram hjá 21% sjúklinga. Boðefnafár af hvaða stigi sem er kom fram hjá 9,8% sjúklinga eftir hleðsluskammtinn (lota 1, dagur 1); 13% eftir milliskammtinn (lota 1, dagur 8); 51% eftir fyrsta heila skammtinn (lota 1, dagur 15); 6,5% eftir annan heila skammtinn (lota 1, dagur 22) og 3,7% eftir þriðja heila skammtinn (lota 2, dagur 1) eða síðar. Miðgildi tíma frá því að epcorítamab var gefið síðast og þar til boðefnafár byrjaði var 2 dagar (á bilinu: 1 til 12 dagar). Miðgildi tíma eftir fyrsta heila skammt og þar til boðefnafár byrjaði var 19,3 klukkustundir (á bilinu: <0,1 til 7 dagar). Boðefnafár gekk til baka hjá 99% sjúklinga og miðgildi tímalengdar fyrir tilvik boðefnafárs var 2 dagar (á bilinu 0,1 til 54 dagar).

Af 171 sjúklingi sem fékk boðefnafár voru algengustu teikn og einkenni boðefnafárs meðal annars hiti 99%, lághrýstingur 32% og súrefnisskortur 16%. Önnur teikn og einkenni boðefnafárs sem komu fram hjá ≥3% sjúklinga voru meðal annars kuldahrollur (11%), hraðtaktur (þ.m.t. skútahraðtaktur (11%)), höfuðverkur (8,2%), ógleði (4,7%) og uppköst (4,1%). Skammvinn hækkun lifrarensíma (ALAT eða ASAT > 3 x eðlileg efri viðmiðunarmörk) kom fram samhliða boðefnafári hjá 4,1% sjúklinga með boðefnafár. Sjá leiðbeiningar um eftirlit og meðhöndlun í kafla 4.2 og 4.4.

##### 3-þrepa áætlun um stækkun skammta fyrir eitilfrumuæxli með hnútameingerð

Í rannsókn GCT3013-01 kom boðefnafár af öllum stigum kom fram hjá 49% (42/86) sjúklinga sem fengu meðferð með epcorítamabi samkvæmt ráðlögðu áætluninni um stækkun skammta í 3 þrepum. Tíðni 1. stigs boðefnafárs var 40% og tíðni 2. stigs boðefnafárs var 9%. Engin tilvik ≥3. stigs boðefnafárs voru tilkynnt. Endurtekið boðefnafár kom fyrir hjá 23% sjúklinga. Flest tilvik boðefnafárs komu fyrir meðan á lotu 1 stóð, en þó kom það fyrir hjá 48% sjúklinga. Í lotu 1 kom boðefnafár fyrir hjá 12% sjúklinga eftir hleðsluskammtinn (lota 1, dagur 1), hjá 5,9% sjúklinga eftir milliskammtinn (lota 1, dagur 8), hjá 15% sjúklinga eftir síðari milliskammtinn (lota 1, dagur 15) og hjá 37% sjúklinga eftir fyrsta heila skammtinn (lota 1, dagur 22). Miðgildi tímans fram að því að boðefnafár hófst frá síðasta skammti af epcorítamabi var 59 klst. (á bilinu: 1 til 8 dagar). Miðgildi tímans fram að því að boðefnafár hófst eftir fyrsta heila skammtinn var 61 klst. (á bilinu: 1 til 8 dagar). Boðefnafár gekk til baka hjá 100% sjúklinga og miðgildi tímans sem boðefnafár stóð yfir var 2 dagar (á bilinu: 1 til 14 dagar).

Alvarlegar aukaverkanir vegna boðefnafárs komu fyrir hjá 28% sjúklinga sem fengu epcorítamab. Seinkun skammta vegna boðefnafárs kom fyrir hjá 19% sjúklinga sem fengu epcorítamab.

Af þeim 42 sjúklingum sem fengu boðefnafár við ráðlagða skammta voru algengustu ( $\geq 10\%$ ) teikn og einkenni boðefnafárs hiti (100%) og lágur blóðþrýstingur (14%). Auk notkunar barkstera var tocilizumab notað til að meðhöndla tilvik boðefnafárs hjá 12% sjúklinga.

#### *Taugaeitrunarheilkenni sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS)*

Í rannsókn GCT3013-01 kom ICANS fram hjá 4,7% (18/382) sjúklinga sem fengu epcorítamab; 3,1% fengu 1. stigs tilvik og 1,3% fengu 2. stigs tilvik. Hjá einum sjúklingi (0,3%) kom fram ICANS-tilvik af 5. stigi (banvænt). Miðgildi tíma frá því að meðferð með epcorítamabi hófst (lota 1, dagur 1) og þar til ICANS kom fyrst fram var 18 dagar (á bilinu: 8 til 141 dagur). ICANS gekk til baka hjá 94% (17/18) sjúklinga sem fengu stuðningsmeðferð. Miðgildi tíma þar til ICANS gekk til baka var 2 dagar (á bilinu: 1 til 9 dagar). Hjá þessum 18 sjúklingum með ICANS byrjaði ICANS áður en boðefnafár kom fram hjá 11% þeirra, á sama tíma og boðefnafár kom fram hjá 44% þeirra, eftir að boðefnafár kom fram hjá 17% þeirra og án þess að boðefnafár kæmi fram hjá 28% þeirra.

#### *Alvarlegar sýkingar*

##### B-stórfrumueitilæxli

Í rannsókn GCT3013-01 fengu 25% (41/167) sjúklinga með B-stórfrumueitilæxli, sem fengu meðferð með epcorítamabi, alvarlegar sýkingar af einhverju stigi. Algengustu alvarlegu sýkingarnar voru m.a. COVID-19 (6,6%), lungnabólga af völdum COVID-19 (4,2%), lungnabólga (3,6%), sýklasótt (2,4%), sýking í efri hluta öndunarvegna (1,8%), bakteríur í blóði (1,2%) og sýklasóttarlost (1,2%). Miðgildi tíma þar til fyrsta alvarlega sýkingin kom fram frá upphafi meðferðar með epcorítamabi (lota 1, dagur 1) var 56 dagar (á bilinu: 4 til 631 dagur) og miðgildi tímalengdar var 15 dagar (á bilinu: 4 til 125 dagar). 5. stigs sýkingar komu fram hjá 7 (4,2%) sjúklingum.

##### Eitilfrumuæxli með hnútameingerð

Í rannsókn GCT3013-01 komu alvarlegar sýkingar af hvaða stigi sem var fyrir hjá 32% (68/215) sjúklinga með eitilfrumuæxli með hnútameingerð sem fengu meðferð með epcorítamabi. Algengustu alvarlegu sýkingarnar voru COVID-19 (8,8%), COVID-19 lungnabólga (5,6%), lungnabólga (3,7%), þvægfærasýking (1,9%) og lungnabólga af völdum pneumocystis jirovecii (1,4%). Miðgildi tímans fram að upphafi fyrstu alvarlegu sýkingar frá upphafi meðferðar með epcorítamabi (lotu 1, degi 1) var 81 dagur (á bilinu: 1 til 636 dagar) og var miðgildi tímans sem hún stóð yfir 18 dagar (á bilinu: 4 til 249 dagar). Tilvik sýkingar á 5. stigi komu fyrir hjá 8 (3,7%) sjúklingum, 6 (2,8%) þeirra voru rakin til COVID-19 eða COVID-19 lungnabólgu.

#### *Daufkyrningafæð*

Í rannsókn GCT3013-01 kom daufkyrningafæð af öllum stigum fram hjá 28% (105/382) sjúklinga, þ.m.t. 23% tilvika af stigi 3-4. Miðgildi tíma þar til fyrsta tilvik daufkyrningafæðar/fækkunar daufkyrninga kom fram var 65 dagar (á bilinu: 2 til 750 dagar) og miðgildi tímalengdar var 15 dagar (á bilinu: 2 til 415 dagar). Af þeim 105 sjúklingum sem fengu daufkyrningafæð/fækkun daufkyrninga fengu 61% G-CSF til að meðhöndla tilvikin.

##### Æxlislýsuheilkenni

Í rannsókn GCT3013-01 kom æxlislýsuheilkenni fyrir hjá 1,0% (4/382) sjúklinga. Miðgildi tíma fram að upphafi var 18 dagar (á bilinu: 8 til 33 dagar) og miðgildi tímalengdar var 3 dagar (á bilinu: 2 til 4 dagar).

##### Æxlisertingarviðbrögð

Í rannsókn GCT3013-01 komu æxlisertingarviðbrögð fyrir hjá 1,6% (6/382) sjúklinga sem öll voru af stigi 2. Miðgildi tíma fram að upphafi var 19,5 dagar (á bilinu 9 til 34 dagar) og miðgildi tímalengdar var 9 dagar (á bilinu 1 til 50 dagar).

##### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Ef um ofskömmun er að ræða skal fylgjast með sjúklingnum með tilliti til teikna eða einkenna aukaverkana og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01FX27

#### Verkunarháttur

Epcorítamab er mannaaðlagð IgG1-tvísértækt mótefni sem binst sértækum CD20 utanfrumumótefnavísi (extracellular epitope) á B-frumum og CD3 á T-frumum. Virkni epcorítamabs er háð samtímis tengingu fyrir tilstilli epcorítamabs við krabbameinsfrumur sem tjá CD20 og innrænar T-frumur sem tjá CD3, sem örvar sértæka T-frumuvirkjun og T-frumumiðlað dráp á frumum sem tjá CD20.

Fc-svæði epcorítamabs er þaggað til að koma í veg fyrir ónæmisviðbrögð eða ónæmisferli sem eru óháð markfrumum, svo sem mótefnaháð frumueiturhrif (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), komplementháð frumueiturhrif (complement-dependent cellular cytotoxicity, CDC) og mótefnaháð frumuát (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP).

#### Lyfhrif

Epcorítamab olli hraðri og viðvarandi eyðingu á B-frumum í blóðrás (skilgreint sem CD19 B-frumur  $\leq 10$  frumur/ $\mu$ l hjá þátttakendum sem voru með greinanlegar B-frumur við upphaf meðferðar. Við upphaf meðferðar voru 21% þátttakenda (n=33) með DLBCL og 50% þátttakenda (n=56) með FL með greinanlegar B-frumur í blóðrás. Tímabundin fækkun T-frumna í blóðrás kom fram strax eftir hvern skammt í lotu 1 og í kjölfarið varð margföld fjölgun T-frumna í þeim lotum sem á eftir fóru.

Í rannsókn GCT3013-01, eftir gjöf epcorítamabs undir húð samkvæmt ráðlagðri áætlun um stækkun skammta í 2 þrepum hjá sjúklingum með LBCL, varð skammvinn og væg hækkun á gildum valinna cytókína (IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-2 og IL-10) í blóðrás, aðallega eftir fyrsta heila skammtinn (48 mg), þar sem hámarksgildi komu fram á bilinu 1 til 4 dögum eftir skammt. Gildi cytókína náðu upphafsgildum fyrir næsta heila skammt, hins vegar gæti aukning cytókína einnig komið fyrir eftir lotu 1.

Í rannsókn GCT3013-01, eftir gjöf epcorítamabs undir húð samkvæmt ráðlagðri áætlun um stækkun skammta í 3 þrepum hjá sjúklingum með FL, hélst miðgildi IL-6 sem tengist hættu á boðefnafári staðfastlega lágt eftir hvern skammt í lotu 1 og eftir það, sérstaklega eftir fyrsta heila skammtinn, samanborið við sjúklinga sem fengu skammtastækkun í 2 þrepum.

#### Ónæmingargeta

Algennt var að mótefni gegn lyfinu (ADA) greindust. Tíðni meðferðartengdrar mótefnamyndunar gegn lyfinu með áætluninni um stækkun skammta í 2 þrepum (0,16/0,8/48 mg) í samanlögðu hópunum með DLBCL og FL var 3,4% (3,4% jákvæðir, 93,9% neikvæðir og 2,7% ótilgreindir, N=261 metanlegir sjúklingar) og 3,3% (3,3% jákvæðir, 95% neikvæðir og 1,7% ótilgreindir, N=60 metanlegir sjúklingar), í rannsóknnum GCT3013-01 og GCT3013-04, í sömu röð.

Tíðni meðferðartengdrar mótefnamyndunar gegn lyfinu, með áætluninni um stækkun skammta í 3 þrepum (0,16/0,8/3/48 mg) í FL ákjósanleikahópnum var 7% (7% jákvæðir, 91,5% neikvæðir og 1,4% ótilgreindir, N=71 metanlegir sjúklingar) í rannsókn GCT3013-01. Þátttakandi er flokkaður sem

ótilgreindur ef sjúklingurinn er staðfestur sem ADA-jákvæður í upphafi en engin staðfest jákvæð skráning á meðferð liggur fyrir eða ef hann er skráður ADA-jákvæður á meðferð með magn mótefna lægra eða jafnt og í upphafi meðferðar.

Engar vísbendingar um áhrif ADA á lyfjahvörf, verkun eða öryggi komu fram, en gögn eru enn takmörkuð. Hlutleysandi mótefni voru ekki metin.

## Verkun og öryggi

### *B-stórfrumueitilæxli með dreifmeingerð*

Rannsókn GCT3013-01 var opin, fjölsetra rannsókn hjá mörgum hópum með einum armi þar sem lagt var mat á epcorítamab sem einlyfja meðferð hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt B-stórfrumueitilæxli (LBCL) eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir, þ.m.t. B-stórfrumueitilæxli með dreifmeingerð (DLBCL). Rannsóknin felur í sér hluta þar sem skammtar eru stækkaðir smám saman og útvíkkaðan hluta. Í útvíkkuðum hluta rannsóknarinnar var hópur með ágengt eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins-gerð (aNHL), hópur með hægvoxandi eitilæxli sem er ekki af Hodgkins-gerð (iNHL) og hópur með möttulfrumukrabbamein (MCL). Í lykilrannsókninni samanstóð hópurinn með aNHL af sjúklingum með LBCL (N = 157), þar á meðal voru sjúklingar með DLBCL (N = 139, þar af voru 12 sjúklingar með MYC, BCL2 og/eða BCL6 endurröðun þ.e. DH/TH), sjúklingum með hástígs B-frumu eitilæxli (HGBCL) (N = 9), sjúklingum með eitilfrumuæxli með hnútameingerð af stigi 3B (N = 5) og sjúklingum með frumkomið B-frumu eitilæxli í miðmæti (PMBCL) (N = 4). Í DLBCL hópnum höfðu 29% (40/139) sjúklinga DLBCL sem hafði þróast úr hægvoxandi eitilæxli. Sjúklingar sem teknir voru inn í rannsóknina þurftu að hafa skjalfest CD20+ þroskað B-frumuæxli samkvæmt flokkun WHO 2016 eða flokkun WHO 2008 byggt á fyrirbyggjandi meinafræðiskýrslu og hafa áður gengist undir samgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (HSCT) sem mistókst eða vera ekki hæfir til að gangast undir samgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu, hafa fjölda eitilfrumna  $< 5 \times 10^9/l$  og hafa fengið að minnsta kosti eina fyrri meðferð sem innihélt meðferð með einstofna mótefni gegn CD20.

Eftirfarandi sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni: Sjúklingar með eitilæxli í miðtaugakerfi, sjúklingar sem höfðu áður fengið ósamgena HSCT meðferð eða líffæraígræðslu, sjúklingar með langvinna smitsjúkdóma, allir sjúklingar með þekkt skert T-frumu ónæmi, sjúklingar með kreatínínúthreinsun minni en 45 ml/mín., sjúklingar með alanínámínótransferasa  $> 3$ -föld eðlileg efri viðmiðunarmörk, sjúklingar með útfallsbrot hjarta lægra en 45% og sjúklingar með þekktan klínískt mikilvægan hjarta- og æðasjúkdóm. Verkun var metin hjá 139 sjúklingum með DLBCL sem höfðu fengið a.m.k. einn skammt af epcorítamabi undir húð í 4 vikna lotum, þ.e. í 28 daga. Epcorítamab sem einlyfja meðferð var gefið samkvæmt ráðlögðu áætluninni um stækkun skammta í 2 þrepum sem hér segir:

- Lota 1: epcorítamab 0,16 mg á degi 1, 0,8 mg á degi 8, 48 mg á degi 15 og degi 22
- Lotur 2-3: epcorítamab 48 mg á dögum 1, 8, 15 og 22
- Lotur 4-9: epcorítamab 48 mg á degi 1 og 15
- Lota 10 og áfram: epcorítamab 48 mg á degi 1

Sjúklingar héldu áfram að fá epcorítamab þar til sjúkdómurinn versnaði eða fram komu óásættanlegar eiturverkanir.

Lýðfræðilegar upplýsingar og grunnildi má sjá í töflu 8.

**Tafla 8 Lýðfræðilegar upplýsingar og grunnildi sjúklinga með DLBCL í GCT3013-01 rannsókninni**

| Eiginleikar              | (N = 139)   |
|--------------------------|-------------|
| Aldur                    |             |
| Miðgildi, ár (lág., há.) | 66 (22, 83) |
| <65 ár, n (%)            | 66 (47)     |
| 65 til <75 ár, n (%)     | 44 (32)     |

| <b>Eiginleikar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>(N = 139)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| ≥75 ár, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 29 (21)          |
| Karlar, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 85 (61)          |
| Kynþáttur, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                  |
| Hvítir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 84 (60)          |
| Asískir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 27 (19)          |
| Annað                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 5 (4)            |
| Ekki greint frá                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 23 (17)          |
| ECOG-færnis skor, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                  |
| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 67 (48)          |
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 67 (48)          |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 5 (4)            |
| Sjúkdómstig <sup>c</sup> við upphafsgreiningu, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |
| III                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 16 (12)          |
| IV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 86 (62)          |
| Fjöldi fyrri meðferða gegn eitilæxli                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |
| Miðgildi (lág., hám.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3 (2, 11)        |
| 2, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 41 (30)          |
| 3, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 47 (34)          |
| ≥4, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 51 (37)          |
| Sjúkdómsaga DLBCL; n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                  |
| De Novo DLBCL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 97 (70)          |
| DLBCL sem þróaðist úr hægvoxandi eitilæxli                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 40 (29)          |
| FISH-greining á miðlægrri rannsóknastofu <sup>d</sup> , N = 88                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                  |
| DHL (double-hit)/THL (triple-hit) eitilæxli, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 12 (14)          |
| Fyrri samgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 26 (19)          |
| Fyrri meðferð; n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |
| Fyrri CAR-T meðferð                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 53 (38)          |
| Sjúkdómur sem svarar ekki upphafsmeðferð <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 82 (59)          |
| Svarar ekki ≥2 fyrri meðferðum í röð <sup>b</sup> , gegn eitilæxli                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 104 (75)         |
| Svarar ekki lokameðferð með altækum æxlishefjandi lyfjum <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 114 (82)         |
| Svarar ekki fyrri meðferð með mótetnum gegn CD20 mótetnum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 117 (84)         |
| Svarar ekki CAR-T meðferð                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 39 (28)          |
| <sup>a</sup> Sjúklingur telst vera með sjúkdóm sem svarar ekki upphafsmeðferð (primary refractory) ef sjúklingur svarar ekki fyrstuvalsmeðferð við eitilæxli.<br><sup>b</sup> Sjúklingur telst svara ekki meðferð ef sjúkdómur versnar meðan á meðferð stendur eða innan <6 mánaða eftir að meðferð lýkur. Sjúklingur telst hafa fengið bakslag ef sjúkdómur hefur tekið sig upp aftur ≥6 mánuðum eftir að meðferð lýkur.<br><sup>c</sup> Samkvæmt Ann Arbor-stigun.<br><sup>d</sup> Post hoc FISH-greining var gerð á miðlægrri rannsóknarstofu á tiltækum greiningarhæfum upphafsvefjasýnum úr æxlum hjá 88 sjúklingum með DLBCL. |                  |

Aðalendapunktur verkunar var heildartíðni svörunar sem ákvörðuð var með Lugano-viðmiði (2014) samkvæmt mati óháðrar matsnefndar (IRC). Miðgildi eftirfylgnitíma var 15,7 mánuðir (á bilinu 0,3 til 23,5 mánuðir). Miðgildi útsetningartíma var 4,1 mánuður (á bilinu 0 til 23 mánuðir).

**Tafla 9 Niðurstöður varðandi verkun í rannsókn GCT3013-01 hjá sjúklingum með DLBCL<sup>a</sup>**

| <b>Endapunktur<br/>Mat óháðrar matsnefndar</b> | <b>Epcorítamab<br/>(N = 139)</b> |
|------------------------------------------------|----------------------------------|
| Heildartíðni svörunar <sup>b</sup> n (%)       | 86 (62)                          |
| (95% öryggisbil)                               | (53,3; 70)                       |
| Full svörun <sup>b</sup> , n (%)               | 54 (39)                          |
| (95% öryggisbil)                               | (30,7; 47,5)                     |

| <b>Endapunktur<br/>Mat óháðrar matsnefndar</b>                                                                                                                                      | <b>Epcorítamab<br/>(N = 139)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Hlutasvörun, n (%)                                                                                                                                                                  | 32 (23)                          |
| (95% CI)                                                                                                                                                                            | (16,3; 30,9)                     |
| Lengd svörunar <sup>b</sup>                                                                                                                                                         |                                  |
| Miðgildi (95% öryggisbil), mánuðir                                                                                                                                                  | 15,5 (9,7; NR)                   |
| Lengd fullrar svörunar <sup>b</sup>                                                                                                                                                 |                                  |
| Miðgildi (95% öryggisbil), mánuðir                                                                                                                                                  | NR (12,0; NR)                    |
| Tími fram að svörun, miðgildi (bil), mánuðir                                                                                                                                        | 1,4 (1; 8,4)                     |
| <sup>a</sup> Ákvarðað með Lugano-viðmiði (2014) samkvæmt mati óháðrar matsnefndar                                                                                                   |                                  |
| <sup>b</sup> Meðtaldir voru sjúklingar með versnandi sjúkdóm í upphafi samkvæmt Lugano eða óljósa svörun samkvæmt LYRIC sem síðar náðu sjúkdómshléi að hluta til eða fullri svörun. |                                  |

Miðgildi tíma fram að fullri svörun var 2,6 mánuðir (bil: 1,2 til 10,2 mánuðir).

#### *Eitilfrumuæxli með hnútameingerð*

Rannsókn GCT3013-01 var fjölsetra, eins arms, opin rannsókn með mörgum hópum þar sem lagt var mat á epcorítamab sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt eitilfrumuæxli með hnútameingerð (FL) eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir. Rannsóknin felur í sér hluta þar sem skammtar eru stækkaðir, útvíkkunarhluta og ákjósanleikahluta þar sem skammtar eru stækkaðir í 3 þrepum. Útvíkkunarhluti rannsóknarinnar fól í sér hóp með ágengt eitilæxli sem er ekki af Hodgkins-gerð aNHL), hóp með hægvoxandi NHL (iNHL) og hóp með möttulfrumuæxli (MCL). Aðal hópurinn með iNHL samanstóð af sjúklingum með FL. Sjúklingar sem teknir voru inn í rannsóknina þurftu að hafa skjalfestan æxlisvöxt með CD20+ þroskuðum B-frumum samkvæmt flokkun WHO 2016 eða flokkun WHO 2008 byggt á fyrirbyggjandi meinafræðiskýrslu með vefjafræðilega staðfest FL 1-3A við upphaflega greiningu án klínískra eða meinafræðilegra vísbendinga um umbreytingu. Allir sjúklingarnir voru með endurkominn eða þrálátan sjúkdóm m.t.t. síðustu fyrri meðferðar og höfðu fengið meðferð með að minnsta kosti 2 altækum meðferðum við krabbameini, þar með talið a.m.k. 1 meðferð sem innihélt einstofna mótefni gegn CD20 og alkýlerandi lyfi eða lenalídómíði. Útilokaðir frá rannsókninni voru sjúklingar með eitilfrumuæxli sem náði til miðtaugakerfisins, sjúklingar sem höfðu gengist undir ósamgena HSCT eða líffæraígræðslu, höfðu yfirstandandi virka smitsjúkdóma og allir sjúklingar með þekkta skerðingu á T-frumuónæmi, kreatínínúthreinsun minni en 45 ml/mín., alanínámínótransferasa >3-föld eðlileg efri mörk og útfallsbrot hjarta minna en 45%. Verkun var metin hjá 128 sjúklingum sem höfðu fengið epcorítamab undir húð (s.c.) í 4 vikna, þ.e. 28 daga, lotum. Epcorítamab var gefið sem einlyfjameðferð samkvæmt áætlun um stækkun skammta í 2 þrepum sem hér segir:

- Lota 1: epcorítamab 0,16 mg á degi 1, 0,8 mg á degi 8, 48 mg á degi 15 og 48 mg á degi 22
- Lotur 2-3: epcorítamab 48 mg á dögum 1, 8, 15 og 22
- Lotur 4-9: epcorítamab 48 mg á degi 1 og 15
- Lota 10 og áfram: epcorítamab 48 mg á degi 1

Sjúklingar héldu áfram að fá epcorítamab þar til sjúkdómurinn versnaði eða fram komu óásættanlegar eiturverkanir.

Miðgildi fjölda lota sem hafnar voru var 8 og 60% fengu 6 lotur.

Lýðfræðilegar upplýsingar og grunnigildi má sjá í töflu 10.

**Tafla 10: Lýðfræðilegar upplýsingar og grunnigildi sjúklinga með FL í GCT3013-01 rannsókninni**

| <b>Eiginleikar</b>       | <b>(N = 128)</b> |
|--------------------------|------------------|
| Aldur                    |                  |
| Miðgildi, ár (lág., há.) | 65 (39; 84)      |



| <b>Eiginleikar</b>                                                           | <b>(N = 128)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <65 ára, n (%)                                                               | 61 (48)          |
| 65 til <75 ára, n (%)                                                        | 50 (39)          |
| ≥75 ára, n (%)                                                               | 17 (13)          |
| Karlar, (%)                                                                  | 79 (62)          |
| Kynþáttur, n (%)                                                             |                  |
| Hvítir                                                                       | 77 (60)          |
| Asískir                                                                      | 7 (6)            |
| Annað                                                                        | 2 (1,6)          |
| Ekki greint frá                                                              | 42 (33)          |
| ECOG færnickor; n (%)                                                        |                  |
| 0                                                                            | 70 (55)          |
| 1                                                                            | 51 (40)          |
| 2                                                                            | 7 (6)            |
| Fjöldi fyrri meðferða, n (%)                                                 |                  |
| Miðgildi, ár (lág., há.)                                                     | 3 (2; 9)         |
| 2                                                                            | 47 (37)          |
| 3                                                                            | 41 (32)          |
| ≥4                                                                           | 40 (31)          |
| Ann Arbor stigun; (%)                                                        |                  |
| Stig III/IV                                                                  | 109 (85)         |
| FLIPI í upphafi, n (%)                                                       |                  |
| 2                                                                            | 31 (24)          |
| 3- 5                                                                         | 78 (61)          |
| Umfangsmikill sjúkdómur, n (%)                                               | 33 (26)          |
|                                                                              |                  |
| Fyrri meðferð; n (%)                                                         |                  |
| Samgena stofnfrumuígræðsla                                                   | 24 (19)          |
| Blendingsmótefnavakaviðtaka (CAR)-T-frumu meðferð                            | 6 (5)            |
| Meðferð með rituximabi ásamt lenalídómíði                                    | 27 (21)          |
| PI3K hemill                                                                  | 29 (23)          |
| Versnun sjúkdóms innan 24 mánaða frá fyrstu altæku meðferð                   | 67 (52)          |
| Svarar ekki:                                                                 |                  |
| ≥2 fyrri meðferðum gegn eitilæxli í röð                                      | 70 (55)          |
| Lokameðferð með altækum krabbameinslyfjum                                    | 88 (69)          |
| Fyrri meðferð með einstofna mótefni gegn CD20                                | 101 (79)         |
| Bæði meðferð með einstofna mótefni gegn CD20 og meðferð með alkýlerandi lyfi | 90 (70)          |

Staðfesting verkunar var byggð á heildartíðni svörunar sem ákvörðuð var með Lugano-viðmiði (2014) samkvæmt mati óháðrar matsnefndar (IRC). Miðgildi tímalengdar svörunar var 16,2 mánuðir. Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 11.

**Tafla 11: Niðurstöður verkunar í rannsókn GCT3013-01 hjá sjúklingum með FL**

| <b>Endapunktur<sup>a</sup></b>             | <b>Epcorítamab<br/>(N=128)</b> |
|--------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Mat óháðrar matsnefndar</b>             |                                |
| Heildartíðni svörunar <sup>b</sup> , n (%) | 106 (83)                       |
| (95% öryggisbil)                           | (75,1; 88,9)                   |
| Full svörun <sup>b</sup> , n (%)           | 81 (63)                        |
| (95% öryggisbil)                           | (54,3; 71,6)                   |
| Hlutasvörun, n (%)                         | 25 (20)                        |
| (95% öryggisbil)                           | (13,1; 27,5)                   |
| Tímalengd svörunar <sup>b</sup>            |                                |

| Endapunktur <sup>a</sup><br>Mat óháðrar matsnefndar                                                                                                                 | Epcorítamab<br>(N=128) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Miðgildi (95% öryggisbil), mánuðir                                                                                                                                  | 21,4 (13,7; NR)        |
| Tímalengd fullrar svörunar <sup>b</sup>                                                                                                                             |                        |
| Miðgildi (95% öryggisbil), mánuðir                                                                                                                                  | NR (21,4; NR)          |
| 12 mánaða mat, % (95% öryggisbil)                                                                                                                                   | 78,6 (67,3; 86,4)      |
| Tími fram að svörun, miðgildi (bil), mánuðir                                                                                                                        | 1,4 (1; 3)             |
| <sup>a</sup> ákvarðaður með Lugano-viðmiði (2014) samkvæmt mati óháðrar matsnefndar                                                                                 |                        |
| <sup>b</sup> Meðtaldir voru sjúklingar með versnandi sjúkdóm í upphafi samkvæmt Lugano eða óljósa svörun samkvæmt LYRIC sem síðar náðu hlutasvörun / fullri svörun. |                        |

Miðgildi tímans fram að fullri svörun var 1,5 mánuðir (á bilinu: 1,2 til 11,1 mánuðir).

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á epcorítamabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við illkynja sjúkdómum með þroskuðum B-frumum eins og lýst er í ákvörðun um „Paediatric Investigation Plan (PIP)“ fyrir samþykkt ábendingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörfum þýðis eftir gjöf epcorítamabs undir húð var lýst með tveggja hólfa líkani þar sem frásög for fyrst fram í húðbeði og brotthvarf lyfs var markmiðlað (target-mediated). Miðlungs til mikill breytileiki á lyfjahvörfum epcorítamabs kom fram og einkenndist af breytileika milli einstaklinga (IIV) þar sem frávíksstuðull (CV) fyrir lyfjahvarfabreytur epcorítamabs var á bilinu 25,7% til 137,5%.

Hjá sjúklingum með LBCL í rannsókn GCT3013-01, byggt á einstaklingsbundinni áætlaðri útsetningu fyrir epcorítamabi miðað við þýðislíkan fyrir lyfjahvörf er margfeldismeðaltal (% CV)  $C_{max}$  af epcorítamabi eftir ráðlagðan 48 mg skammt, samkvæmt áætlun um stækkun skammta í 2 þrepum, af epcorítamabi undir húð 10,8 mÍkróg/ml (41,7%) og AUC0-7d er 68,9 dagar\*mÍkróg/ml (45,1%) við lok vikulegrar skammtaáætlunar.  $C_{trough}$  í viku 12 er 8,4 (53,3%) mÍkróg/ml.

Margfeldismeðaltal (% CV)  $C_{max}$  fyrir epcorítamab er 7,52 mÍkróg/ml (41,1%) og AUC0-14d er 82,6 dagar\*mÍkróg/ml (49,3%) í lok skammtaáætlunar á 2 vikna fresti.  $C_{trough}$  fyrir skammtaáætlun á 2 vikna fresti er 4,1 (73,9%) mÍkróg/ml.

Margfeldismeðaltal (% CV)  $C_{max}$  fyrir epcorítamab er 4,76 mÍkróg/ml (51,6%) og AUC0-28d er 74,3 dagar\*mÍkróg/ml (69,5%) við jafnvægi meðan skammtaáætlun á 4 vikna fresti stendur yfir.  $C_{trough}$  fyrir skammtaáætlun á fjögurra vikna fresti er 1,2 (130%) mÍkróg/ml.

Breytur fyrir útsetningu fyrir epcorítamabi hjá sjúklingum með FL voru í samræmi við breytur fyrir útsetningu sem sást hjá sjúklingum með LBCL. Útsetning fyrir epcorítamabi er svipuð hjá þátttakendum með FL sem fengu stækkun skammta í 3 þrepum og þeim sem fengu stækkun skammta í 2 þrepum að undanskildum tímabundnum lægri lágildum fyrir blóðþéttni, eins og búist var við, í lotu 1 á degi 15 eftir síðari milliskammtinn (3 mg) við stækkun skammta í 3 þrepum samanborið við fyrsta heila 48 mg skammtinn við stækkun skammta í 2 þrepum.

## Frásög

Hámarksþéttni kom fram eftir 3-4 daga ( $T_{max}$ ) hjá sjúklingum með LBCL sem fengu heilan 48 mg skammt.

## Dreifing

Margfeldis meðaltal (% CV) miðlægs dreifingarrúmmáls er 8,27 l (27,5%) og sýnilegt dreifingarrúmmál við jafnvægi er 25,6 l (81,8%) byggt á þýðislikani af lyfjahvörfum.

## Umbrot

Umbrotsferill epcorítamabs hefur ekki verið rannsakaður með beinum hætti. Eins og við á um önnur próteinlyf er búist við því að epcorítamab sundrist í lítil peptíð og aminosýrur með efnasundrun.

## Brotthvarf

Búist er við að úthreinsun epcorítamabs sé mettanleg og markmiðluð. Margfeldis meðaltal (% CV) úthreinsunar (l/sólarhring) er 0,441 (27,8%). Helmingunartími epcorítamabs er háður þéttni. Samkvæmt þýðislikani af lyfjahvörfum er margfeldis meðaltal helmingunartíma heils skammts af epcorítamabi (48 mg) á bilinu 22 til 25 dagar, byggt á tíðni skammta.

## Sérstakir hópar

Engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf epcorítamabs (AUC í lotu 1 innan við u.þ.b. 36%) komu fram með hliðsjón af aldri (20 til 89 ár), kyni eða kynþætti/þjóðerni (hvítur kynþáttur, asískur kynþáttur og aðrir kynþættir), vægrar til miðlungsmikillar skerðingar á nýrnastarfsemi (CLcr  $\geq$  30 ml/mín til CLcr < 90 ml/mín) og vægrar skerðingar á lifrarástarfsemi (heildarbílírúbín  $\leq$  eðlileg efri viðmiðunarmörk og ASAT > eðlileg efri viðmiðunarmörk eða heildarbílírúbín 1- til 1,5-föld eðlileg efri viðmiðunarmörk og hvaða ASAT sem er) eftir að tekið hafði verið tillit til mismunandi líkamsþyngdar. Engir sjúklingar með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (CLcr < 30 ml/mín) eða alvarlega skerðingu á lifrarástarfsemi (heildarbílírúbín > 3-föld eðlileg efri viðmiðunarmörk og hvaða ASAT sem er) hafa verið rannsakaðir. Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um miðlungsmikla skerðingu á lifrarástarfsemi (heildarbílírúbín > 1,5- til 3-föld eðlileg efri viðmiðunarmörk og hvaða ASAT sem er, N = 1). Því eru lyfjahvörf epcorítamabs ekki þekkt hjá þessum sjúklingahópum.

Eins og við á um önnur próteinlyf hefur líkamsþyngd (39 til 172 kg) tölfræðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf epcorítamabs. Þegar útsetning er skoðuð hjá sjúklingum sem eru annaðhvort með lága líkamsþyngd (t.d. 46 kg) eða háa líkamsþyngd (t.d. 105 kg) og í mismunandi þyngdarfloknum (< 65 kg, 65- < 85,  $\geq$  85), eru áhrif á útsetningu ekki klínískt marktæk með hliðsjón af greiningu á svörum við útsetningu og klínískum upplýsingum.

## Börn

Lyfjahvörf epcorítamabs hjá börnum hafa ekki verið staðfest.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Lyfjafræði og/eða eiturefnafræði hjá dýrum

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun eða þroska með epcorítamabi hjá dýrum. Hjá cynomolgus-öpum voru áhrif almennt í samræmi við lyfjafræðilegan verkunarhátt epcorítamabs. Þessi áhrif voru m.a. skammtaháðar klínískar aukaverkanir (þ.m.t. uppköst, minnkuð virkni og dauði við stóra skammta) og boðefnafar, afturkræfar breytingar á blóðmynd, afturkræf B-frumueyðing í útæðablóði og afturkræf fækkun eítílfrumna í vefjum starfslíffæra ónæmiskerfis.

### Stökkbreytandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á stökkbreytandi áhrifum með epcorítamabi.

## Krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum með epcorítamabi.

## Skert frjósemi

Rannsóknir á frjósemi hjá dýrum hafa ekki verið gerðar með epcorítamabi, hins vegar olli epcorítamab ekki eiturefnafræðilegum breytingum á æxlunarferum karlkyns eða kvenkyns cynomolgus-apa í skömmtum sem voru allt að 1 mg/kg/viku í almennri rannsókn á eiturverkunum í bláæð sem stóð yfir í 5 vikur. AUC-útsetning (meðaltal yfir 7 daga) hjá cynomolgus-öpum við stóra skammta var svipuð og hjá sjúklingum (AUC<sub>0-7d</sub>) sem fengu ráðlagðan skammt.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumasetat þríhýdrat  
Ediksýra  
Sorbitól (E420)  
Pólýsorbit 80  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf og/eða þynningarlausnir en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymslupól**

#### Óopnað hettuglas

2 ár.

#### Tilbúið epcorítamab

Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki helst óbreyttur í 24 klst. við 2 °C til 8 °C, að meðtöldum allt að 12 klst. við stofuhita (20-25 °C).

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans og ættu venjulega ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C, nema blöndun hafi farið fram að viðhafðri staðlaðri og gildaðri smitgát.

Lágmarkið útsetningu fyrir dagsbirtu. Látið epcorítamab-lausn ná stofuhita fyrir gjöf lyfsins. Farga skal ónotaðri epcorítamab-lausn sem komin er fram yfir leyfilegan geymslutíma.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið og flytjið í kæli (2 °C til 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð I með brómóbútýlgúmmítappa húðuðum með flúorfjölíðu á snertistaðnum og álinnsigli með appelsínugulu smelluloki úr plasti, inniheldur 48 mg í hverjum 0,8 ml af stungulyfi, lausn.

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Heilbrigðisstarfsmaður verður að undirbúa epcorítamab og gefa það með inndælingu undir húð. Hvert hettuglas af epcorítamabi er eingöngu einnota.

Hvert hettuglas inniheldur umframmagn svo hægt sé að draga upp áletrað magn.

Epcorítamab er gefið í 28 daga lotum samkvæmt skammtaáætlun í kafla 4.2.

Epcorítamab skal skoða með tilliti til agna og litabreytinga áður en það er gefið. Innrennslislyfið, lausnin á að vera litlaus eða gulleit lausn. Ekki nota lyfið ef lausnin er mislit eða skýjuð, eða ef í henni eru sýnilegar agnir.

Leiðbeiningar um blöndun á heilum 48 mg skammti - þarfnast ekki þynningar

**Tepkinly 48 mg hettuglas inniheldur lausn sem er tilbúin til notkunar og þarfnast ekki þynningar fyrir gjöf.**

Epcorítamab verður að undirbúa að viðhafðri smitgát. Ekki er nauðsynlegt að sía þynntu lausnina.

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) | Undirbúið epcorítamab hettuglas <ol style="list-style-type: none"><li>Takið eitt 48 mg epcorítamab hettuglas með <b>appelsínugulu</b> loki úr kæli.</li><li>Látið hettuglasið ná stofuhita í ekki meira en 1 klukkustund.</li><li>Hringsnúið epcorítamab hettuglasinu varlega.</li></ol> <b>EKKI MÁ</b> mynda iðustreymi í hettuglasinu eða hrista það kröftuglega. |
| 2) | Dragið upp skammt<br>Dragið <b>0,8 ml af epcorítamabi</b> upp í sprautu.                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 3) | Merkið sprautuna<br>Merkið sprautuna með heiti lyfsins, styrkleika skammtsins (48 mg), dagsetningu og tíma dags. Fyrir geymsluskilyrði fyrir tilbúna epcorítamabið, sjá kafla 6.3.                                                                                                                                                                                  |
| 4) | Fargið hettuglasinu og öllum lyfjaleifum epcorítamabs í samræmi við gildandi reglur.                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Þýskaland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1759/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. september 2023  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. júlí 2024

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN  
VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU  
SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu



Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu sem ætlað er að lágmarka þá mikilvægu þekktu áhættu sem felst í boðefnafári og taugaeitrunarheilkenni sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS) samanstanda af sjúklingakorti sem ætlað er sjúklingum sem fá meðferð með epcorítamabi.

Áður en epcorítamab er markaðssett í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafinn í samráði við viðeigandi yfirvöld að samþykkja innihald og uppsetningu sjúklingakorts, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingaraðferðir og alla aðra þætti í áætluninni.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem epcorítamab er markaðssett hafi lækna- sem búast má við að ávísi epcorítamabi og sjúklingar sem fá meðferð með epcorítamabi aðgang að/fái afhent sjúklingakort sem upplýsir og útskýrir fyrir sjúklingum áhættu tengda boðefnafári og ICANS.

#### Á sjúklingakortinu verður að finna eftirfarandi lykilatriði:

- Upplýsingar um teikn/einkenni boðefnafárs og ICANS
  - Viðvörðun til sjúklinga um að hafa tafarlaust samband við lækni/bráðamóttöku ef þeir verða varir við einhver teikn eða einkenni boðefnafárs og ICANS
  - Viðvörðunarskilaboð til heilbrigðisstarfsmanna sem meðhöndla sjúkling hverju sinni, þ.m.t. þeirra sem veita bráðameðferð, um að sjúklingurinn noti epcorítamab.
  - Tengiliðaupplýsingar þess læknis sem ávísaði epcorítamabi
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

| Lýsing                                                                                                                                                                                                                                                | Tímamörk          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Verkunnarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Markaðsleyfishafi skal leggja fram uppfærða lokaskýrslu klínísku rannsóknarinnar (clinical study report, CSR) fyrir þann hluta rannsókna GCT3013-01 þar sem skammtar eru stækkaðir smám saman. | 22. desember 2023 |

#### E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

| Lýsing                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Tímamörk                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Til að staðfesta öryggi og verkun epcorítamabs til meðferðar við endurkomnu eða þrálátu DLBCL eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir, skal leggja fram aðal- (þ.m.t. lokagreiningu á heildarlífun) og lokaskýrslu klínísku rannsóknarinnar (clinical study report, CSR) fyrir rannsókn GCT3013-05.                                                                 | 2. ársfjórðungur 2026<br>1. ársfjórðungur 2029 |
| - Aðalgreiningarskýrsla klínísku rannsóknarinnar (þ.m.t. lokagreining á heildarlífun) - tímamörk: 2. ársfjórðungur 2026<br>- Lokaskýrsla klínísku rannsóknarinnar – tímamörk: 1. ársfjórðungur 2029.                                                                                                                                                                |                                                |
| Til að staðfesta öryggi og verkun epcorítamabs til meðferðar við endurkomnu eða þrálátu DLBCL eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir, skal markaðsleyfishafinn leggja fram lokaskýrslu klínísku rannsóknarinnar fyrir ágengt eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins-gerð (aggressive non-Hodgkin lymphoma, aNHL) lykilrannsóknarþýðið í rannsókn GCT3013-01. | 3. ársfjórðungur 2026                          |
| Til að staðfesta öryggi og verkun epcorítamabs í meðferð við R/R FL eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir skal leggja fram lokaskýrslu klínísku                                                                                                                                                                                                                   | 2. ársfjórðungur 2028                          |

| Lýsing                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Tímamörk                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <p>rannsóknarinnar um lykilviðbótarþýðið (expansion cohort) fyrir hægvaxandi eítílæxli sem er ekki af Hodgkins-gerð (indolent non-Hodgkin lymphoma, iNHL) í rannsókn GCT3013-01 og um FL bestunarhópinn (optimisation cohort) í rannsókn GCT3013-01</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lokaskýrsla klínísku rannsóknarinnar fyrir iNHL lykilviðbótarþýðið – tímamörk: 2. ársfjórðungur 2028</li> <li>- Lokaskýrsla klínísku rannsóknarinnar fyrir FL bestunarhópinn – tímaörk: 3. ársfjórðungur 2029</li> </ul>                           | <p>3. ársfjórðungur 2029</p> |
| <p>Til að staðfesta ávinning af epcorítamabi í endurkomnu eða þrálátu FL, skal markaðsleyfishafinn framkvæma 3. stigs rannsókn (rannsókn M20-638), til að meta öryggi og verkun epcorítamabs í samsettri meðferð með <math>R^2</math> samanborið við <math>R^2</math> eingöngu, hjá þátttakendum með endurkomið eða þrálátt FL, eftir að minnsta kosti eina fyrri meðferð með ónæmislyfi sem inniheldur and-C20. Lokaskýrsla klínísku rannsóknarinnar verður lögð fram. Lokaskýrsla klínísku rannsóknarinnar – tímamörk: 4. ársfjórðungur 2030.</p> | <p>4. ársfjórðungur 2030</p> |

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Tepkinly 4 mg/0,8 ml stungulyf, lausn  
epcorítamab

#### 2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 4 mg af epcorítamabi í 0,8 ml í styrkleikanum 5 mg/ml.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumasetat þríhýdrat, ediksýra, sorbitól (E420), pólýsorbat 80, vatn fyrir stungulyf.  
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn  
4 mg/0,8 ml  
1 hettuglas

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð

Eingöngu einnota.

**Þynnið fyrir notkun undir húð fyrir 0,16 og 0,8 mg skammta. Ekki er þörf á þynningu fyrir 3 mg skammt.**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Opnist hér

Frekari upplýsingar um Tepkinly er að finna á: [www.tepkinly.eu](http://www.tepkinly.eu) eða með því að skanna eftirfarandi kóða.

QR kóði á að koma hér.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið og flytjið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/23/1759/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMIÐI Á HETTUGLASI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Tepkinly 4 mg/0,8 ml stungulyf  
epcorítamab  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

0,8 ml

**6. ANNAD**

AbbVie (sem logo)



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Tepkinly 48 mg stungulyf, lausn  
epcorítamab

#### 2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 48 mg af epcorítamabi í 0,8 ml í styrkleikanum 60 mg/ml.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: natríumasetat þríhýdrat, ediksýra, sorbitól (E420), pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf.  
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 hettuglas

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Opnist hér

Frekari upplýsingar um Tepkinly er að finna á: [www.tepkinly.eu](http://www.tepkinly.eu) eða með því að skanna eftirfarandi kóða.

QR kóði á að koma hér.

#### 6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið og flytjið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/23/1759/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMIÐI Á HETTUGLASI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Tepkinly 48 mg stungulyf  
epcorítamab  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

0,8 ml

**6. ANNAD**

AbbVie (sem logo)

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Tepkinly 4 mg/0,8 ml stungulyf, lausn epcorítamab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun afhenda þér sjúklingakort. Lestu kortið vandlega og fylgdu leiðbeiningunum á því. Hafðu sjúklingakortið alltaf meðferðis.
- Sýndu læknum eða hjúkrunarfræðingnum alltaf sjúklingakortið þegar þú ferð til þeirra eða ef þú ferð á sjúkrahús.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### **Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Tepkinly og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tepkinly
3. Hvernig Tepkinly er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tepkinly
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Tepkinly og við hverju það er notað**

#### **Upplýsingar um Tepkinly**

Tepkinly er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið epcorítamab. Tepkinly er notað eitt og sér (einlyfjameðferð) til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með blóðkrabbamein sem nefnist B-stórfrumueitilæxli með dreifmeingerð (DLBCL) eða eitilfrumuæxli með hnútameingerð (FL) í tilfellum þegar sjúkdómurinn hefur tekið sig upp aftur eða svarar ekki fyrri meðferð eftir a.m.k. tvær meðferðir.

#### **Hvernig verkar Tepkinly**

Epcorítamab er sérstaklega gert til að hjálpa þínu eigin ónæmiskerfi að ráðast á krabbameinsfrumur (eitilfrumukrabbamein). Epcorítamab verkar með því að festa sig við ónæmisfrumur og krabbameinsfrumur í líkamanum og leiða þær saman, til þess að ónæmiskerfið geti eyðilagt krabbameinsfrumurnar.

### **2. Áður en byrjað er að nota Tepkinly**

#### **Ekki má nota Tepkinly**

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir epcorítamabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið Tepkinly.

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tepkinly er notað ef þú

- ert með eða hefur haft kvilla í taugakerfi – svo sem flog
- ert með sýkingu
- þarft eða veist að þú gætir bráðlega þurft að fá bólusetningu.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið Tepkinly.

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú færð einkenni einhverra eftirtalinna aukaverkana á meðan eða eftir meðferð með Tepkinly. Þú gætir þurft á frekari læknishjálp að halda.

- **Boðefnafár** – er lífshættulegt ástand sem veldur hita, uppköstum, öndunarerfiðleikum/mæði, kuldahrolli, hröðum hjartslætti, höfuðverk og sundli eða yfirliðstilfinningu og tengist lyfjum sem örva T-frumur.
  - Fyrir hverja inndælingu undir húð getur verið að þér verði gefin lyf sem hjálpa til við að draga úr hugsanlegum áhrifum boðefnafárs.
- **ICANS (taugaeitrunarheilkenni sem tengist ónæmisverkfrumum)**- Einkenni geta m.a. verið erfiðleikar við að nota tungumálið (þ.m.t. að tala, að skilja talað mál, að lesa og skrifa), sljóleiki, rugl/skortur á áttun, vöðvaslappleiki, krampar, bjúgur í hluta heilans og minnistap.
- **Sýkingar** – þú getur fengið einkenni sýkingar, svo sem hita 38 °C eða hærri, kuldahroll, hósta eða sársauka við þvaglát, sem geta verið mismunandi eftir því hvar í líkamanum sýkingin er.
- **Æxlislýsuheilkenni** – sumir einstaklingar gætu fengið óvenjuleg gildi salta í blóðinu – vegna hraðs niðurbrots krabbameinsfrumna meðan á meðferð stendur. Þetta nefnist æxlislýsuheilkenni.
  - Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun taka blóðprufur til að athuga hvort þetta ástand er til staðar. Fyrir hverja inndælingu undir húð þarft þú að hafa drukkið nægilegan vökva og þér gætu verið gefin önnur lyf sem geta hjálpað til við að lækka há gildi þvagsýru og draga úr mögulegum áhrifum æxlislýsuheilkennis.
- **Æxlisertingarviðbrögð** – þegar verið er að eyða krabbameininu getur svo virst sem það fari versnandi – þetta kallast „æxlisertingarviðbrögð“.

## Börn og unglingar

Tepkinly er ekki ráðlagt til notkunar fyrir börn og unglinga undir 18 ára aldri því engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um notkun lyfsins í þeim aldurshópi.

## Notkun annarra lyfja samhliða Tepkinly

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og jurtalyf.

## Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ekki má nota Tepkinly á meðgöngu þar sem það getur haft áhrif á barn í móðurkviði. Læknirinn gæti beðið þig að gangast undir þungunarpróf áður en meðferð hefst.

## Getnaðarvarnir

Ef þú ert kona og getur eignast börn verður þú að nota örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á meðferð með Tepkinly stendur og í minnst 4 mánuði eftir síðasta skammt af Tepkinly. Ef þú verður þunguð á þessu tímabili áttu tafarlaust að hafa samband við lækinn.

Ræddu við lækinn eða hjúkrunarfræðing um viðeigandi getnaðarvarnir.

### **Brjóstagið**

Ekki skal hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Tepkinly stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt. Ekki er vitað hvort Tepkinly berst í brjóstamjólk og hvort það gæti þannig haft áhrif á barnið.

### **Frjósemi**

Áhrif Tepkinly á frjósemi hjá körlum og konum eru ekki þekkt.

### **Akstur og notkun véla**

Vegna mögulegra einkenna ICANS skal gæta varúðar við akstur, hjólréiðar, notkun vinnuvéla eða hugsanlega hættulegra véla. Ef þú finnur fyrir slíkum einkennum skaltu forðast slíkt athæfi og hafa samband við lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing. Sjá frekari upplýsingar um aukaverkanir í kafla 4.

### **Tepkinly inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **Tepkinly inniheldur sorbitól**

Lyfið inniheldur 21,9 mg af sorbitóli í hverju hettuglasi, sem jafngildir 27,33 mg/ml.

### **Tepkinly inniheldur pólýsorbit**

Lyfið inniheldur 0,42 mg af pólýsorbiti 80 í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,4 mg/ml. Pólýsorbit 80 getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækinn vita ef þú ert með eitthvað þekkt ofnæmi.

## **3. Hvernig Tepkinly er gefið**

Læknir með reynslu af meðferð krabbameins annast meðferðina. Fylgdu meðferðaráætluninni sem læknirinn útskýrir fyrir þér.

Læknir eða hjúkrunarfræðingur sér um að gefa þér Tepkinly sem inndælingu undir húð. Þú færð Tepkinly í 28 daga lotum, samkvæmt skammtaáætlun frá læknum.

Þér verður gefið Tepkinly samkvæmt eftirfarandi áætlun

| <b>Lota</b>      | <b>Skammtaáætlun</b>    |
|------------------|-------------------------|
| Lotur 1 til 3    | Vikulega                |
| Lotur 4 til 9    | Á tveggja vikna fresti  |
| Lota 10 og áfram | Á fjögurra vikna fresti |

Hugsanlega færðu önnur lyf áður en þér er gefið Tepkinly. Þetta er til að koma í veg fyrir viðbrögð eins og boðefnafár og hita í lotu 1 (og hugsanlega í öðrum lotum).

Meðal þessara lyfja gætu verið

- Barksterar – svo sem dexametasón, prednisólón eða sambærilegt
- Andhistamínlyf – svo sem dífenhýdramín
- Parasetamól

#### Ef þú ert með B-stórfrumueitilæxli með dreifmeingerð

Þú færð fyrsta fulla skammtinn (48 mg) af Tepkinly á degi 15 í lotu 1. Læknirinn mun hafa eftirlit með því hvernig meðferðin virkar og biðja þig um að halda þig á sjúkrahúsinu í 24 klukkustundir eftir fyrsta fulla skammtinn (48 mg) vegna þess að það er á þessum tíma sem viðbrögð svo sem boðefnafár, ICANS og hiti eru líklegust til að koma fyrir.

#### Ef þú ert með eitilfrumuæxli með hnútameingerð

Þú færð fyrsta fulla skammtinn (48 mg) af Tepkinly á degi 22 í lotu 1.

Þú færð Tepkinly eins lengi og læknirinn telur að þú hafir gagn af meðferðinni.

Læknirinn getur frestað eða hætt meðferðinni með Tepkinly ef þú færð tilteknar aukaverkanir.

#### **Ef gleymist að nota Tepkinly**

Ef þú gleymir eða missir af tíma hjá læknum skaltu strax bóka annan tíma tafarlaust. Til að meðferð beri sem mestan árangur er mikilvægt að sleppa ekki skammti.

#### **Ef hætt er að nota Tepkinly**

Ekki á að stöðva Tepkinly-meðferð án þess að það hafi verið rætt við lækinn. Það er vegna þess að ef meðferð er hætt getur ástand þitt versnað.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

#### **Alvarlegar aukaverkanir**

Láttu lækinn vita tafarlaust ef vart verður við einhver einkenni eftirtalinna alvarlegra aukaverkana. Þú gætir fengið aðeins eitt eða fleiri þessara einkenna.

#### **Boðefnafár (mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

Einkenni geta verið

- Hiti
- uppköst
- sundl eða yfirliðstilfinning
- kuldahrollur
- hraður hjartsláttur
- öndunarerfiðleikar/mæði
- höfuðverkur

#### **Taugaeitrunarheilkenni sem tengist ónæmisverkfrumu (ICANS) (algengar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- áhrif á taugakerfið, en einkenna þeirra getur orðið vart dögum eða vikum eftir inndælinguna og geta verið óljós í upphafi. Sum þessara einkenna geta verið merki um alvarlega ónæmissvörun sem nefnist „taugaeitrunarheilkenni sem tengist ónæmisverkfrumu“ (ICANS). Einkenni geta verið
  - erfiðleikar við að tala eða skrifa
  - sljóleiki
  - rugl/skortur á áttun
  - vöðvaslappleiki
  - krampar
  - minnistap



**Æxlislýsuheilkenni (algengar:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)  
Einkenni geta verið

- hiti
- kuldahrollur
- uppköst
- ringlun
- mæði
- krampar
- óreglulegur hjartsláttur
- dökkt eða skýjað þvag
- óvenjuleg þreyta
- vöðva- eða liðverkir

#### **Aðrar aukaverkanir**

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum eða ef þær versna:

**Mjög algengar:** geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- veirusýking
- lungnabólga (lungnasýking)
- sýkingar í efri hluta öndunarfæra (sýking í loftvegum)
- minnkuð svengd
- verkur í beinum, liðum, liðböndum og vöðvum
- verkur á magasvæðinu
- höfuðverkur
- ógleði
- niðurgangur
- útbrot
- þreyta
- viðbrögð á stungustað
- hiti
- bólga

Kemur fram í blóðrannsóknnum

- lág gildi af tegund hvítra blóðkorna sem berjast gegn sýkingu (daufkyrningafæð)
- lág gildi rauðra blóðkorna sem getur valdið þreytu, fölri húð og mæði (blóðleysi)
- lág gildi blóðflagna, sem getur leitt til blæðinga og marbletta (blóðflagnafæð)
- fækkun tegundar af hvítum blóðkornum sem nefnast eitilfrumur, sem getur haft áhrif á getu líkamans til að berjast gegn sýkingum (eitilfrumnafæð)

**Algengar:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- hiti vegna sýkinga þegar þú ert með lág gildi hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð með hita)
- aumir, bólgur eitlar, brjóstverkur, hósti eða öndunarerfiðleikar og verkur á æxlisstaðnum (æxlisertingarviðbrögð)
- sveppasýkingar (af völdum tegundar sýkla sem kallast sveppir)
- sýkingar í húð
- lífshættuleg viðbrögð líkamans við sýkingu (sýklasótt)
- hratt niðurbrot æxlisfrumna sem veldur efnafræðilegum breytingum í blóðinu og skemmdum á líffærum, þar á meðal nýrum, hjarta og lifur (æxlislýsuheilkenni)
- óreglulegur hjartsláttur
- aukinn vökvi umhverfis lungun sem getur valdið öndunarerfiðleikum (fleidruvökvi)
- uppköst

- kláði

Kemur fram í blóðrannsóknnum

- lítið magn af fosfati, kalíum, magnesíum eða natríum í blóðinu
- hækkun kreatíníns, niðurbrotsefnis úr vöðvavef
- hækkun lifrarprófa, sem getur bent til vandamála með lifrina

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Tepkinly

Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur geymir Tepkinly á spítalanum eða heilsugæslustöðinni. Til að geyma Tepkinly rétt

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða hettuglassins og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið og flytjið í kæli (2 °C til 8 °C).
- Má ekki frjósa.
- Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Tepkinly 4 mg/0,8 ml er lausn sem gæti þurft að þynna fyrir notkun.
  - **Þynna á 0,16 mg og 0,8 mg skammta fyrir notkun undir húð.**
  - **Ekki er þörf á þynningu fyrir 3 mg skammt.**
- Ef lausnin er ekki notuð strax má geyma tilbúnu lausnina við 2 °C til 8 °C í allt að 24 klukkustundir frá því hún var útbúin.
- Innan þessara 24 klukkustunda má geyma tilbúnu lausnina í allt að 12 klukkustundir við stofuhita (20 °C - 25 °C) frá því að byrjað er að undirbúa skammtinn og þar til hann er gefinn.
- Látið lausnina ná stofuhita fyrir notkun.

Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur fargar öllum ónotuðum lyfjum í samræmi við gildandi reglur. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Tepkinly inniheldur

- Virka innihaldsefnið er epcorítamab. Hvert 0,8 ml hettuglas inniheldur 4 mg af epcorítamabi í styrkleikanum 5 mg/ml.
- Önnur hjálparefni eru natríumasetat þríhýdrat, ediksýra, sorbitól (E420), pólýsorbitat 80, vatn til inndælingar (sjá kafla 2 „Tepkinly inniheldur natríum“ og „Tepkinly inniheldur sorbitól“).

### Lýsing á útliti Tepkinly og pakkningastærðir

Tepkinly er stungulyf, lausn. Það er litlaus eða gulleit lausn sem kemur í glerhettuglasi.

Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

### Markaðsleyfishafi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Þýskaland

#### **Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **България**

АБВИ ЕООД  
Тел: +359 2 90 30 430{

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

#### **Hrvatska**

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

#### **Ireland**

AbbVie Limited

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel: +36 1 455 8600

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

#### **Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

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

#### **România**

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

#### **Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +353 (0)1 4287900

Tel: +386 (1)32 08 060

**Ísland**

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

**Italia**

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Nýjasta fylgiseðil og sjúklingakort lyfsins er hægt að nálgast með því að skanna með snjallsíma QR kóðann sem fylgir hér á eftir eða á ytri umbúðum. Sömu upplýsingarnar eru einnig aðgengilegar á eftirfarandi vefslóð: [www.tepkinly.eu](http://www.tepkinly.eu)

**QR kóði fylgir**

Vinsamlega hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á staðnum til að hlusta á eða óska eftir fylgiseðlinum á <Braille>, <large print> eða <audio>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

-----  
Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Epcorítamab er undirbúið og gefið með inndælingu undir húð.

Hvert hettuglas af epcorítamabi er eingöngu einnota.

Hvert hettuglas inniheldur umframmagn svo hægt sé að draga upp áletrað magn.

Heilbrigðisstarfsmaður verður að þynna og gefa epcorítamab að viðhafðri smitgát.

Ekki er nauðsynlegt að sía þynntu lausnina.

Epcorítamab skal skoða með tilliti til agna og litabreytinga áður en það er gefið. Stungulyfið, lausnin á að vera litlaus eða gulleit lausn. Ekki nota lyfið ef lausnin er mislit eða skýjuð, eða ef í henni eru sýnilegar agnir.

Leiðbeiningar um undirbúning 0,16 mg hleðsluskammts – 2 þynningar nauðsynlegar

Nota skal sprautu, hettuglas og nál af viðeigandi stærð fyrir hvert skref.

- 1) Undirbúið Tepkinly hettuglas
  - a) Takið eitt 4 mg/0,8 ml Tepkinly hettuglas með **ljósbláu** loki úr kæli.
  - b) Látið hettuglasið ná stofuhita í ekki meira en 1 klukkustund.
  - c) Hringsnúið Tepkinly hettuglasinu varlega.

**EKKI MÁ** mynda iðustreymi í hettuglasinu eða hrista það kröftuglega.
- 2) Framkvæmið fyrstu þynningu
  - a) Merkið tómmt hettuglas af viðeigandi stærð með „**þynning A**“.
  - b) Flytjið **0,8 ml af Tepkinly yfir** í hettuglasið sem merkt er **þynning A**.
  - c) Flytjið **4,2 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) sæfðri lausn** í hettuglasið sem merkt er **þynning A**. Fyrsta þynnta lausnin inniheldur 0,8 mg/ml af epcorítamabi.
  - d) Hringsnúið hettuglasinu sem merkt er **þynning A** varlega í 30–45 sekúndur.
- 3) Framkvæmið aðra þynningu
  - a) Merkið tómmt hettuglas af viðeigandi stærð. Merkið það hettuglas með „**þynning B**“.
  - b) Flytjið **2 ml af lausn** úr hettuglasinu sem merkt er **þynning A** yfir í hettuglasið sem merkt er **þynning B**. Ekki er lengur þörf á hettuglasinu sem merkt er **þynning A** og skal fleygja því.
  - c) Flytjið **8 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) sæfðri lausn** í hettuglasið sem merkt er **þynning B** til að fá lokastyrkleika sem er 0,16 mg/ml.
  - d) Hringsnúið hettuglasinu sem merkt er **þynning B** varlega í 30–45 sekúndur.
- 4) Dragið upp skammt  
Dragið **1 ml af þynntu epcorítamabi** úr hettuglasinu sem merkt er **þynning B** upp í sprautu. Ekki er lengur þörf á hettuglasinu sem merkt er **þynning B** og skal fleygja því.
- 5) Merkið sprautuna  
Merkið sprautuna með heiti lyfsins, styrkleika skammtsins (0,16 mg), dagsetningu og tíma dags.
- 6) Fargið hettuglasinu og öllum lyfjaleifum Tepkinly í samræmi við gildandi reglur.

Leiðbeiningar um undirbúning 0,8 mg milliskammts – 1 þynning nauðsynleg

Nota skal sprautu, hettuglas og nál af viðeigandi stærð fyrir hvert skref.

- 1) Undirbúið Tepkinly hettuglas
  - a) Takið eitt 4 mg/0,8 ml Tepkinly hettuglas með **ljósbláu** loki úr kæli.
  - b) Látið hettuglasið ná stofuhita í ekki meira en 1 klukkustund.
  - c) Hringsnúið Tepkinly hettuglasinu varlega.

**EKKI MÁ** mynda iðustreymi í hettuglasinu eða hrista það kröftuglega.
- 2) Framkvæmið þynningu
  - a) Merkið tómmt hettuglas af viðeigandi stærð með „**þynning A**“.
  - b) Flytjið **0,8 ml af Tepkinly yfir** í hettuglasið sem merkt er **þynning A**.
  - c) Flytjið **4,2 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) sæfðri lausn** í hettuglasið sem merkt er **þynning A** til að ná endanlegum styrk sem er 0,8 mg/ml.
  - d) Hringsnúið hettuglasinu sem merkt er **þynning A** varlega í 30–45 sekúndur.
- 3) Dragið upp skammt  
Dragið upp **1 ml af þynnta epcorítamabinu** úr hettuglasinu sem merkt er **þynning A** upp í sprautu. Ekki er lengur þörf á hettuglasinu sem merkt er **þynning A** og skal fleygja því
- 4) Merkið sprautuna

Merkið sprautuna með heiti lyfsins, styrkleika skammtsins (0,8 mg), dagsetningu og tíma dags.

- 5) Fargið hettuglasinu og lyfjaleifum hluta Tepkinly í samræmi við gildandi reglur.

Leiðbeiningar um undirbúning 3 mg milliskammts (**þarfnast ekki þynningar**)

Epcorítamab 3 mg skammtur er eingöngu fyrir sjúklinga með eitilfrumuæxli með hnútameingerð.

- 1) Undirbúið Tepkinly hettuglas

- a) Takið eitt 4 mg/0,8 ml Tepkinly hettuglas með **ljósbláa** lokinu úr kæli.
- b) Látið hettuglasið ná stofuhita, en ekki lengur en í 1 klukkustund.
- c) Hringsnúið Tepkinly hettuglasinu varlega.

**EKKI MÁ** mynda iðustreymi í hettuglasinu eða hrista það kröftuglega.

- 2) Dragið upp skammt

Dragið **0,6 ml** af epcorítamabi upp í sprautu.

- 3) Merkið sprautuna

Merkið sprautuna með styrkleika skammtsins (3 mg), dagsetningu og tíma dags.

- 4) Fargið hettuglasinu og lyfjaleifum Tepkinly í samræmi við gildandi reglur.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Tepkinly 48 mg stungulyf, lausn epcorítamab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun afhenda þér sjúklingakort. Lestu kortið vandlega og fylgdu leiðbeiningunum á því. Hafðu sjúklingakortið alltaf meðferðis.
- Sýndu læknum eða hjúkrunarfræðingnum alltaf sjúklingakortið þegar þú ferð til þeirra eða ef þú ferð á sjúkrahús.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### **Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Tepkinly og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tepkinly
3. Hvernig Tepkinly er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tepkinly
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Tepkinly og við hverju það er notað**

#### **Upplýsingar um Tepkinly**

Tepkinly er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið epcorítamab. Tepkinly er notað eitt og sér (einlyfjameðferð) til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með blóðkrabbamein sem nefnist B-stórfrumueitilæxli með dreifmeingerð (DLBCL) eða eitilfrumuæxli með hnútameingerð (FL) í tilfellum þegar sjúkdómurinn hefur tekið sig upp aftur eða svarar ekki fyrri meðferð eftir a.m.k. tvær meðferðir.

#### **Hvernig verkar Tepkinly**

Epcorítamab er sérstaklega gert til að hjálpa þínu eigin ónæmiskerfi að ráðast á krabbameinsfrumur (eitilfrumukrabbamein). Epcorítamab verkar með því að festa sig við ónæmisfrumur og krabbameinsfrumur í líkamanum og leiða þær saman, til þess að ónæmiskerfið geti eyðilagt krabbameinsfrumurnar.

### **2. Áður en byrjað er að nota Tepkinly**

#### **Ekki má nota Tepkinly**

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir epcorítamabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið Tepkinly.

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Tepkinly er notað ef þú

- ert með eða hefur haft kvilla í taugakerfi – svo sem flog
- ert með sýkingu
- þarft eða veist að þú gætir bráðlega þurft að fá bólusetningu.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið Tepkinly.

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú færð einkenni einhverra eftirtalinna aukaverkana á meðan eða eftir meðferð með Tepkinly. Þú gætir þurft á frekari læknishjálp að halda.

- **Boðefnafár** – er lífshættulegt ástand sem veldur hita, uppköstum, öndunarerfiðleikum/mæði, kuldahrolli, hröðum hjartslætti, höfuðverk og sundli eða yfirliðstilfinningu og tengist lyfjum sem örva T-frumur.
  - Fyrir hverja inndælingu undir húð getur verið að þér verði gefin lyf sem hjálpa til við að draga úr hugsanlegum áhrifum boðefnafárs.
- **ICANS (taugaeitrunarheilkenni sem tengist ónæmisverkfrumum)**- Einkenni geta m.a. verið erfiðleikar við að nota tungumálið (þ.m.t. að tala, að skilja talað mál, að lesa og skrifa), sljóleiki, rugl/skortur á áttun, vöðvaslappleiki, krampar, bjúgur í hluta heilans og minnistap.
- **Sýkingar** – þú getur fengið einkenni sýkingar, svo sem hita 38 °C eða hærri, kuldahroll, hósta eða sársauka við þvaglát, sem geta verið mismunandi eftir því hvar í líkamanum sýkingin er.
- **Æxlislýsuheilkenni** – sumir einstaklingar gætu fengið óvenjuleg gildi salta í blóðinu – vegna hraðs niðurbrots krabbameinsfrumna meðan á meðferð stendur. Þetta nefnist æxlislýsuheilkenni.
  - Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun taka blóðprufur til að athuga hvort þetta ástand er til staðar. Fyrir hverja inndælingu undir húð þarft þú að hafa drukkið nægilegan vökva og þér gætu verið gefin önnur lyf sem geta hjálpað til við að lækka há gildi þvagsýru og draga úr mögulegum áhrifum æxlislýsuheilkennis.
- **Æxlisertingarviðbrögð** – þegar verið er að eyða krabbameininu getur svo virst sem það fari versnandi – þetta kallast „æxlisertingarviðbrögð“.

## Börn og unglingar

Tepkinly er ekki ráðlagt til notkunar fyrir börn og unglinga undir 18 ára aldri því engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun lyfsins í þeim aldurshópi.

## Notkun annarra lyfja samhliða Tepkinly

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og jurtalyf.

## Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ekki má nota Tepkinly á meðgöngu þar sem það getur haft áhrif á barn í móðurkviði. Læknirinn gæti beðið þig að gangast undir þungunarpróf áður en meðferð hefst.



## Getnaðarvarnir

Ef þú ert kona og getur eignast börn verður þú að nota örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á meðferð með Tepkinly stendur og í minnst 4 mánuði eftir síðasta skammt af Tepkinly. Ef þú verður þunguð á þessu tímabili áttu tafarlaust að hafa samband við lækinn.

Ræddu við lækinn eða hjúkrunarfræðing um viðeigandi getnaðarvarnir.

## Brjóstagið

Ekki skal hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Tepkinly stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt. Ekki er vitað hvort Tepkinly berst í brjóstamjólki og hvort það gæti þannig haft áhrif á barnið.

## Frjósemi

Áhrif Tepkinly á frjósemi hjá körlum og konum eru ekki þekkt.

## Akstur og notkun véla

Vegna mögulegra einkenna ICANS skal gæta varúðar við akstur, hjólreiðar, notkun vinnuvéla eða hugsanlega hættulegra véla. Ef þú finnur fyrir slíkum einkennum skaltu forðast slíkt athæfi og hafa samband við lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing. Sjá frekari upplýsingar um aukaverkanir í kafla 4.

## Tepkinly inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## Tepkinly inniheldur sorbitól

Lyfið inniheldur 21,9 mg af sorbitóli í hverju hettuglasi, sem jafngildir 27,33 mg/ml.

## Tepkinly inniheldur pólýsorbit

Lyfið inniheldur 0,42 mg af pólýsorbiti 80 í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,4 mg/ml. Pólýsorbit 80 getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækinn vita ef þú ert með eitthvað þekkt ofnæmi.

## 3. Hvernig Tepkinly er gefið

Læknir með reynslu af meðferð krabbameins annast meðferðina. Fylgdu meðferðaráætluninni sem læknirinn útskýrir fyrir þér.

Læknir eða hjúkrunarfræðingur sér um að gefa þér Tepkinly sem inndælingu undir húð. Þú færð Tepkinly í 28 daga lotum, samkvæmt skammtaáætlun frá læknum.

Þér verður gefið Tepkinly samkvæmt eftirfarandi áætlun

| Lota             | Skammtaáætlun           |
|------------------|-------------------------|
| Lotur 1 til 3    | Vikulega                |
| Lotur 4 til 9    | Á tveggja vikna fresti  |
| Lota 10 og áfram | Á fjögurra vikna fresti |

Hugsanlega færðu önnur lyf áður en þér er gefið Tepkinly. Þetta er til að koma í veg fyrir viðbrögð eins og boðefnafár og hita í lotu 1 (og hugsanlega í öðrum lotum).

Meðal þessara lyfja gætu verið

- Barksterar – svo sem dexametasón, prednisólón eða sambærilegt

- Andhistamínlyf – svo sem dífenhýdramín
- Parasetamól

#### Ef þú ert með B-stórfrumueitilæxli með dreifmeingerð

Þú færð fyrsta fulla skammtinn (48 mg) af Tepkinly á degi 15 í lotu 1. Læknirinn mun hafa eftirlit með því hvernig meðferðin virkar og biðja þig um að halda þig á sjúkrahúsinu í 24 klukkustundir eftir fyrsta fulla skammtinn (48 mg) vegna þess að það er á þessum tíma sem viðbrögð svo sem boðefnafár, ICANS og hiti eru líklegust til að koma fyrir.

#### Ef þú ert með eitilfrumuæxli með hnútameingerð

Þú færð fyrsta fulla skammtinn (48 mg) af Tepkinly á degi 22 í lotu 1.

Þú færð Tepkinly eins lengi og læknirinn telur að þú hafir gagn af meðferðinni.

Læknirinn getur frestað eða hætt meðferðinni með Tepkinly ef þú færð tilteknar aukaverkanir.

#### **Ef gleymist að nota Tepkinly**

Ef þú gleymir eða missir af tíma hjá læknum skaltu strax bóka annan tíma tafarlaust. Til að meðferð beri sem mestan árangur er mikilvægt að sleppa ekki skammti.

#### **Ef hætt er að nota Tepkinly**

Ekki á að stöðva Tepkinly-meðferð án þess að það hafi verið rætt við lækinn. Það er vegna þess að ef meðferð er hætt getur ástand þitt versnað.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

#### **Alvarlegar aukaverkanir**

Láttu lækinn vita tafarlaust ef vart verður við einhver einkenni eftirtalinna alvarlegra aukaverkana. Þú gætir fengið aðeins eitt eða fleiri þessara einkenna.

#### **Boðefnafár (mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

Einkenni geta verið

- Hiti
- uppköst
- sundl eða yfirliðstilfinning
- kuldahrollur
- hraður hjartsláttur
- öndunarerfiðleikar/mæði
- höfuðverkur

#### **Taugaeitrunarheilkenni sem tengist ónæmisverkfrumu (ICANS) (algengar: (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- áhrif á taugakerfið, en einkenna þeirra getur orðið vart dögum eða vikum eftir inndælinguna og geta verið óljós í upphafi. Sum þessara einkenna geta verið merki um alvarlega ónæmissvörun sem nefnist „taugaeitrunarheilkenni sem tengist ónæmisverkfrumu“ (ICANS). Einkenni geta verið
  - erfiðleikar við að tala eða skrifa
  - sljóleiki
  - rugl/skortur á áttun

- vöðvaslappleiki
- krampar
- minnistap

**Æxlislýsuheilkenni (algengar:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Einkenni geta verið

- hiti
- kuldahrollur
- uppköst
- ringlun
- mæði
- krampar
- óreglulegur hjartsláttur
- dökkt eða skýjað þvag
- óvenjuleg þreyta
- vöðva- eða liðverkir

### Aðrar aukaverkanir

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum eða ef þær versna:

**Mjög algengar:** geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- veirusýking
- lungnabólga (lungnasýking)
- sýkingar í efri hluta öndunarfæra (sýking í loftvegum)
- minnkuð svengd
- verkur í beinum, liðum, liðböndum og vöðvum
- verkur á magasvæðinu
- höfuðverkur
- ógleði
- niðurgangur
- útbrot
- þreyta
- viðbrögð á stungustað
- hiti
- bólga

Kemur fram í blóðrannsóknnum

- lág gildi af tegund hvítra blóðkorna sem berjast gegn sýkingu (daufkyrningafæð)
- lág gildi rauðra blóðkorna, sem getur valdið þreytu, fólri húð og mæði (blóðleysi)
- lág gildi blóðflagna, sem getur leitt til blæðinga og marbletta (blóðflagnafæð)
- fækkun tegundar af hvítum blóðkornum sem nefnast eítílfrumur, sem getur haft áhrif á getu líkamans til að berjast gegn sýkingum (eítílfrumnafæð)

**Algengar:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- hiti vegna sýkinga þegar þú ert með lág gildi hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð með hita)
- aumir, bólgur eitar, brjóstverkur, hósti eða öndunarerfiðleikar og verkur á æxlisstaðnum (æxlisertingarviðbrögð)
- sveppasýkingar (af völdum tegundar sýkla sem kallast sveppir)
- sýkingar í húð
- lífshættuleg viðbrögð líkamans við sýkingu (sýklasótt)
- hratt niðurbrot æxlisfrumna sem veldur efnafræðilegum breytingum í blóðinu og skemmdum á líffærum, þar á meðal nýrum, hjarta og lifur (æxlislýsuheilkenni)

- óreglulegur hjartsláttur
- aukinn vökvi umhverfis lungun sem getur valdið öndunarerfiðleikum (fleðruvökvi)
- uppköst
- kláði

Kemur fram í blóðrannsóknnum

- lítið magn af fosfati, kalíum, magnesíum eða natríum í blóðinu
- hækkun kreatíníns, niðurbrotsefnis úr vöðvavef
- hækkun lifrarprófa, sem getur bent til vandamála með lifrina

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Tepkinly

Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur geymir Tepkinly á spítalanum eða heilsugæslustöðinni. Til að geyma Tepkinly rétt

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða hettuglassins og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið og flytjið í kæli (2 °C til 8 °C).
- Má ekki frjósa.
- Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Ef lausnin er ekki notuð strax má geyma tilbúnu lausnina við 2 °C til 8 °C í allt að 24 klukkustundir frá því hún var útbúin.
- Innan þessara 24 klukkustunda má geyma tilbúnu lausnina í allt að 12 klukkustundir við stofuhita (20 °C - 25 °C) frá því að byrjað er að undirbúa skammtinn og þar til hann er gefinn.
- Látið lausnina ná stofuhita fyrir notkun.

Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur fargar öllum ónotuðum lyfjum í samræmi við gildandi reglur. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Tepkinly inniheldur

- Virka innihaldsefnið er epcorítamab. Hvert 0,8 ml hettuglas inniheldur 48 mg af epcorítamabi í styrkleikanum 60 mg/ml.
- Önnur hjálparefni eru natríumasetat þríhýdrat, ediksýra, sorbitól (E420), pólýsorbitat 80, vatn til inndælingar (sjá kafla 2 „Tepkinly inniheldur natríum“ og „Tepkinly inniheldur sorbitól“).

### Lýsing á útliti Tepkinly og pakkningastærðir

Tepkinly er stungulyf, lausn. Það er litlaus eða gulleit lausn sem kemur í glerhettuglasi.

Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

### Markaðsleyfishafi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Þýskaland

#### **Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **България**

АбВи ЕООД  
Тел: +359 2 90 30 430{

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

#### **Hrvatska**

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

#### **Ireland**

AbbVie Limited

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel: +36 1 455 8600

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

#### **Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

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

#### **România**

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

#### **Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy

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

**Sverige**

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: +44 (0)1628 561090

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Nýjasta fylgiseðil og sjúklingakort lyfsins er hægt að nálgast með því að skanna með snjallsíma QR kóðann sem fylgir hér á eftir eða á ytri umbúðum. Sömu upplýsingarnar eru einnig aðgengilegar á eftirfarandi vefslóð: [www.tepkinly.eu](http://www.tepkinly.eu)

**QR kóði fylgir**

Vinsamlega hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á staðnum til að hlusta á eða óska eftir fylgiseðlinum á <Braille>, <large print> eða <audio>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

-----  
Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Epcorítamab er undirbúið og gefið með inndælingu undir húð.

Hvert hettuglas af epcorítamabi er eingöngu einnota.

Hvert hettuglas inniheldur umframmagn svo hægt sé að draga upp áletrað magn.

Heilbrigðisstarfsmaður verður að undirbúa epcorítamab og gefa það að viðhafðri smitgát - **þarfnast ekki þynningar**.

**Tepkinly 48 mg hettuglas inniheldur lausn sem er tilbúin til notkunar og þarfnast ekki þynningar fyrir gjöf.** Ekki er nauðsynlegt að sía þynntu lausnina.

Epcorítamab skal skoða með tilliti til agna og litabreytinga áður en það er gefið. Innrennslislyfið, lausnin á að vera litlaus eða gulleit lausn. Ekki nota lyfið ef lausnin er mislit eða skýjuð, eða ef í henni eru sýnilegar agnir.

|                                                                            |                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1)                                                                         | Undirbúið Tepkinly hettuglas                                                                                     |
| a)                                                                         | Takið eitt 48 mg Tepkinly hettuglas með <b>appelsínugulu</b> loki úr kæli.                                       |
| b)                                                                         | Látið hettuglasið ná stofuhita í ekki meira en 1 klukkustund.                                                    |
| c)                                                                         | Hringsnúið Tepkinly hettuglasinu varlega.                                                                        |
| <b>EKKI MÁ</b> mynda iðustreymi í hettuglasinu eða hrista það kröftuglega. |                                                                                                                  |
| 2)                                                                         | Dragið upp skammt<br>Dragið 0,8 ml af Tepkinly upp í sprautu.                                                    |
| 3)                                                                         | Merkið sprautuna<br>Merkið sprautuna með heiti lyfsins, styrkleika skammtsins (48 mg), dagsetningu og tíma dags. |
| 4)                                                                         | Fargið hettuglasinu og öllum lyfjaleifum hluta Tepkinly í samræmi við gildandi reglur.                           |

#### Geymsla fyrir tilbúið Tepkinly

- Notið strax eða geymið Tepkinly lausn í kæli og varið gegn ljósi í allt að 24 klukkustundir frá undirbúningi við 2 °C til 8 °C.
- Innan þessara 24 klukkustunda má geyma Tepkinly lausnina í allt að 12 klukkustundir við stofuhita frá því að byrjað er að undirbúa skammtinn og þar til hann er gefinn.
- Lágmarkið útsetningu fyrir dagsbirtu.
- Látið Tepkinly lausn ná stofuhita fyrir gjöf lyfsins.
- Farga skal ónotaðri Tepkinly lausn sem komin er fram yfir leyfilegan geymslutíma.

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.