I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 0,8 ml flakone yra 4 mg epkoritamabo *(epcoritamabum)*, kurio koncentracija yra 5 mg/ml.

Kiekviename flakone yra vaistinio preparato perteklius, kuris leidžia pritraukti paskirtą kiekį.

Epkoritamabas yra humanizuotas imunoglobulinas G1 (IgG1)- bispecifinis antikūnas prieš CD3 ir CD20 antigenus, pagamintas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekviename Tepkinly flakone yra 21,9 mg sorbitolio ir 0,42 mg polisorbato 80. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas, kurio pH yra 5,5 ir osmolališkumas – maždaug 211 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Tepkinly monoterapija skirta recidyvuojančia ar refrakteria difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL) sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytos dvi ar daugiau sisteminio gydymo eilės, gydyti.

Tepkinly monoterapija skirta recidyvuojančia ar refrakteria folikuline limfoma (FL) sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytos dvi ar daugiau sisteminio gydymo eilės, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Tepkinly turi būti skiriamas tik prižiūrint kvalifikuotam sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam gydymo priešnavikiniais vaistiniais preparatais patirties. Prieš skiriant 1-ąjį epkoritamabo gydymo ciklą reikia turėti mažiausiai 1 dozę tocilizumabo tam atvejui, jei pasireikštų CIS. Per 8 valandas po ankstesnės tocilizumabo dozės skyrimo turi būti sudaryta galimybė gauti papildomą tocilizumabo dozę.

Dozavimas

Rekomenduojama premedikacija ir dozavimo grafikas

Tepkinly reikia leisti 28 dienų ciklais pagal toliau pateikiamą dozės didinimo grafiką, aprašytą 1 lentelėje pacientams, sergantiems difuzine didelių B ląstelių limfoma, ir 2 lentelėje pacientams, sergantiems folikuline limfoma.

1 lentelė. Tepkinly 2 žingsnių dozės didinimo grafikas pacientams, sergantiems difuzine didelių B ląstelių limfoma

Dozavimo grafikas	**Gydymo ciklas**	**Diena**	**Epkoritamabo dozė (mg)[a]**
Kartą per savaitę	1 ciklas	1	0,16 mg (1-oji dozė)
		8	0,8 mg (2-oji dozė)
		15	48 mg (pirmoji pilna dozė)
		22	48 mg
Kartą per savaitę	2–3 ciklai	1, 8, 15, 22	48 mg
Kas dvi savaites	4–9 ciklai	1, 15	48 mg
Kas keturias savaites	10 ir tolesni ciklai	1	48 mg
[a]0,16 mg yra pradinė dozė, 0,8 mg yra tarpinė dozė, o 48 mg yra pilna dozė.			

2 lentelė. Tepkinly 3 žingsnių dozės didinimo grafikas pacientams, sergantiems folikuline limfoma

Dozavimo grafikas	**Gydymo ciklas**	**Diena**	**Epkoritamabo dozė (mg)[a]**
Kartą per savaitę	1 ciklas	1	0,16 mg (1-oji dozė)
		8	0,8 mg (2-oji dozė)
		15	3 mg (3-oji dozė)
		22	48 mg (pirmoji pilna dozė)
Kartą per savaitę	2–3 ciklai	1, 8, 15, 22	48 mg
Kas dvi savaites	4–9 ciklai	1, 15	48 mg
Kas keturias savaites	10 ir tolesni ciklai	1	48 mg
[a]0,16 mg yra pradinė dozė, 0,8 mg yra tarpinė dozė, 3 mg yra antroji tarpinė dozė, o 48 mg yra pilna dozė.			

Gydymas Tepkinly turi būti skiriamas tol, kol liga pradeda progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Išsami informacija apie rekomenduojamą premedikaciją citokinų išsiskyrimo sindromui (CIS) išvengti pateikta 3 lentelėje.

3 lentelė. Premedikacija prieš skiriant epkoritamabą

Ciklas	**Pacientai, kuriems reikalinga premedikacija**	**Premedikacija**	**Skyrimas**
1 ciklas	Visi pacientai	Deksametazonas[b] (15 mg per burną ar į veną) arba prednizolonas (100 mg per burną ar į veną) arba atitikmuo	• 30–120 min. prieš kiekvieną epkoritamabo leidimą kartą per savaitę • Ir tris dienas iš eilės po kiekvieno epkoritamabo leidimo kartą per savaitę 1 ciklo metu

Ciklas	Pacientai, kuriems reikalinga premedikacija	Premedikacija	Skyrimas
		• Difenhidraminas (50 mg per burną ar į veną) arba atitikmuo • Paracetamolis (650–1 000 mg per burną)	• 30–120 min. prieš kiekvieną epkoritamabo leidimą kartą per savaitę
2 ir tolesni ciklai	Pacientai, kuriems vartojant ankstesnę dozę pasireiškė 2 arba 3 laipsnio[a] CIS	Deksametazonas[b] (15 mg per burną ar į veną) arba prednizolonas (100 mg per burną ar į veną) arba atitikmuo	• 30–120 min. prieš sekantį epkoritamabo leidimą po to, kai pasireiškė 2 arba 3 laipsnio[a] CIS • Ir tris dienas iš eilės po sekančio epkoritamabo leidimo, kol vartojant epkoritamabą nebepasireikš bet kurio laipsnio CIS
[a]Pacientams, kuriems pasireiškia 4 laipsnio CIS, gydymas epkoritamabu bus visam laikui nutraukiamas. [b]Deksametazonas yra pageidautinas kortikosteroidas CIS profilaktikai, remiantis optimizavimo tyrimu GCT3013-01.			

Labai rekomenduojama skirti profilaktinį gydymą nuo *Pneumocystis jirovecii* sukeliamos pneumonijos (PCP) ir pūslelinės (*Herpes*) virusų sukeliamų infekcijų, ypač kai pacientas kartu vartoja steroidus.

Tepkinly turi būti skiriamas pakankamai hidratuotiems pacientams.

Labai rekomenduojama, kad 1-ojo ciklo metu visi pacientai laikytųsi šių skysčių vartojimo rekomendacijų, išskyrus atvejus, kai medicininiu požiūriu kontraindikuotina:

- per 24 valandas prieš kiekvieną epkoritamabo skyrimą suvartoti 2-3 l skysčių;
- 24 valandas prieš kiekvieną epkoritamabo skyrimą pristabdyti gydymą antihipertenziniais vaistiniais preparatais;
- epkoritamabo skyrimo dieną, prieš dozės suleidimą, į veną (i.v.) sulašinti 500 ml izotoninio tirpalo; IR
- per 24 valandas po kiekvieno epkoritamabo skyrimo suvartoti 2-3 l skysčių.

Pacientams, kuriems yra padidėjusi klinikinio naviko lizės sindromo (KNLS) rizika, rekomenduojama skirti skysčių ir profilaktinį gydymą šlapimo rūgšties kiekį mažinančiais vaistais.

Suleidus epkoritamabo, turi būti stebima, ar pacientams neatsiranda CIS ir (arba) su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo (IELSNS) požymių ir simptomų bei gydoma pagal esamos praktikos rekomendacijas. Pacientams turi būti paaiškinta, kokie yra su CIS ir IELSNS susiję požymiai ir simptomai, ir nurodyta, kad jie nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu kuriuo nors metu pasireikštų tokių požymių ar simptomų (žr. 4.4 skyrių).

Po 1-ojo ciklo 15-sios dienos 48 mg dozės skyrimo DDBLL sergančius pacientus 24 valandoms reikia hospitalizuoti ir stebėti, ar nepasireiškia CIS ir (arba) IELSNS požymiai ir simptomai.

<u>Dozės keitimas ir nepageidaujamų reakcijų gydymas</u>

Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS)
Epkoritamabu gydomiems pacientams gali išsivystyti CIS.

Įvertinkite ir gydykite kitas karščiavimo, hipoksijos ir hipotenzijos priežastis. Jei įtariamas CIS, jį reikia gydyti pagal 4 lentelėje pateiktas rekomendacijas. Pacientus, kuriems pasireiškia CIS, reikia dažniau stebėti per kitą suplanuotą epkoritamabo skyrimą.

4 lentelė. CIS laipsniai ir gydymo gairės

Laipsnis[a]	**Rekomenduojamas gydymas**	**Epkoritamabo dozės keitimas**
1 laipsnis • **Karščiavimas (temperatūra ≥ 38 °C)**	Skirti palaikomąjį gydymą, pvz., antipiretikų ir intraveninių skysčių Galima pradėti skirti deksametazoną[b] Tais atvejais, kai pacientas yra vyresnio amžiaus, navikas yra labai išplitęs, yra cirkuliuojančių naviko ląstelių, karščiavimo nepavyksta numalšinti antipiretikais • reikia apsvarstyti galimybę taikyti anticitokininį gydymą tocilizumabu[d] Jei CIS pasireiškia kartu su IELSNS, žr. **5 lentelę**	Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol CIS reiškinys išnyks
2 laipsnis • **karščiavimas (temperatūra ≥ 38 °C)** **ir** • **hipotenzija, kai vazopresorių nereikia** **ir (arba)** • **hipoksija, kai reikia mažos tėkmės deguonies terapijos**[e] **pro nosies kaniulę arba pučiant deguonį šalia paciento**	Skirti palaikomąjį gydymą, pvz., antipiretikų ir intraveninių skysčių Reikia apsvarstyti galimybę skirti deksametazoną[b] Rekomenduojama taikyti anticitokininį gydymą tocilizumabu[d] Jei CIS numalšinti skiriant deksametazono ir tocilizumabo nepavyksta: • reikia skirti alternatyvų gydymą imunosupresantais[g] ir metilprednizolonu 1000 mg per parą į veną, kol pagerės klinikinė būklė Jei CIS pasireiškia kartu su IELSNS, žr. **5 lentelę**	Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol CIS reiškinys išnyks
3 laipsnis • **karščiavimas (temperatūra ≥ 38 °C)** **ir** • **hipotenzija, kai reikia vazopresorių su vazopresinu arba be jo** **ir (arba)**	Skirti palaikomąjį gydymą, pvz., antipiretikų ir intraveninių skysčių Reikia skirti deksametazoną[c] Rekomenduojama taikyti anticitokininį gydymą tocilizumabu[d] Jei CIS numalšinti skiriant deksametazono ir tocilizumabo nepavyksta: • reikia skirti alternatyvų gydymą	Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol CIS reiškinys išnyks Pasireiškus 3-iojo laipsnio CIS, kuris trunka ilgiau kaip 72 valandas, gydymą epkoritamabu reikia nutraukti Jeigu pasireiškia daugiau nei 2 atskiri 3-iojo laipsnio CIS reiškiniai ir net jeigu per 72

Laipsnis[a]	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
• **hipoksija, kai reikia didelės tėkmės deguonies terapijos[f] pro nosies kaniulę, veido kaukę, nesandarią deguonies kaukę arba „Venturi“ kaukę**	imunosupresantais[g] ir metilprednizolonu 1 000 mg per parą į veną, kol pagerės klinikinė būklė Jei CIS pasireiškia kartu su IELSNS, žr. **5 lentelę**	valandas kiekvienas iš jų pagerėja iki 2-ojo laipsnio, gydymą epkoritamabu reikia nutraukti
4 laipsnis • **karščiavimas (temperatūra ≥ 38 °C)** **ir** • **hipotenzija, kai reikia ≥ 2 vazopresorių (išskyrus vazopresiną)** **ir (arba)** • **hipoksija, kai reikia teigiamo slėgio ventiliacijos (pvz., CPAP, BiPAP, intubacijos ir dirbtinės plaučių ventiliacijos)**	Skirti palaikomąjį gydymą, pvz., antipiretikų ir intraveninių skysčių Reikia skirti deksametazoną[c] Rekomenduojama taikyti anticitokininį gydymą tocilizumabu[d] Jei CIS numalšinti skiriant deksametazono ir tocilizumabo nepavyksta: • reikia skirti alternatyvų gydymą imunosupresantais[g] ir metilprednizolonu 1 000 mg per parą į veną, kol pagerės klinikinė būklė Jei CIS pasireiškia kartu su IELSNS, žr. **5 lentelę**	Gydymą epkoritamabu nutraukti visam laikui

[a]CIS laipsniai nustatomi pagal ASTCT sutartinius kriterijus
[b]Deksametazono reikia skirti 10–20 mg per parą (arba lygiavertę dozę)
[c]Deksametazono reikia skirti 10–20 mg į veną kas 6 val.
[d]Skirti 8 mg/kg tocilizumabo į veną per 1 valandą (viena dozė neturi viršyti 800 mg). Prireikus tocilizumabo dozę pakartoti ne anksčiau kaip po 8 val. Per 24 val. galima skirti ne daugiau kaip 2 dozes
[e]Mažos tėkmės deguonies terapija apibrėžiama kaip deguonies tiekimas < 6 l per minutę greičiu
[f]Didelės tėkmės deguonies terapija apibrėžiama kaip deguonies tiekimas ≥ 6 l per minutę greičiu
[g]Riegler L et al. (2019)

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (IELSNS)

Turi būti stebima, ar pacientams nepasireiškia IELSNS požymių ir simptomų. Turi būti atmestos kitos neurologinių simptomų priežastys. Jei įtariamas IELSNS, jį reikia gydyti pagal 5 lentelėje pateiktas rekomendacijas.

5 lentelė. IELSNS laipsniai ir gydymo gairės

Laipsnis[a]	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
1 laipsnis[b] **ICE balas[c] 7–9 [b]** **arba sumažėjęs sąmoningumo lygis[b]: pabunda savaime**	Gydymas deksametazonu[d] Apsvarstyti galimybę skirti vaistinių preparatų nuo traukulių, nepasižyminčių raminamuoju poveikiu (pvz., levetiracetamo), kol IELSNS išnyks CIS kartu nepasireiškia:	Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol reiškinys išnyks

Laipsnis[a]	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
	• anticitokininis gydymas nerekomenduojamas Jei kartu su IELSNS pasireiškia CIS: • gydymas deksametazonu[d] • jei įmanoma, vietoj tocilizumabo rinktis alternatyvų gydymą imunosupresantais[e]	
2 laipsnis[b] **ICE balas[c] 3–6** **arba sumažėjęs sąmoningumo lygis[b]: pabunda kalbinamas**	Gydymas deksametazonu[f] Apsvarstyti galimybę skirti vaistinių preparatų nuo traukulių, nepasižyminčių raminamuoju poveikiu (pvz., levetiracetamo), kol IELSNS išnyks CIS kartu nepasireiškia*:* • anticitokininis gydymas nerekomenduojamas Jei kartu su IELSNS pasireiškia CIS*:* • gydymas deksametazonu[d] • jei įmanoma, vietoj tocilizumabo rinktis alternatyvų gydymą imunosupresantais[e]	Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol reiškinys išnyks
3 laipsnis[b] **ICE balas[c] 0–2** **arba sumažėjęs sąmoningumo lygis[b]: pabunda tik prisilietus, arba** **traukuliai[b], kurie gali būti:** • **bet kokie kliniškai pasireiškiantys, židinininiai arba generalizuoti ir greitai praeinantys, traukuliai,** **arba** • **nekonvulsiniai traukuliai, matomi elektroencefalogramoje (EEG), kurie praeina po intervencijos,** **arba** **padidėjęs intrakranijinis spaudimas: židininė / lokali edema[b], nustatoma atlikus neurovaizdavimo tyrimus[c]**	Gydymas deksametazonu[g] • jei atsako nėra, pradėti gydyti metilprednizolonu, 1 000 mg per parą Apsvarstyti galimybę skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo), kol IELSNS išnyks CIS kartu nepasireiškia*:* • anticitokininis gydymas nerekomenduojamas Kartu su IELSNS pasireiškus CIS*:* • gydymas deksametazonu ○ jei atsako nėra, pradėti gydyti metilprednizolonu, 1 000 mg per parą • jei įmanoma, vietoj tocilizumabo rinktis alternatyvų gydymą imunosupresantais[e]	Gydymą epkoritamabu nutraukti visam laikui
4 laipsnis[b] **ICE balas[c, b] 0** **arba sumažėjęs sąmoningumo lygis[b], kai yra kuri nors iš šių būsenų:** • **paciento nepavyksta pažadinti arba reikalingi**	Gydymas deksametazonu[g] • jei atsako nėra, pradėti gydyti metilprednizolonu, 1 000 mg per parą Apsvarstyti galimybę skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo), kol IELSNS išnyks	Gydymą epkoritamabu nutraukti visam laikui

Laipsnis[a]	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
intensyvūs ar kartotiniai taktiliniai dirgikliai, kurie jį pažadintų, arba • **stuporas ar koma, arba** **traukuliai[b], kurie gali būti:** • **gyvybei pavojingi ilgai (> 5 min.) trunkantys traukuliai, arba** • **pasikartojantys ir kliniškai arba elektriškai pasireiškiantys traukuliai, tarp kurių pacientas negrįžta į pradinę būseną, arba** **motoriniai sutrikimai[b]:** • **gilus židininis motorinis silpnumas, toks kaip hemiparezė arba paraparezė, arba** **padidėjęs intrakranijinis spaudimas / smegenų edema[b], kai atsiranda tokių požymių / simptomų kaip:** • **difuzinė smegenų edema, nustatoma atlikus neurovaizdavimo tyrimus, arba** • **decerebrinė ar dekortikacinė kūno padėtis,** **arba** • **šeštojo galvinio nervo paralyžius, arba** • **regos nervo disko edema, arba** • **Kušingo triada**	CIS kartu nepasireiškia*:* • anticitokininis gydymas nerekomenduojamas Jei kartu su IELSNS pasireiškia CIS*:* • gydymas deksametazonu ○ jei atsako nėra, pradėti gydyti metilprednizolonu, 1 000 mg per parą • jei įmanoma, vietoj tocilizumabo rinktis alternatyvų gydymą imunosupresantais[e]	

[a]IELSNS laipsniai nustatomi pagal ASTCT IELSNS sutartinius laipsnių nustatymo kriterijus
[b]IELSNS laipsnis nustatomas pagal sunkiausią reiškinį (ICE balą, sąmoningumo lygį, traukulius, motorinius sutrikimus, padidėjusį IKS / smegenų edemą), kurio negalima priskirti jokiai kitai priežasčiai.
[c]Jei pacientas yra budrus ir jam galima atlikti su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusios encefalopatijos (angl. *Immune Effector Cell-Associated Encelopathy*, ICE) įvertinimą, įvertinkite: orientavimąsi (kurie yra metai, kuris yra mėnuo, kokiame yra mieste ir kokioje ligoninėje = 4 balai); įvardijimą (įvardyti 3 daiktus, pvz., parodyti į laikrodį, rašiklį, sagą = 3 balai); nurodymų vykdymą (pvz., „parodykite man 2 pirštus" arba „užsimerkite ir iškiškite liežuvį" = 1 balas); rašymą (gebėjimas parašyti standartinį sakinį = 1 balas) bei dėmesį (suskaičiuoti atgaline tvarka nuo 100 dešimtimis = 1 balas). Jei paciento pažadinti ir ICE įvertinimo atlikti nepavyksta (4 laipsnio IELSNS) = 0 balų.
[d]Deksametazono reikia skirti 10 mg į veną kas 12 val.
[e]Riegler L et al. (2019)
[f]10–20 mg deksametazono į veną kas 12 val.
[g]10–20 mg deksametazono į veną kas 6 val.

6 lentelė. Rekomenduojami dozės pakeitimai dėl kitų nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujama reakcija[1]	Sunkumas[1]	Ką daryti
Infekcijos (žr. 4.4 skyrių)	1–4-ojo laipsnio	• Pacientams, kuriems yra aktyvi infekcija, gydymą epkoritamabu sustabdyti, kol infekcija nepraeis • Esant 4-ojo laipsnio reakcijai, apsvarstyti epkoritamabo vartojimo nutraukimą visam laikui
Neutropenija ar febrilinė neutropenija (žr. 4.8 skyrių)	Absoliutus neutrofilų skaičius mažesnis kaip 0,5 x 10^9/l	• Gydymą epkoritamabu sustabdyti, kol absoliutus neutrofilų skaičius bus 0,5 x 10^9/l ar didesnis
Trombocitopenija (žr. 4.8 skyrių)	Trombocitų skaičius mažesnis kaip 50 x 10^9/l	• Gydymą epkoritamabu sustabdyti, kol trombocitų skaičius bus 50 x 10^9/l ar didesnis
Kitos nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių)	3-iojo ar aukštesnio laipsnio	• Gydymą epkoritamabu sustabdyti, kol toksinis poveikis sumažės iki 1-ojo laipsnio arba pradinės reikšmės
[1]Pagal Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE*) kriterijų 5.0 versiją.		

Praleista arba atidėta dozė

Difuzinė didelių B ląstelių limfoma
Būtina skirti pakartotinį pradinį ciklą (identišką 1 ciklui su standartine CIS profilaktika):

- jei nuo pradinės dozės (0,16 mg) iki tarpinės dozės (0,8 mg) praėjo daugiau nei 8 dienos, arba
- jei nuo tarpinės dozės (0,8 mg) iki pirmosios pilnos dozės (48 mg) praėjo daugiau nei 14 dienų, arba
- jei tarp pilnų dozių (48 mg) praėjo daugiau nei 6 savaitės.

Po pakartotinio pradinio ciklo paciento gydymą reikia tęsti nuo kito suplanuoto gydymo ciklo (po ciklo, kurio metu dozė buvo atidėta) 1 dienos.

Folikulinė limfoma
Būtina skirti pakartotinį pradinį ciklą (identišką 1 ciklui su standartine CIS profilaktika):

- jei nuo pradinės dozės (0,16 mg) iki tarpinės dozės (0,8 mg) praėjo daugiau nei 8 dienos, arba
- jei nuo tarpinės dozės (0,8 mg) iki antrosios tarpinės dozės (3 mg) praėjo daugiau nei 8 dienos, arba
- jei nuo antrosios tarpinės dozės (3 mg) iki pirmosios pilnos dozės (48 mg) praėjo daugiau nei 14 dienų, arba
- jei tarp bet kurių dviejų pilnų dozių (48 mg) praėjo daugiau nei 6 savaitės.

Po pakartotinio pradinio ciklo paciento gydymą reikia tęsti nuo kito suplanuoto gydymo ciklo (po ciklo, kurio metu dozė buvo atidėta) 1 dienos.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Manoma, kad pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Epkoritamabas nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Manoma, kad pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Epkoritamabas nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (apibrėžiamas kaip bendrojo bilirubino kiekis, daugiau nei 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą (VNR), ir bet koks AST aktyvumas), o duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (apibrėžiamas kaip bendrojo bilirubino kiekis, daugiau nei 1,5–3 kartus didesnis už VNR, ir bet koks AST aktyvumas), yra nedaug. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Pacientams, kurių amžius ≥ 65 metai, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Tepkinly saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Tepkinly skirtas leisti po oda. Jį reikia leisti tik poodine injekcija, geriausia į apatinę pilvo dalį arba šlaunį. Injekcijos vietą rekomenduojama keisti iš kairės į dešinę arba atvirkščiai, ypač kai leidžiama kartą per savaitę (t. y. 1–3 ciklų metu).

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS)

Epkoritamabą vartojantiems pacientams pasireiškė CIS, kuris gali būti pavojingas gyvybei ar mirtinas. Dažniausi CIS požymiai ir simptomai yra karščiavimas, hipotenzija ir hipoksija. Kiti CIS požymiai ir simptomai, kurie pasireiškė daugiau nei dviem pacientams, yra šaltkrėtis, tachikardija, galvos skausmas ir dusulys.

Dauguma CIS reiškinių pasireiškė 1 ciklo metu ir buvo susiję su pirmąja pilna epkoritamabo doze. Profilaktiškai skirkite kortikosteroidų, kad sumažintumėte CIS riziką (žr. 4.2 skyrių).

Suleidus epkoritamabo, turi būti stebima, ar pacientams neatsiranda CIS požymių ir simptomų.

Pasireiškus pirmiesiems CIS požymiams ar simptomams, turi būti pradėtas tinkamas palaikomasis gydymas tocilizumabu ir (arba) kortikosteroidais (žr. 4.2 skyrių, 4 lentelę). Pacientams turi būti paaiškinta, kokie yra su CIS susiję požymiai ir simptomai, ir turi būti nurodyta, kad susisiektų su sveikatos priežiūros specialistu ir nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu kuriuo nors metu tokių požymių ar simptomų pasireikštų. Siekiant suvaldyti CIS, gali tekti laikinai atidėti arba visam laikui nutraukti gydymą epkoritamabu. Tai priklauso nuo CIS sunkumo (žr. 4.2 skyrių).

Po 1-ojo ciklo 15-osios dienos 48 mg dozės skyrimo DDBLL sergančius pacientus 24 valandoms reikia hospitalizuoti ir stebėti, ar nepasireiškia CIS požymiai ir simptomai.

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (IELSNS)

Epkoritamabą vartojantiems pacientams pasireiškė IELSNS, įskaitant mirtiną atvejį. IELSNS gali pasireikšti kaip afazija, pakitęs sąmoningumo lygis, susilpnėję kognityviniai gebėjimai, motorinis silpnumas, traukuliai ir smegenų edema.

Dauguma IELSNS atvejų pasireiškė 1 gydymo epkoritamabu ciklo metu, tačiau kai kurie iš jų prasidėjo vėliau.

Suleidus epkoritamabo, turi būti stebima, ar pacientams neatsiranda IELSNS požymių ir simptomų. Pasireiškus pirmiesiems IELSNS požymiams ar simptomams, turi būti pradėtas tinkamas gydymas kortikosteroidais ir raminamuoju poveikiu nepasižyminčiais vaistiniais preparatais nuo traukulių (žr. 4.2 skyrių, 5 lentelę). Pacientams turi būti paaiškinta, kokie yra su IELSNS susiję požymiai ir simptomai, ir kad šie reiškiniai gali pasireikšti vėliau. Pacientams turi būti nurodyta, kad susisiektų su sveikatos priežiūros specialistu ir nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu kuriuo nors metu tokių požymių ar simptomų pasireikštų. Gydymas epkoritamabu turi būti atidėtas arba visam laikui nutrauktas vadovaujantis rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Po 1-ojo ciklo 15-osios dienos 48 mg dozės skyrimo DDBLL sergančius pacientus 24 valandoms reikia hospitalizuoti ir stebėti, ar nepasireiškia IELSNS požymiai ir simptomai.

Sunkios infekcijos

Gydant epkoritamabu gali padidėti infekcijų rizika. Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems epkoritamabu, pasireiškė sunkių arba mirtinų infekcijų (žr. 4.8 skyrių).

Epkoritamabas neturi būti skiriamas pacientams, sergantiems kliniškai reikšminga aktyvia sistemine infekcija.
Prieš gydymą epkoritamabu ir jo metu, prireikus, profilaktiškai turi būti skiriama antimikrobinių vaistinių preparatų (žr. 4.2 skyrių). Prieš leidžiant epkoritamabo ir jo suleidus reikia stebėti, ar pacientams neatsirado infekcijos požymių ir simptomų, ir tinkamai gydyti. Pasireiškus febrilinei neutropenijai, pacientus reikia ištirti dėl galimos infekcijos bei gydyti antibiotikais, skysčiais ir skirti kitą palaikomąjį gydymą pagal vietines gaires.

Naviko lizės sindromas (NLS)

Epkoritamabu gydomiems pacientams nustatyta NLS atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems yra padidėjusi NLS rizika, rekomenduojama skirti skysčių ir profilaktinį gydymą šlapimo rūgšties kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais. Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda NLS požymių arba simptomų, ypač pacientams, kuriems navikas yra labai išplitęs arba greitai proliferuojantis ir pacientams, kurių inkstų funkcija yra susilpnėjusi. Pacientams reikia atlikti biocheminius kraujo tyrimus ir nedelsiant skirti gydymą, esant pakitimams.

Naviko simptomų paūmėjimas

Buvo gauta pranešimų apie epkoritamabu gydytiems pacientams pasireiškusį naviko simptomų paūmėjimą (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškimas gali apimti lokalizuotą skausmą ir tinimą. Remiantis

epkoritamabo veikimo mechanizmu, tikėtina, kad naviko simptomų paūmėjimas pasireiškia greičiausiai dėl T ląstelių susikaupimo naviko audiniuose po epkoritamabo skyrimo.

Specifinių naviko simptomų paūmėjimo rizikos veiksnių nenustatyta, tačiau, komplikacijų ir sergamumo rizika dėl masės efekto, antrinio naviko simptomų paūmėjimui, yra didesnė pacientams, kurių navikinio audinio masė yra didelė ir lokalizuojasi (yra) arti kvėpavimo takų ir (arba) gyvybiškai svarbaus organo. Pacientai, gydomi epkoritamabu, turi būti stebimi ir vertinami dėl naviko išplitimo kritinėse anatominėse vietose.

CD20-neigiama liga

Duomenų apie CD20-neigiama DDBLL ir CD20-neigiama FL sergančių pacientų gydymą epkoritamabu yra nedaug, ir galimai CD20-neigiama DDBLL ir CD20-neigiama FL sergantiems pacientams gydymas gali būti mažiau naudingas nei atitinkamai CD20-teigiama DDBLL ir CD20-teigiama FL sergantiems pacientams. Reikia įvertinti galimą CD20-neigiama DDBLL ir FL sergančių pacientų gydymo epkoritamabu riziką ir naudą.

Paciento kortelė

Gydytojas privalo informuoti pacientą apie CIS ir IELSNS riziką bei bet kokius CIS ir IELSNS požymius ir simptomus. Pacientams turi būti nurodyta nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei jiems pasireiškia CIS ir (arba) IELSNS požymių ir simptomų. Pacientams turi būti suteikta paciento kortelė ir nurodyta, kad kortelę reikia nešiotis visą laiką. Šioje kortelėje aprašomi CIS ir IELSNS simptomai, kurių pasireiškimas turėtų paskatinti pacientą nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos.

Imunizacija

Gydant epkoritamabu negalima skirti gyvųjų ir (arba) gyvųjų susilpnintų vakcinų. Tyrimų su pacientais, kurie buvo paskiepyti gyvosiomis vakcinomis, neatlikta.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 21,9 mg sorbitolio, tai atitinka 27,33 mg/ml.

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 0,42 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,4 mg/ml. Polisorbatas 80 gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Dėl epkoritamabo gali laikinai padidėti tam tikrų uždegimą skatinančių citokinų kiekis, dėl to gali būti slopinamas CYP450 fermentų aktyvumas. Pradėjus epkoritamabo terapiją pacientams, gydomiems CYP450 substratais su siauru terapinio poveikio indeksu, reikia apsvarstyti terapinio stebėjimo tikslingumą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia nurodyti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo epkoritamabu metu ir paskui bent 4 mėnesius po paskutinės dozės suleidimo. Prieš pradėdami gydyti epkoritamabu vaisingo amžiaus moteris, ištirkite, ar jos nėra nėščios.

Nėštumas

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, epkoritamabą skiriant nėščioms moterims, jis gali pakenkti vaisiui, įskaitant sukelti B ląstelių limfocitopeniją, normalaus imuninio atsako pakitimus. Duomenų apie epkoritamabo vartojimą nėštumo metu nėra. Epkoritamabo poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta. IgG1 antikūnai, tokie kaip epkoritamabas, gali prasiskverbti pro placentą ir sukelti poveikį vaisiui. Įspėkite nėščias moteris apie galimą pavojų vaisiui.
Epkoritamabo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar epkoritamabas išsiskiria į motinos pieną, ir koks yra jo poveikis pieno gamybai. Kadangi žinoma, kad IgG antikūnų patenka į motinos pieną, epkoritamabo poveikį naujagimiams gali lemti jo buvimas žindančių motinų piene. Gydymo epkoritamabu metu ir paskui bent 4 mėnesius po paskutinės dozės žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Epkoritamabo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių). Epkoritamabo poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Epkoritamabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Dėl galimo IELSNS pacientams reikia patarti būti atsargiems vairuojant, važiuojant dviračiu arba valdant sunkiuosius ar potencialiai pavojingus mechanizmus (arba tokios veiklos vengti, jei pasireiškia simptomai).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Epkoritamabo saugumas buvo įvertintas neatsitiktinių imčių vienos grupės tyrime GCT3013-01, kuriame dalyvavo 382 recidyvuojančia arba refrakteria didelių B ląstelių limfoma (N = 167), folikuline limfoma (N = 129) ir folikuline limfoma (3 žingsnių dozės didinimo grafikas, N = 86) sergantys pacientai, kuriems anksčiau buvo taikytos dvi ar daugiau sisteminio gydymo eilės, įskaitant visus pacientus, kurie buvo įtraukti į 48 mg doze gydomą grupę ir gavo bent vieną epkoritamabo dozę.

Epkoritamabo ekspozicijos trukmės mediana buvo 4,9 mėn. (intervalas: nuo <1 iki 30 mėn.).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (≥ 20 %) buvo CIS, reakcijos injekcijos vietoje, nuovargis, virusinė infekcija, neutropenija, raumenų ir kaulų skausmas, karščiavimas ir viduriavimas.

Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 50 % pacientų. Dažniausia sunki nepageidaujama reakcija (≥ 10 %) buvo citokinų išsiskyrimo sindromas (34 %). Keturiolikai pacientų (3,7 %) pasireiškė mirtina nepageidaujama reakcija (9 [2,4 %] pacientams pasireiškė pneumonija, 4 [1,0 %] pacientams – virusinė infekcija ir 1 [0,3 %] pacientui IELSNS).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, pasireiškė 6,8 % pacientų. Gydymą epkoritamabu dėl pneumonijos reikėjo nutraukti 14 (3,7 %) pacientams, dėl virusinės infekcijos 8 (2,1 %) pacientams, dėl nuovargio 2 (0,5 %) pacientams, dėl CIS, IELSNS, arba viduriavimo – po 1 (0,3 %) pacientą dėl kiekvieno reiškinio.

Dozę dėl nepageidaujamų reakcijų reikėjo atidėti 42 % pacientų. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių dozę reikėjo atidėti (≥ 3 %), buvo virusinė infekcija (17 %), CIS (11 %), neutropenija (5,2 %), pneumonija (4,7 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (4,2 %) ir karščiavimas (3,7 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu epkoritamabo sukeltos nepageidaujamos reakcijos (7 lentelė) yra išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir jų dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); retas (nuo ≥ 1/10 000 to < 1/1 000); labai retas (< 1/10 000).
Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios recidyvuojančia arba refrakteria DBLL arba FL sergantiems ir epkoritamabu gydytiems pacientams tyrimo GCT3013-01 (EPCORE NHL-1) metu

Organų sistemų klasė / pasirinktinas terminas arba nepageidaujama reakcija	**Visų laipsnių**	**3–4 laipsnio**
Infekcijos ir infestacijos		
Virusinė infekcija[a]	Labai dažnas	Dažnas
Pneumonija[b]	Labai dažnas	Dažnas
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija[c]	Labai dažnas	Dažnas
Grybelinė infekcija[d]	Dažnas	
Sepsis[e]	Dažnas	Dažnas
Celiulitas	Dažnas	Dažnas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		
Naviko simptomų paūmėjimas	Dažnas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Neutropenija[f]	Labai dažnas	Labai dažnas
Anemija[g]	Labai dažnas	Dažnas
Trombocitopenija[h]	Labai dažnas	Dažnas
Limfopenija[i]	Labai dažnas	Dažnas
Febrilinė neutropenija	Dažnas	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai		
Citokinų išsiskyrimo sindromas[j]	Labai dažnas	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Apetito sumažėjimas	Labai dažnas	Nedažnas
Hipokalemija	Dažnas	Dažnas
Hipofosfatemija	Dažnas	Dažnas
Hipomagnezemija	Dažnas	Nedažnas
Naviko lizės sindromas[k]	Dažnas	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai		
Galvos skausmas	Labai dažnas	Nedažnas
Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas[j]	Dažnas	
Širdies sutrikimai		
Širdies aritmijos[l]	Dažnas	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Pleuros efuzija	Dažnas	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Viduriavimas	Labai dažnas	Nedažnas
Pilvo skausmas[m]	Labai dažnas	Dažnas
Pykinimas	Labai dažnas	Nedažnas
Vėmimas	Dažnas	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		

Organų sistemų klasė / pasirinktinas terminas arba nepageidaujama reakcija	Visų laipsnių	3–4 laipsnio
Išbėrimas[n]	Labai dažnas	
Niežėjimas	Dažnas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Raumenų ir kaulų skausmas[o]	Labai dažnas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Reakcijos injekcijos vietoje[p]	Labai dažnas	
Nuovargis[q]	Labai dažnas	Dažnas
Karščiavimas[r]	Labai dažnas	Dažnas
Edema[s]	Labai dažnas	Dažnas
Tyrimai		
Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	Dažnas
Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	Dažnas
Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	Dažnas	
Natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimas[t]	Dažnas	Nedažnas
Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	

Nepageidaujamų reakcijų laipsniai buvo nustatyti pagal 5.0 versijos NCI CTCAE

[a]Virusinė infekcija apima COVID-19, citomegalo viruso sukeltą chorioretinitą, citomegalo viruso sukeltą kolitą, citomegalo viruso infekciją, citomegalo viruso pakartotinį suaktyvėjimą, virusinį gastroenteritą, paprastąją pūslelinę, paprastosios pūslelinės pakartotinį suaktyvėjimą, pūslelinės viruso infekciją, juostinę pūslelinę, burnos *herpes* infekciją, pokovidinį sindromą ir *varicella zoster* virusinę infekciją

[b]Pneumonija apima COVID-19 pneumoniją ir pneumoniją

[c]Viršutinių kvėpavimo takų infekcija apima laringitą, faringitą, respiracinio sincitinio viruso sukeltą infekciją, rinitą, rinovirusinę infekciją ir viršutinių kvėpavimo takų infekciją

[d]Grybelinės infekcijos apima kandidozę, stemplės kandidozę, burnos kandidozę bei burnos ir ryklės kandidozę

[e]Sepsis apima bakteremiją, sepsį ir septinį šoką

[f]Neutropenija apima neutropeniją ir sumažėjusį neutrofilų skaičių

[g]Anemija apima anemiją ir sumažėjusią feritino koncentraciją serume

[h]Trombocitopenija apima sumažėjusį trombocitų skaičių ir trombocitopeniją

[i]Limfopenija apima limfocitų skaičiaus sumažėjimą ir limfopeniją

[j]Reiškiniai, kurių laipsniai buvo nustatomi pagal Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos (angl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) konsensuso kriterijus

[k]Klinikinio naviko lizės sindromo laipsniai buvo nustatomi remiantis Kairo-Bišopo kriterijais

[l]Širdies aritmijos apima bradikardiją, sinusinę bradikardiją, sinusinę tachikardiją, supraventrikulinę tachikardiją ir tachikardiją

[m]Pilvo skausmas apima diskomfortą pilve, pilvo skausmą, apatinės pilvo dalies skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą ir pilvo skausmingumą

[n]Išbėrimas apima išbėrimą, eriteminį bėrimą, makulinį bėrimą, makulopapulinį bėrimą, papulinį bėrimą, niežtintį bėrimą, pustulinį bėrimą ir vezikulinį bėrimą

[o]Raumenų ir kaulų skausmas apima nugaros skausmą, kaulų skausmą, šono skausmą, krūtinės raumenų ir kaulų skausmą, mialgiją, kaklo skausmą, su širdimi nesusijusį krūtinės skausmą, skausmą, galūnių skausmą ir stuburo skausmą

[p]Reakcijos injekcijos vietoje apima kraujosruvą injekcijos vietoje, eritemą injekcijos vietoje, hipertrofiją injekcijos vietoje, uždegimą injekcijos vietoje, gumbą injekcijos vietoje, mazgelį

injekcijos vietoje, edemą injekcijos vietoje, skausmą injekcijos vietoje, niežėjimą injekcijos vietoje, bėrimą injekcijos vietoje, reakciją injekcijos vietoje, patinimą injekcijos vietoje ir dilgėlinę injekcijos vietoje
[q]Nuovargis apima asteniją, nuovargį ir letargiją
[r]Karščiavimas apima kūno temperatūros padidėjimą ir karščiavimą
[s]Edema apima veido edemą, generalizuotą edemą, edemą, periferinę edemą, periferinį patinimą, patinimą ir veido patinimą
[t]Natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimas apima natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimą ir hiponatremiją

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Citokinų išsiskyrimo sindromas

2 žingsnių dozės didinimo grafikas (didelių B ląstelių limfoma ir folikulinė limfoma)
Tyrimo GCT3013-01 metu bet kurio laipsnio CIS pasireiškė 58 % (171 iš 296) pagal 2 žingsnių dozės didinimo grafiką epkoritamabu gydytų pacientų, sergančių didelių B ląstelių limfoma ir folikuline limfoma. 1 laipsnio pasireiškimo dažnis buvo 35 %, 2 laipsnio – 21 %, o 3 laipsnio – 2,4 % pacientų. Pasikartojantis CIS pasireiškė 21 % pacientų. Bet kurio laipsnio CIS 9,8 % pacientų pasireiškė po pradinės dozės (1 ciklo 1 dieną); 13 % – po tarpinės dozės (1 ciklo 8 dieną); 51 % – po pirmosios pilnos dozės (1 ciklo 15 dieną), 6,5 % po antrosios pilnos dozės (1 ciklo 22 dieną) ir 3,7 % po trečiosios pilnos dozės (2 ciklo 1 dieną) ar vėliau. Laiko mediana iki CIS pasireiškimo pradžios nuo paskutinės suleistos epkoritamabo dozės buvo 2 dienos (intervalas: 1–12 d.). Laiko mediana iki pasireiškimo pradžios nuo pirmosios pilnos dozės buvo 19,3 val. (intervalas: nuo < 0,1 iki 7 d.). CIS išnyko 99 % pacientų, o CIS reiškinių trukmės mediana buvo 2 dienos (intervalas: 1–54 d.).

Tarp 171 paciento, kuriam pasireiškė CIS, dažniausi CIS požymiai ir simptomai buvo karščiavimas (99 %), hipotenzija (32 %) ir hipoksija (16 %). Kiti ≥ 3 % pacientų pasireiškę CIS požymiai ir simptomai buvo šaltkrėtis (11 %), tachikardija (įskaitant sinusinę tachikardiją [11 %]), galvos skausmas (8,2 %), pykinimas (4,7 %) ir vėmimas (4,1 %). 4,1 % pacientų, kuriems pasireiškė CIS, kartu buvo nustatytas ir praeinantis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (ALT arba AST > 3 x VNR). Stebėjimo ir gydymo gairės pateikiamos 4.2 ir 4.4 skyriuose.

3 žingsnių dozės didinimo grafikas (folikulinė limfoma)
Tyrimo GCT3013-01 metu bet kurio laipsnio CIS pasireiškė 49 % (42 iš 86) pacientų, gydytų epkoritamabu pagal folikulinei limfomai gydyti rekomenduojamą 3 žingsnių dozės didinimo grafiką. 1 laipsnio pasireiškimo dažnis buvo 40 %, 2 laipsnio – 9 %. ≥ 3 laipsnio CIS reiškinių nenustatyta. Pasikartojantis CIS pasireiškė 23 % pacientų. Dauguma CIS reiškinių atsirado 1 ciklo metu, 48 % pacientų patyrė reiškinį. 1 ciklo metu CIS 12 % pacientų pasireiškė po pradinės dozės (1 ciklo 1 dieną), 5,9 % po tarpinės dozės (1 ciklo 8 dieną); 15 % – po antrosios tarpinės dozės (1 ciklo 15 dieną) ir 37 % – po pirmosios pilnos dozės (1 ciklo 22 dieną). Laiko mediana iki CIS pasireiškimo pradžios nuo paskutinės suleistos epkoritamabo dozės buvo 59 valandos (intervalas: 1-8 d.). Laiko mediana iki pasireiškimo pradžios nuo pirmosios pilnos dozės buvo 61 val. (intervalas: 1-8 d.). CIS išnyko 100 % pacientų, o CIS reiškinių trukmės mediana buvo 2 dienos (intervalas: 1–14 d.).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos dėl CIS pasireiškė 28 % pacientų, gydytų epkoritamabu.
Dozę dėl CIS reikėjo atidėti 19 % pacientų, gydytų epkoritamabu.

Tarp 42 pacientų, kuriems vartojant rekomenduojamą dozę pasireiškė CIS, dažniausi (≥ 10 %) CIS požymiai ir simptomai buvo karščiavimas (100 %) ir hipotenzija (14 %). Kartu su kortikosteroidais tocilizumabas CIS reiškiniui gydyti buvo skiriamas 12 % pacientų.

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas

Tyrimo GCT3013-01 metu IELSNS pasireiškė 4,7 % (18 iš 382) epkoritamabu gydytų pacientų: 3,1 % 1 laipsnio ir 1,3 % 2 laipsnio. Vienam pacientui (0,3 %) pasireiškė 5 laipsnio (mirtinas) IELSNS. Laiko mediana iki pirmojo IELSNS pasireiškimo nuo gydymo epkoritamabu pradžios (1 ciklo

1 dienos) buvo 18 d. (intervalas: 8 - 141 d.). Skiriant palaikomąjį gydymą, 94 % pacientų (17 iš 18) IELSNS išnyko. Laiko iki IELSNS išnykimo mediana buvo 2 dienos (intervalas: 1 – 9 d.). Iš 18 pacientų, kuriems pasireiškė IELSNS, 11 % pacientų IELSNS prasidėjo anksčiau nei CIS, 44 % pacientų – kartu su CIS, 17 % pacientų – po CIS pradžios, o 28 % pacientų – nesant CIS.

Sunkios infekcijos

Didelių B ląstelių limfoma
Tyrimo GCT3013-01 metu bet kurio laipsnio sunkios infekcijos pasireiškė 25 % (41 iš 167) epkoritamabu gydytų pacientų, sergančių didelių B ląstelių limfoma. Dažniausios sunkios infekcijos buvo COVID-19 (6,6 %), COVID-19 pneumonija (4,2 %), pneumonija (3,6 %), sepsis (2,4 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (1,8 %), bakteremija (1,2 %) ir septinis šokas (1,2 %). Laiko iki pirmosios sunkios infekcijos pradžios nuo gydymo epkoritamabu pradžios (1 ciklo 1 dienos) mediana buvo 56 dienos (intervalas: 4 – 631 d.), o trukmės mediana buvo 15 dienų (intervalas: 4 – 125 d.). 5 laipsnio infekcijos pasireiškė 7 (4,2 %) pacientams.

Folikulinė limfoma
Tyrimo GCT3013-01 metu bet kurio laipsnio sunkios infekcijos pasireiškė 32 % (68 iš 215) epkoritamabu gydomų pacientų, sergančių folikuline limfoma. Tarp dažniausių sunkių infekcijų buvo COVID-19 (8,8 %), COVID-19 sukelta pneumonija (5,6 %), pneumonija (3,7 %), šlapimo takų infekcija (1,9 %) ir *Pneumocystis jirovecii* sukeliama pneumonija (1,4 %). Laiko iki pirmosios sunkios infekcijos pradžios nuo gydymo epkoritamabu pradžios (1 ciklo 1 dienos) mediana buvo 81 diena (intervalas: 1-636 d.), o trukmės mediana buvo 18 dienų (intervalas: 4-249 d.). 5 laipsnio infekcijos pasireiškė 8 (3,7 %) pacientų, 6 (2,8 %) iš jų buvo priskiriamos sukeltoms COVID-19 arba COVID-19 pneumonijos.

Neutropenija

Tyrimo GCT3013-01 metu bet kurio laipsnio neutropenija pasireiškė 28 % (105 iš 382) pacientų, įskaitant 23 % pacientų, kuriems pasireiškė 3 – 4 laipsnio reiškiniai. Laiko iki pirmojo neutropenijos / sumažėjusio neutrofilų skaičiaus epizodo pradžios mediana buvo 65 dienos (intervalas: 2 – 750 d.), o trukmės mediana buvo 15 dienų (intervalas: 2 – 415 d.). Tarp 105 pacientų, kuriems pasireiškė neutropenijos / sumažėjusio neutrofilų skaičiaus reiškinių, 61 % pacientų šiems reiškiniams gydyti buvo skirti G-KSF.

Naviko lizės sindromas

Tyrimo GCT3013-01 metu NLS nustatytas 1,0 % (4 iš 382) pacientų. Pasireiškimo laiko mediana buvo 18 dienų (intervalas: 8–33 dienos), trukmės mediana 3 dienos (intervalas: 2–4 dienos).

Naviko simptomų paūmėjimas

Tyrimo GCT3013-01 metu naviko simptomų paūmėjimas pasireiškė 1,6 % (6 iš 382) pacientų, visi atvejai buvo 2-ojo laipsnio. Pasireiškimo laiko mediana buvo 19,5 dienos (intervalas 9 – 34 dienos), trukmės mediana 9 dienos (intervalas 1 – 50 dienų).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju reikia stebėti, ar pacientui neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir nedelsiant taikyti tinkamą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistai, kiti priešnavikiniai vaistai, ATC kodas – L01FX27.

Veikimo mechanizmas

Epkoritamabas yra humanizuotas IgG1 - bispecifinis antikūnas, kuris jungiasi prie specifinio ekstraląstelinio CD20 epitopo ant B ląstelių ir CD3 ant T ląstelių. Epkoritamabo veikimas priklauso nuo vienu metu vykstančio epkoritamabo susijungimo su CD20 ekspresuojančiomis vėžio ląstelėmis ir CD3 ekspresuojančiomis endogeninėmis T ląstelėmis. Tai skatina specifinį T ląstelių aktyvinimą ir T ląstelių lemiamą CD20 ekspresuojančių ląstelių žūtį.

Epkoritamabo Fc regionas yra nuslopintas, kad būtų išvengta nuo taikinio nepriklausomų imuninių efektorių mechanizmų, tokių kaip nuo antikūnų priklausomas ląstelių citotoksiškumas (angl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), nuo komplemento priklausomas ląstelių citotoksiškumas (angl. *complement-dependent cellular cytotoxicity*, CDC) ir nuo antikūnų priklausoma ląstelių fagocitozė (angl. *antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP).

Farmakodinaminis poveikis

Epkoritamabas sukėlė greitą ir ilgalaikį cirkuliuojančių B ląstelių nykimą (apibrėžiamą kaip CD19 B ląstelių skaičius ≤ 10 ląstelių/µl) tiriamiesiems, kuriems gydymo pradžioje buvo aptinkama B ląstelių. Gydymo pradžioje cirkuliuojančių B ląstelių buvo aptinkama 21 % tiriamųjų (n = 33), sergančių DDBLL, ir 50 % tiriamųjų (n = 56), sergančių FL. Nustatytas laikinas cirkuliuojančių T ląstelių kiekio sumažėjimas iš karto po kiekvienos 1 ciklo dozės, o vėliau – T ląstelių kiekio padidėjimas tolesnių ciklų metu.

Tyrimo GCT3013-01 metu DBLL sergantiems pacientams po oda suleidus epkoritamabą pagal rekomenduojamą 2 žingsnių dozės didinimo grafiką, praeinantis ir nedidelis atrinktų cirkuliuojančių citokinų (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 ir IL-10) padidėjimas dažniausiai pasireiškė po pirmosios pilnos dozės (48 mg), o didžiausias kiekis susidarė nuo dozės suleidimo praėjus nuo 1 iki 4 dienų. Prieš leidžiant tolesnę pilną dozę citokinų kiekis sumažėjo iki gydymo pradžioje buvusio kiekio, tačiau po 1-ojo ciklo taip pat gali būti stebimas citokinų kiekio padidėjimas.
Tyrimo GCT3013-01 metu FL sergantiems pacientams po oda suleidus epkoritamabą pagal rekomenduojamą 3 žingsnių dozės didinimo grafiką, IL-6 koncentracijos mediana, susijusi su CIS rizika, išliko nuolat maža po kiekvienos dozės 1 ir tolesnių ciklų metu, ypač po pirmosios pilnos dozės, palyginti su pacientais, kuriems buvo skirtas 2 žingsnių dozės didinimas.

Imunogeniškumas

Dažnai buvo aptinkama antikūnų prieš vaistą (APV). Gydymo metu susidariusių APV dažnis taikant 2 žingsnių dozės didinimo grafiką (0,16/0,8/48 mg) tyrimų GCT3013-01 ir GCT3013-04 bendroje DDBLL ir FL populiacijoje atitinkamai buvo 3,4 % (3,4 % teigiamų, 93,9 % neigiamų ir 2,7 % neaiškių, N = 261 vertintinų pacientų) ir 3,3 % (3,3 % teigiamų, 95 % neigiamų ir 1,7 % neaiškių, N = 60 vertintinų pacientų).
Gydymo metu susidariusių APV dažnis, skiriant 3 žingsnių dozės didinimo grafiką (0,16/0,8/3/48 mg) tyrimo GCT3013-01 sergančiųjų FL optimizavimo kohortoje buvo 7 % (7 % teigiamų, 91,5 % neigiamų ir 1,4 % neaiškių, N = 71 vertintinų pacientų). Tiriamasis priskiriamas neaiškių kategorijai, jeigu pacientui pradinio įvertinimo metu patvirtintas teigiamas APV tyrimo rezultatas, bet nėra patvirtinto teigiamo tyrimo rezultato gydymo metu įrašo arba jeigu patvirtinto teigiamo APV tyrimo rezultato gydymo metu titras yra toks pat arba mažesnis už nustatytą pradinio įvertinimo metu.

APV įtakos farmakokinetikai, veiksmingumui ar saugumui stebėta nebuvo, tačiau duomenų vis dar yra nedaug. Neutralizuojantys antikūnai vertinti nebuvo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Difuzinė didelių B ląstelių limfoma
Tyrimas GCT3013-01 buvo atvirasis kelių kohortų daugiacentris vienos grupės tyrimas, kurio metu buvo vertinamas epkoritamabo monoterapijos veiksmingumas ir saugumas, skiriant jį recidyvuojančia arba refrakteria didelių B ląstelių limfoma (DBLL), įskaitant difuzinę didelių B ląstelių limfomą (DDBLL), sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytos dvi ar daugiau sisteminio gydymo eilės. Tyrimą sudarė dozės didinimo ir išplėtimo dalys. Tyrimo išplėtimo dalis apėmė agresyvios ne Hodžkino limfomos (aNHL) kohortą, indolentinės NHL (iNHL) kohortą ir mantijos ląstelių limfomos (MLL) kohortą. Pagrindinę aNHL kohortą sudarė DBLL sergantys pacientai (N = 157), įskaitant DDBLL sergančius pacientus (N = 139, iš jų 12 pacientų turėjo MYC, BCL2 ir [arba] BCL6 persitvarkymus, t. y. DH/TH), didelio laipsnio B ląstelių limfoma (DLBLL) (N = 9) sergančius pacientus, 3B laipsnio folikuline limfoma (FL) sergančius pacientus (N = 5) ir pacientus, sergančius pirmine tarpuplaučio B ląstelių limfoma (PTBLL) (N = 4). DDBLL kohortoje 29 % (40/139) pacientų buvo DDBLL, transformuota iš indolentinės limfomos. Į tyrimą įtraukti pacientai turėjo atitikti šiuos kriterijus: dokumentais patvirtinta CD20+ brandžių B ląstelių neoplazma pagal PSO 2016 m. arba 2008 m. klasifikaciją, remiantis reprezentatyvia patologijos ataskaita, ankstesnė autologinė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (KKLT) buvo nesėkminga arba KKLT nebuvo galima atlikti, limfocitų skaičius buvo $< 5 \times 10^9$/l, ir anksčiau buvo taikytas bent vienas monokloninių antikūnų prieš CD20 turintis gydymo būdas.
Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių limfoma buvo išplitusi į centrinę nervų sistemą (CNS), kurie anksčiau buvo gydyti taikant alogeninę KKLT arba solidinio organo transplantaciją, kurie sirgo lėtinėmis besitęsiančiomis infekcinėmis ligomis, kuriems nustatytas susilpnėjęs T ląstelių imunitetas, kurių kreatinino klirensas buvo mažesnis nei 45 ml/min., alaninaminotransferazės aktyvumas > 3 kartus viršijo viršutinę normos ribą, širdies išstūmimo frakcija buvo mažesnė nei 45 % ir kurie sirgo kliniškai reikšminga širdies ir kraujagyslių liga. Veiksmingumas buvo įvertintas 139 DDBLL sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi bent viena po oda leidžiama epkoritamabo doze 4 savaičių (t. y. 28 dienų) ciklais. Epkoritamabo monoterapija pagal rekomenduojamą 2 žingsnių dozės didinimo grafiką buvo skiriama taip:

- 1 ciklas: 0,16 mg epkoritamabo 1 dieną, 0,8 mg 8 dieną, 48 mg 15 ir 22 dienomis;
- 2–3 ciklai: 48 mg epkoritamabo 1, 8, 15 ir 22 dienomis;
- 4–9 ciklai: 48 mg epkoritamabo 1 ir 15 dienomis;
- 10 ir tolesni ciklai: 48 mg epkoritamabo 1 dieną.

Pacientai epkoritamabu buvo toliau gydomi, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis.

Demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos pateikti (-os) 8 lentelėje.

8 lentelė. DDBLL sergančių pacientų demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos GCT3013-01 tyrime

Charakteristikos	**(N = 139)**
Amžius	
Mediana, metais (min., maks.)	66 (22, 83)
< 65 m., n (%)	66 (47)
Nuo 65 iki < 75 m., n (%)	44 (32)
≥ 75 m., n (%)	29 (21)
Vyrai, n (%)	85 (61)
Rasė, n (%)	
Baltaodžiai	84 (60)

Charakteristikos	(N = 139)
Azijiečiai	27 (19)
Kiti	5 (4)
Nenurodyta	23 (17)
Fizinė būklė pagal ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Ligos stadija[c] pirminės diagnozės metu, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Anksčiau skirtų gydymo nuo limfomos eilių skaičius	
Mediana (min., maks.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
DDBLL ligos istorija; n (%)	
Nauja DDBLL	97 (70)
DDBLL transformuota iš indolentinės limfomos	40 (29)
Centrinės laboratorijos atlikta FISH analizė[d], N = 88	
Limfoma su dviem / trimis genetiniais persitvarkymais, n (%)	12 (14)
Ankstesnė autologinė KKLT	26 (19)
Ankstesnė terapija; n (%)	
Ankstesnis gydymas CAR-T	53 (38)
Pirminė refrakteri liga[a]	82 (59)
Refrakteri ≥ 2 anksčiau vienai po kitos skirtoms gydymo nuo limfomos eilėms[b]	104 (75)
Refrakteri paskutinei sisteminei priešnavikinei terapijai[b]	114 (82)
Refrakteri ankstesnei terapijai prieš CD20	117 (84)
Refrakteri CAR-T	39 (28)

[a]Laikoma, kad pacientui yra pirminis refrakterumas, jei pacientas atsparus pirmosios eilės gydymui nuo limfomos.
[b]Laikoma, kad pacientui yra refrakteri liga, jei liga progresuoja gydymo metu arba per < 6 mėnesius po gydymo užbaigimo. Laikoma, kad pacientui yra recidyvuojanti liga, jei liga pasikartojo praėjus ≥ 6 mėnesiams po gydymo užbaigimo.
[c]Stadija pagal *Ann Arbor*.
[d]*Post hoc* FISH analizė centrinėje laboratorijoje buvo atlikta naudojant prieinamus diagnostinius pradinius naviko audinio pjūvius, gautus iš 88 DDBLL sergančių pacientų.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendras atsako dažnis (BAD), kurį pagal Lugano kriterijus (2014 m.) nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK). Tolesnio stebėjimo laiko mediana buvo 15,7 mėnesio (intervalas: 0,3–23,5 mėn.). Ekspozicijos trukmės mediana buvo 4,1 mėnesio (intervalas: 0–23 mėn.).

9 lentelė. Veiksmingumo DDBLL sergantiems pacientams rezultatai GCT3013-01 tyrime[a]

Vertinamoji baigtis NPK vertinimas	Epkoritamabas (N = 139)
BAD[b], n (%)	86 (62)
(95 % PI)	(53,3; 70)
VA[b], n (%)	54 (39)
(95 % PI)	(30,7; 47,5)

Vertinamoji baigtis NPK vertinimas	Epkoritamabas (N = 139)
DA, n (%)	32 (23)
(95 % PI)	(16,3; 30,9)
AT[b]	
Mediana (95 % PI), mėnesiais	15,5 (9,7; NP)
VAT[b]	
Mediana (95 % PI), mėnesiais	NP (12,0; NP)
LIA mediana (intervalas), mėnesiais	1,4 (1; 8,4)
PI = pasikliautinasis intervalas; VA = visiškas atsakas; AT = atsako trukmė; VAT = visiško atsako trukmė; NPK = nepriklausomas peržiūros komitetas; BAD = bendras atsako dažnis; DA = dalinis atsakas; LIA = laikas iki atsako [a]Pagal Lugano kriterijus (2014 m.) nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK) [b]Įtraukti pacientai, kuriems pagal Lugano kriterijus nustatyta pradinė progresuojanti liga (PL) arba pagal LYRIC kriterijus nustatytas neapibrėžtas atsakas (angl. *Indeterminate response*, IR), kurie vėliau pasiekė DA arba VA.	

Laiko iki VA mediana buvo 2,6 mėnesio (intervalas: 1,2–10,2 mėn.).

Folikulinė limfoma

Tyrimas GCT3013-01 buvo atvirasis kelių kohortų daugiacentris vienos grupės tyrimas, kurio metu buvo vertinama epkoritamabo monoterapijos veiksmingumas ir saugumas, skiriant jį recidyvuojančia arba refrakteria folikuline limfoma (FL) sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytos dvi ar daugiau sisteminio gydymo eilės. Tyrimą sudarė dozės didinimo, išplėtimo ir 3 žingsnių dozės didinimo optimizavimo dalys. Tyrimo išplėtimo dalis apėmė agresyvios ne Hodžkino limfomos (aNHL) kohortą, indolentinės NHL (iNHL) kohortą ir mantijos ląstelių limfomos (MLL) kohortą. Pagrindinę iNHL kohortą sudarė FL sergantys pacientai. Į tyrimą įtraukti pacientai turėjo atitikti šiuos kriterijus: dokumentais patvirtinta CD20+ brandžių B ląstelių neoplazma pagal PSO 2016 m. arba 2008 m. klasifikaciją, remiantis reprezentatyvia patologijos ataskaita, su pradinės diagnozės metu histologiškai patvirtinta FL 1-3A be klinikinių arba patologinių transformacijos požymių. Visi pacientai sirgo recidyvuojančia arba refrakteria paskutinei anksčiau skirtai gydymo eilei liga ir anksčiau gydyti bent 2 sisteminio priešnavikinio gydymo eilėmis, įskaitant bent 1 gydymo būdą, apimantį monokloninius antikūnus prieš CD20 ir alkilinantį vaistinį preparatą arba lenalidomidą. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių limfoma buvo išplitusi į CNS, kurie anksčiau buvo gydyti taikant alogeninę KKLT arba solidinio organo transplantaciją, kurie sirgo aktyviomis besitęsiančiomis infekcinėmis ligomis, kuriems nustatytas susilpnėjęs T ląstelių imunitetas, kurių kreatinino klirensas buvo mažesnis nei 45 ml/min., kurių alaninaminotransferazės aktyvumas > 3 kartus viršijo viršutinę normos ribą ir širdies išstūmimo frakcija buvo mažesnė nei 45 %. Veiksmingumas buvo įvertintas 128 pacientams, kurie buvo gydomi po oda (s.c.) leidžiamu epkoritamabu 4 savaičių (t. y., 28 dienų) ciklais. Epkoritamabo monoterapija buvo skiriama pagal 2 žingsnių dozės didinimo grafiką taip:

- 1 ciklas: 0,16 mg epkoritamabo 1 dieną, 0,8 mg 8 dieną, 48 mg 15 ir 22 dienomis;
- 2-3 ciklai: 48 mg epkoritamabo 1, 8, 15 ir 22 dienomis;
- 4-9 ciklai: 48 mg epkoritamabo 1 ir 15 dienomis;
- 10 ir tolesni ciklai: 48 mg epkoritamabo 1 dieną.

Pacientai epkoritamabu buvo toliau gydomi, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis.

Pradėtų ciklų skaičiaus mediana buvo 8, 60 % pacientų buvo skirti 6 ciklai.

Demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos pateikti (-os) 10 lentelėje.

10 lentelė. FL sergančių pacientų demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos GCT3013-01 tyrime

Charakteristikos	**(N = 128)**
Amžius	
Mediana, metais (min., maks.)	65 (39; 84)
< 65 m., n (%)	61 (48)
Nuo 65 iki < 75 m., n (%)	50 (39)
≥ 75 m., n (%)	17 (13)
Vyrai, (%)	79 (62)
Rasė, n (%)	
Baltaodžiai	77 (60)
Azijiečiai	7 (6)
Kiti	2 (1,6)
Nenurodyta	42 (33)
Fizinė būklė pagal ECOG; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Anksčiau skirtų gydymo eilių skaičius, n (%)	
Mediana (min., maks.)	3 (2; 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Stadija pagal Ann Arbor; (%)	
III/IV stadija	109 (85)
FLIPI rodiklis pradinio įvertinimo metu, n (%)	
2	31 (24)
3-5	78 (61)
Generalizuota limfadenopatija, n (%)	33 (26)
Ankstesnis gydymas; n (%)	
Autologinė kamieninių ląstelių transplantacija	24 (19)
Gydymas chimerinio antigeno receptoriaus (CAR)-T ląstelėmis	6 (5)
Gydymas rituksimabo ir lenalidomido deriniu	27 (21)
PI3K inhibitorius	29 (23)
Ligos progresavimas per 24 mėnesius nuo pirmojo sisteminio gydymo	67 (52)
Refrakteri:	
≥ 2 anksčiau vienai po kitos skirtoms gydymo nuo limfomos eilėms	70 (55)
Paskutinei sisteminei priešnavikinei terapijai	88 (69)
Ankstesnei terapijai prieš CD20 monokloninius antikūnus	101 (79)
Terapijai prieš CD20 monokloninius antikūnus ir terapijai alkilinančiais vaistiniais preparatais	90 (70)

Veiksmingumas buvo vertinamas pagal bendrą atsako dažnį (BAD), kurį pagal Lugano kriterijus (2014 m.) nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK). AT baigties tolesnio stebėjimo laiko mediana buvo 16,2 mėnesių. Veiksmingumo rezultatai apibendrinami 11 lentelėje.

11 lentelė. Veiksmingumo FL sergantiems pacientams rezultatai GCT3013-01 tyrime

Vertinamoji baigtis[a] NPK vertinimas	Epkoritamabas (N = 128)
BAD[b], n (%)	106 (83)
(95 % PI)	(75,1; 88,9)
VA[b], n (%)	81 (63)
(95 % PI)	(54,3; 71,6)
DA[b], n (%)	25 (20)
(95 % PI)	(13,1; 27,5)
AT[b]	
Mediana (95 % PI), mėnesiais	21,4 (13,7; NP)
VAT[b]	
Mediana (95 % PI), mėnesiais	NP (21,4; NP)
12 mėnesio įvertis, % (95 % PI)	78,6 (67,3; 86,4)
LIA mediana (intervalas), mėnesiais	1,4 (1; 3)
PI = pasikliautinasis intervalas; VA = visiškas atsakas; AT = atsako trukmė; VAT = visiško atsako trukmė; NPK = nepriklausomas peržiūros komitetas; BAD = bendras atsako dažnis; ILNP = išgyvenamumas ligai neprogresuojant; LIA = laikas iki atsako [a]Pagal Lugano kriterijus (2014 m.) nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK) [b]Įtraukti pacientai, kuriems pagal Lugano kriterijus nustatyta pradinė progresuojanti liga (PL) arba pagal LYRIC kriterijus nustatytas neapibrėžtas atsakas (angl. *Indeterminate response*, IR), kurie vėliau pasiekė DA arba VA.	

Laiko iki VA mediana buvo 1,5 mėn. (intervalas: 1,2-11,1 mėn.).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti epkoritamabo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant brandžių B ląstelių piktybines ligas, pediatrinių tyrimų plano (PTP) nustatytomis sąlygomis patvirtintai indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią preparato charakteristikų santrauką (PCS).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po oda suleisto epkoritamabo populiacijos farmakokinetinės savybės buvo aprašytos taikant dviejų skyrių modelį su pirmosios eilės poodine absorbcija ir nuo taikinio priklausoma vaistinio preparato eliminacija. Nustatytas vidutinis ar didelis epkoritamabo farmakokinetikos kintamumas, kuris apibūdinamas kintamumu tarp skirtingų pacientų (angl. *inter-individual variability*, IIV), kai epkoritamabo FK parametrų variacijos koeficientas (VK) svyravo nuo 25,7 % iki 137,5 %.

Tyrimo GCT3013-01 metu DBLL sergantiems pacientams, remiantis pagal populiacijos farmakokinetinį modeliavimą individualiai apskaičiuota ekspozicija, pagal 2 žingsnių dozės didinimo grafiką po oda suleidus rekomenduojamą 48 mg epkoritamabo dozę, epkoritamabo geometrinis vidurkis (VK %) C_{max} yra 10,8 µg/ml (41,7 %), o $AUC_{0\text{-}7d}$ – 68,9 dienos*µg/ml (45,1 %) vienos dozės per savaitę dozavimo grafiko pabaigoje. 12 savaitę C_{trough} yra 8,4 (53,3 %) µg/ml. Epkoritamabo geometrinis vidurkis (VK %) C_{max} yra 7,52 µg/ml (41,1 %), o $AUC_{0\text{-}14d}$ yra 82,6 dienos*µg/ml (49,3 %) vienos dozės kas dvi savaites dozavimo grafiko pabaigoje. Vartojant kas dvi savaites, C_{trough} yra 4,1 (73,9 %) µg/ml.

Epkoritamabo geometrinis vidurkis (VK %) C_{max} yra 4,76 µg/ml (51,6 %), o AUC_{0-28d} yra 74,3 dienos*µg/ml (69,5 %), esant nusistovėjusiai koncentracijai, vartojant kas keturias savaites. Vartojant kas keturias savaites, C_{trough} yra 1,2 (130 %) µg/ml.

FL sergančių pacientų epkoritamabo ekspozicijos parametrai buvo panašūs į DBLL sergančių pacientų epkoritamabo ekspozicijos parametrus. Epkoritamabo ekspozicija buvo panaši FL sergantiems tiriamiesiems, taikant 3 žingsnių dozės didinimo grafiką ir 2 žingsnių dozės didinimo grafiką, išskyrus, kaip tikėtasi, laikinai mažesnę koncentraciją 1 ciklo 15 dieną po antrosios tarpinės dozės (3 mg), taikant 3 žingsnių dozės didinimo grafiką, palyginti su pirmąja pilna 48 mg doze, taikant 2 žingsnių dozės didinimo grafiką.

Absorbcija

Pacientams, sergantiems DBLL ir gydomiems pilna 48 mg doze, didžiausia koncentracija susidarė maždaug po 3–4 dienų (T_{max}).

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos FK modeliu, geometrinio vidurkio (VK %) centrinis pasiskirstymo tūris yra 8,27 l (27,5 %), o tariamas pasiskirstymo tūris nusistovėjusioje būsenoje yra 25,6 l (81,8 %).

Biotransformacija

Epkoritamabo metabolitinės apykaitos kelias tiesiogiai netirtas. Tikėtina, kad epkoritamabas (kaip ir kiti terapinio poveikio baltymai), vykstant katabolizmui, yra skaidomas į mažus peptidus ir aminorūgštis.

Eliminacija

Tikėtina, kad epkoritamabo įsotinamasis klirensas priklauso nuo taikinių. Klirenso (l/d.) geometrinis vidurkis (VK %) yra 0,441 (27,8 %). Epkoritamabo pusinės eliminacijos periodas priklauso nuo koncentracijos. Naudojant populiacijos FK modelį apskaičiuotas geometrinis pilnos epkoritamabo dozės (48 mg) pusinės eliminacijos periodo vidurkis svyravo nuo 22 iki 25 dienų, priklausomai nuo vartojimo dažnumo.

Ypatingos populiacijos

Įvertinus kūno masės skirtumus, atsižvelgiant į pacientų amžių (20–89 m.), lytį arba rasę / etninę grupę (baltaodžiai, azijiečiai ir kt.), lengvą ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (kreatinino klirensas nuo ≥ 30 ml/min. iki < 90 ml/min.) ir nesunkų kepenų funkcijos sutrikimą (bendrojo bilirubino kiekis ≤ VNR ir AST aktyvumas > VNR arba bendrojo bilirubino kiekis 1–1,5 karto viršija VNR, esant bet kokiam AST aktyvumui), kliniškai reikšmingo poveikio epkoritamabo farmakokinetikai nenustatyta (AUC 1 ciklo metu yra maždaug 36 %). Pacientai, sergantys sunkia ar galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (bendrojo bilirubino kiekis > 3 kartus viršija VNR, esant bet kokiam AST aktyvumui), netirti. Duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis > 1,5–3 kartus viršija VNR, esant bet kokiam AST aktyvumui, N = 1), yra labai mažai. Todėl epkoritamabo farmakokinetika šioms populiacijoms nežinoma.

Kaip ir visų kitų terapinio poveikio baltymų, epkoritamabo farmakokinetikai statistiškai reikšmingą poveikį turi kūno masė (39–172 kg). Remiantis ekspozicijos ir atsako analize ir klinikiniais duomenimis bei atsižvelgiant į ekspoziciją pacientams, kurių kūno masė yra maža (pvz., 46 kg) arba didelė (pvz., 105 kg), ir ekspoziciją skirtingų kūno masės kategorijų (< 65 kg, nuo 65 iki < 85, ≥ 85) pacientams, poveikis ekspozicijai nėra kliniškai reikšmingas.

Vaikų populiacija

Epkoritamabo farmakokinetika pacientams vaikams neištirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Gyvūnų farmakologija ir (arba) toksikologija

Epkoritamabo toksinio poveikio gyvūnų reprodukcijai ar vystymuisi tyrimų neatlikta.
Poveikis, kuris buvo pastebėtas krabaėdėms makakoms, iš esmės atitinka farmakologinį epkoritamabo veikimo mechanizmą. Šie gauti duomenys apėmė su doze susijusius nepageidaujamus klinikinius požymius (įskaitant vėmimą, sumažėjusį aktyvumą ir mirtingumą skiriant dideles dozes) ir citokinų išsiskyrimą, grįžtamuosius hematologinius pokyčius, grįžtamąjį B ląstelių skaičiaus sumažėjimą periferiniame kraujyje ir grįžtamąjį limfoidinių ląstelių skaičiaus sumažėjimą antriniuose limfoidiniuose audiniuose.

Mutageniškumas

Mutageniškumo tyrimų su epkoritamabu neatlikta.

Kancerogeniškumas

Kancerogeniškumo tyrimų su epkoritamabu neatlikta.

Vaisingumo sutrikdymas

Nors epkoritamabo poveikio gyvūnų vaisingumui tyrimų neatlikta, tačiau 5 savaičių trukmės bendrojo toksiškumo tyrimo metu krabaėdėms makakoms skiriant iki 1 mg/kg per savaitę epkoritamabo dozę į veną, jis patinų ar patelių reprodukcinių organų toksikologinių pokyčių nesukėlė. Krabaėdėms makakoms skiriant didelę dozę, AUC ekspozicija (laiko vidurkis per 7 dienas) buvo panaši į tą, kuri buvo nustatyta rekomenduojama doze gydomiems pacientams (AUC0-7d).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio acetatas trihidratas
Acto rūgštis
Sorbitolis (E420)
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ir (arba) tirpikliais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai.

Praskiestas arba paruoštas epkoritamabas
Buvo įrodyta, kad paruošto vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje išlieka stabilios 24 valandas, įskaitant iki 12 valandų laikant kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C).

Dėl mikrobiologinio užterštumo pavojaus vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu paruoštas vaistinis preparatas nedelsiant nevartojamas, už jo laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas, ir šis laikas paprastai neturi viršyti 24 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent vaistinis preparatas buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Stenkitės, kad vaistinis preparatas būtų kuo mažiau veikiamas dienos šviesos. Prieš leisdami epkoritamabo tirpalą palaukite, kol jis sušils iki kambario temperatūros. Nepanaudotą epkoritamabo tirpalą, kuris buvo laikomas ilgiau nei leistina laikymo trukmė, išmeskite.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto / pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklinis flakonas su bromobutilo gumos kamščiu, kurio sąlyčio dalis padengta fluoropolimeru, ir aliuminio plomba su šviesiai mėlynu plastikiniu nuplėšiamu dangteliu, kuriame yra 4 mg/0,8 ml injekcinio tirpalo.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Epkoritamabą turi paruošti ir suleisti po oda sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas.
Kiekvienas epkoritamabo flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Kiekviename flakone yra vaistinio preparato perteklius, kuris leidžia įtraukti paskirtą kiekį.

Epkoritamabas leidžiamas 28 dienų ciklais, laikantis 4.2 skyriuje nurodyto dozavimo grafiko.

Prieš vartojant epkoritamabą reikia apžiūrėti, ar jame nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Injekcinis tirpalas turi būti bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas. Jeigu pakito tirpalo spalva, jis yra drumstas arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Epkoritamabo ruošimas
Epkoritamabą reikia ruošti naudojant aseptinį metodą. Praskiesto tirpalo filtruoti nereikia.

<u>Pradinės 0,16 mg dozės paruošimo instrukcijos – **reikia atlikti 2 praskiedimus**</u>
Kiekvienam perkėlimo veiksmui naudokite tinkamo dydžio švirkštą, flakoną ir adatą.

1) Paruoškite epkoritamabo flakoną a) Iš šaldytuvo išimkite vieną 4 mg/0,8 ml epkoritamabo flakoną su **šviesiai mėlynu** dangteliu. b) Palaukite ne ilgiau kaip 1 valandą, kol flakonas sušils iki kambario temperatūros. c) Epkoritamabo flakoną atsargiai pasukiokite. Flakono **NEGALIMA** stipriai sukioti ar stipriai kratyti.
2) Atlikite pirmąjį praskiedimą a) Tinkamo dydžio tuščią flakoną pažymėkite užrašu **„A praskiedimas“**. b) Perkelkite **0,8 ml epkoritamabo** į flakoną **A praskiedimas**. c) Perkelkite **4,2 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) sterilaus tirpalo** į flakoną **A praskiedimas**. Pradiniame praskiestame tirpale yra 0,8 mg/ml epkoritamabo. d) Flakoną **A praskiedimas** atsargiai pasukiokite 30–45 sek.

3)	Atlikite antrąjį praskiedimą a) Tinkamo dydžio tuščią flakoną pažymėkite užrašu **„B praskiedimas“**. b) Perkelkite **2,0 ml tirpalo** iš flakono **A praskiedimas** į flakoną **B praskiedimas**. Flakono **A praskiedimas** daugiau nebereikia, jį reikia išmesti. c) Perkelkite **8,0 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) sterilaus tirpalo** į flakoną **B praskiedimas**, kad gautumėte galutinę 0,16 mg/ml koncentraciją. d) Flakoną **B praskiedimas** atsargiai pasukiokite 30–45 sek.
4)	Pritraukite dozę Pritraukite **1,0 ml praskiesto epkoritamabo** iš flakono **B praskiedimas** į švirkštą. Flakono **B praskiedimas** daugiau nebereikia, jį reikia išmesti.
5)	Pažymėkite švirkštą Ant švirkšto užrašykite vaistinio preparato pavadinimą, dozės stiprumą (0,16 mg), datą ir paros laiką. Praskiesto epkoritamabo laikymo sąlygos pateikiamos skyriuje 6.3.
6)	Flakoną ir visą nepanaudotą epkoritamabo dalį išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų.

Tarpinės 0,8 mg dozės paruošimo instrukcijos – **reikia atlikti 1 praskiedimą**
Kiekvienam perkėlimo veiksmui naudokite tinkamo dydžio švirkštą, flakoną ir adatą.

1)	Paruoškite epkoritamabo flakoną a) Iš šaldytuvo išimkite vieną 4 mg/0,8 ml epkoritamabo flakoną su **šviesiai mėlynu** dangteliu. b) Palaukite ne ilgiau kaip 1 valandą, kol flakonas sušils iki kambario temperatūros. c) Epkoritamabo flakoną atsargiai pasukiokite. Flakono **NEGALIMA** stipriai sukioti ar stipriai kratyti.
2)	Praskieskite a) Tinkamo dydžio tuščią flakoną pažymėkite užrašu **„A praskiedimas“**. b) Perkelkite **0,8 ml epkoritamabo** į flakoną **A praskiedimas**. c) Perkelkite **4,2 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) sterilaus tirpalo** į flakoną **A praskiedimas**, kad gautumėte galutinę 0,8 mg/ml koncentraciją. d) Flakoną **A praskiedimas** atsargiai pasukiokite 30–45 sek.
3)	Pritraukite dozę Pritraukite **1,0 ml praskiesto epkoritamabo** iš flakono **A praskiedimas** į švirkštą. Flakono **A praskiedimas** daugiau nebereikia, jį reikia išmesti.
4)	Pažymėkite švirkštą Ant švirkšto užrašykite vaistinio preparato pavadinimą, dozės stiprumą (0,8 mg), datą ir paros laiką. Praskiesto epkoritamabo laikymo sąlygos pateikiamos skyriuje 6.3.
5)	Flakoną ir visą nepanaudotą epkoritamabo dalį išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų.

3 mg antrosios tarpinės dozės paruošimo instrukcijos – **skiesti nereikia**
3 mg epkoritamabo dozė reikalinga tik FL sergantiems pacientams (žr. 4.2 skyrių).

1) Paruoškite epkoritamabo flakoną a) Iš šaldytuvo išimkite vieną 4 mg/0,8 ml epkoritamabo flakoną su **šviesiai mėlynu** dangteliu. b) Palaukite ne ilgiau kaip 1 valandą, kol flakonas sušils iki kambario temperatūros. c) Epkoritamabo flakoną atsargiai pasukiokite. Flakono **NEGALIMA** stipriai sukioti ar stipriai kratyti.
2) Pritraukite dozę

Pritraukite **0,6 ml epkoritamabo** į švirkštą.
3) Pažymėkite švirkštą Ant švirkšto užrašykite vaistinio preparato pavadinimą, dozės stiprumą (3 mg), datą ir paros laiką. Praskiesto epkoritamabo laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.
4) Flakoną ir visą nepanaudotą epkoritamabo dalį išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1759/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2023 m. rugsėjo 22 d.
Paskutinio perregistravimo data 2024 m. liepos 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tepkinly 48 mg injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 0,8 ml flakone yra 48 mg epkoritamabo (*epcoritamabum*), kurio koncentracija yra 60 mg/ml.

Kiekviename flakone yra vaistinio preparato perteklius, kuris leidžia pritraukti paskirtą kiekį.

Epkoritamabas yra humanizuotas imunoglobulinas G1 (IgG1)- bispecifinis antikūnas prieš CD3 ir CD20 antigenus, pagamintas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekviename Tepkinly flakone yra 21,9 mg sorbitolio ir 0,42 mg polisorbato 80. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas, kurio pH yra 5,5 ir osmolališkumas – maždaug 211 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Tepkinly monoterapija skirta recidyvuojančia ar refrakteria difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL) sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytos dvi ar daugiau sisteminio gydymo eilės, gydyti.

Tepkinly monoterapija skirta recidyvuojančia ar refrakteria folikuline limfoma (FL) sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytos dvi ar daugiau sisteminio gydymo eilės, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Tepkinly turi būti skiriamas tik prižiūrint kvalifikuotam sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam gydymo antinavikiniais preparatais patirties. Prieš skiriant 1-ąjį epkoritamabo gydymo ciklą reikia turėti mažiausiai 1 dozę tocilizumabo tam atvejui, jei pasireikštų CIS. Per 8 valandas po ankstesnės tocilizumabo dozės skyrimo turi būti sudaryta galimybė gauti papildomą tocilizumabo dozę.

Dozavimas

Rekomenduojama premedikacija ir dozavimo grafikas

Tepkinly reikia leisti 28 dienų ciklais pagal toliau pateikiamą dozės didinimo grafiką, aprašytą 1 lentelėje pacientams, sergantiems difuzine didelių B ląstelių limfoma, ir 2 lentelėje pacientams, sergantiems folikuline limfoma.

1 lentelė. Tepkinly 2 žingsnių dozės didinimo grafikas pacientams, sergantiems difuzine didelių B ląstelių limfoma

Dozavimo grafikas	Gydymo ciklas	Diena	Epkoritamabo dozė (mg)[a]
Kartą per savaitę	1 ciklas	1	0,16 mg (1-oji dozė)
		8	0,8 mg (2-oji dozė)
		15	48 mg (pirmoji pilna dozė)
		22	48 mg
Kartą per savaitę	2–3 ciklai	1, 8, 15, 22	48 mg
Kas dvi savaites	4–9 ciklai	1, 15	48 mg
Kas keturias savaites	10 ir tolesni ciklai	1	48 mg
[a]0,16 mg yra pradinė dozė, 0,8 mg yra tarpinė dozė, o 48 mg yra pilna dozė.			

2 lentelė. Tepkinly 3 žingsnių dozės didinimo grafikas pacientams, sergantiems folikuline limfoma

Dozavimo grafikas	Gydymo ciklas	Diena	Epkoritamabo dozė (mg)[a]
Kartą per savaitę	1 ciklas	1	0,16 mg (1-oji dozė)
		8	0,8 mg (2-oji dozė)
		15	3 mg (3-oji dozė)
		22	48 mg (pirmoji pilna dozė)
Kartą per savaitę	2–3 ciklai	1, 8, 15, 22	48 mg
Kas dvi savaites	4–9 ciklai	1, 15	48 mg
Kas keturias savaites	10 ir tolesni ciklai	1	48 mg
[a]0,16 mg yra pradinė dozė, 0,8 mg yra tarpinė dozė, 3 mg yra antroji tarpinė dozė, o 48 mg yra pilna dozė.			

Gydymas Tepkinly turi būti skiriamas tol, kol liga pradeda progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Išsami informacija apie rekomenduojamą premedikaciją citokinų išsiskyrimo sindromui (CIS) išvengti pateikta 2 lentelėje.

3 lentelė. Premedikacija prieš skiriant epkoritamabą

Ciklas	Pacientai, kuriems reikalinga premedikacija	Premedikacija	Skyrimas
1 ciklas	Visi pacientai	Deksametazonas[b] (15 mg per burną ar į veną) arba prednizolonas (100 mg per burną ar į veną) arba atitikmuo	• 30–120 min. prieš kiekvieną epkoritamabo leidimą kartą per savaitę • Ir tris dienas iš eilės po kiekvieno epkoritamabo leidimo kartą per savaitę 1 ciklo metu

		• Difenhidraminas (50 mg per burną ar į veną) arba atitikmuo • Paracetamolis (650 – 1 000 mg per burną)	• 30–120 min. prieš kiekvieną epkoritamabo leidimą kartą per savaitę
2 ir tolesni ciklai	Pacientai, kuriems vartojant ankstesnę dozę pasireiškė 2 arba 3 laipsnio[a] CIS	Deksametazonas[b] (15 mg per burną ar į veną) arba prednizolonas (100 mg per burną ar į veną) arba atitikmuo	• 30–120 min. prieš sekantį epkoritamabo leidimą po to, kai pasireiškė 2 arba 3 laipsnio[a] CIS • Ir tris dienas iš eilės po kito epkoritamabo leidimo, kol epkoritamabas leidžiamas toliau, nebepasireiškiant bet kurio laipsnio CIS
[a]Pacientams, kuriems pasireiškia 4 laipsnio CIS, gydymas epkoritamabu visam laikui nutraukiamas. [b]Deksametazonas yra pageidautinas kortikosteroidas CIS profilaktikai, remiantis optimizavimo tyrimu GCT3013-01.			

Labai rekomenduojama skirti profilaktinį gydymą nuo *Pneumocystis jirovecii* sukeliamos pneumonijos (PCP) ir pūslelinės (*Herpes*) virusų sukeliamų infekcijų, ypač kai pacientas kartu vartoja steroidus.

Tepkinly turi būti skiriamas pakankamai hidratuotiems pacientams.

Labai rekomenduojama, kad 1-ojo ciklo metu visi pacientai laikytųsi šių skysčių vartojimo rekomendacijų, išskyrus atvejus, kai medicininiu požiūriu kontraindikuotina:

- per 24 valandas prieš kiekvieną epkoritamabo skyrimą suvartoti 2-3 l skysčių;
- 24 valandas prieš kiekvieną epkoritamabo skyrimą pristabdyti gydymą antihipertenziniais vaistiniais preparatais;
- epkoritamabo skyrimo dieną, prieš dozės suleidimą, į veną (i.v.) sulašinti 500 ml izotoninio tirpalo; IR
- per 24 valandas po kiekvieno epkoritamabo skyrimo suvartoti 2-3 l skysčių.

Pacientams, kuriems yra padidėjusi klinikinio navikų lizės sindromo (KNLS) rizika, rekomenduojama skirti skysčių ir profilaktinį gydymą šlapimo rūgšties kiekį mažinančiais vaistais.

Suleidus epkoritamabo, turi būti stebima, ar pacientams neatsiranda CIS ir (arba) su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo (IELSNS) požymių ir simptomų bei gydoma pagal esamos praktikos rekomendacijas. Pacientams turi būti paaiškinta, kokie yra su CIS ir IELSNS susiję požymiai ir simptomai, ir nurodyta, kad jie nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu kuriuo nors metu pasireikštų tokių požymių ar simptomų (žr. 4.4 skyrių).

Po 1-ojo ciklo 15-osios dienos 48 mg dozės skyrimo DDBLL sergančius pacientus 24 valandoms reikia hospitalizuoti ir stebėti, ar nepasireiškia CIS ir (arba) IELSNS požymiai ir simptomai.

<u>Dozės keitimas ir nepageidaujamų reakcijų gydymas</u>

Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS)
Epkoritamabu gydomiems pacientams gali išsivystyti CIS.
Įvertinkite ir gydykite kitas karščiavimo, hipoksijos ir hipotenzijos priežastis. Jei įtariamas CIS, jį reikia gydyti pagal 4 lentelėje pateiktas rekomendacijas. Pacientus, kuriems pasireiškia CIS, reikia dažniau stebėti per kitą suplanuotą epkoritamabo skyrimą.

4 lentelė. CIS laipsniai ir gydymo gairės

Laipsnis[a]	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
1 laipsnis • **Karščiavimas (temperatūra ≥ 38 °C)**	Skirti palaikomąjį gydymą, pvz., antipiretikų ir intraveninių skysčių Galima pradėti skirti deksametazoną[b] Tais atvejais, kai pacientas yra vyresnio amžiaus, navikas yra labai išplitęs, yra cirkuliuojančių naviko ląstelių, karščiavimo nepavyksta numalšinti antipiretikais • Reikia apsvarstyti galimybę taikyti anticitokininį gydymą tocilizumabu[d] Jei CIS pasireiškia kartu su IELSNS, žr. **5 lentelę**	Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol CIS reiškinys išnyks
2 laipsnis • **karščiavimas (temperatūra ≥ 38 °C)** **ir** • **hipotenzija, kai vazopresorių nereikia** **ir (arba)** • **hipoksija, kai reikia mažos tėkmės deguonies terapijos[e] pro nosies kaniulę arba pučiant deguonį šalia paciento**	Skirti palaikomąjį gydymą, pvz., antipiretikų ir intraveninių skysčių Reikia apsvarstyti galimybę skirti deksametazoną[b] Rekomenduojama taikyti anticitokininį gydymą tocilizumabu[d] Jei CIS numalšinti skiriant deksametazono ir tocilizumabo nepavyksta: • reikia skirti alternatyvų gydymą imunosupresantais[g] ir metilprednizolonu 1 000 mg per parą į veną, kol pagerės klinikinė būklė Jei CIS pasireiškia kartu su IELSNS, žr. **5 lentelę**	Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol CIS reiškinys išnyks
3 laipsnis • **karščiavimas (temperatūra ≥ 38 °C)** **ir**	Skirti palaikomąjį gydymą, pvz., antipiretikų ir intraveninių skysčių Reikia skirti deksametazoną[c]	Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol CIS reiškinys išnyks Pasireiškus 3-iojo laipsnio CIS, kuris trunka ilgiau kaip 72 valandas, gydymą epkoritamabu reikia nutraukti

Laipsnis[a]	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
• **Hipotenzija, kai reikia vazopresorių su vazopresinu arba be jo** **ir (arba)** • **Hipoksija, kai reikia didelės tėkmės deguonies terapijos[f] pro nosies kaniulę, veido kaukę, nesandarią deguonies kaukę arba „Venturi“ kaukę**	Rekomenduojama taikyti anticitokininį gydymą tocilizumabu[d] Jei CIS numalšinti skiriant deksametazono ir tocilizumabo nepavyksta: • reikia skirti alternatyvų gydymą imunosupresantais[g] ir metilprednizolonu 1 000 mg per parą į veną, kol pagerės klinikinė būklė Jei CIS pasireiškia kartu su IELSNS, žr. **5 lentelę**	Jeigu pasireiškia daugiau nei 2 atskiri 3-iojo laipsnio CIS reiškiniai ir net jeigu per 72 valandas kiekvienas iš jų pagerėja iki 2-ojo laipsnio, gydymą epkoritamabu reikia nutraukti
4 laipsnis • **karščiavimas (temperatūra ≥ 38 °C)** **ir** **Hipotenzija, kai reikia ≥ 2 vazopresorių (išskyrus vazopresiną)** **ir (arba)** • **Hipoksija, kai reikia teigiamo slėgio ventiliacijos (pvz., CPAP, BiPAP, intubacijos ir dirbtinės plaučių ventiliacijos)**	Skirti palaikomąjį gydymą, pvz., antipiretikų ir intraveninių skysčių Reikia skirti deksametazoną[c] Rekomenduojama taikyti anticitokininį gydymą tocilizumabu[d] Jei CIS numalšinti skiriant deksametazono ir tocilizumabo nepavyksta: • reikia skirti alternatyvų gydymą imunosupresantais[g] ir metilprednizolonu 1 000 mg per parą į veną, kol pagerės klinikinė būklė Jei CIS pasireiškia kartu su IELSNS, žr. **5 lentelę**	Gydymą epkoritamabu nutraukti visam laikui

[a]CIS laipsniai nustatomi pagal ASTCT sutartinius kriterijus
[b]Deksametazono reikia skirti 10–20 mg per parą (arba lygiavertę dozę)
[c]Deksametazono reikia skirti 10–20 mg į veną kas 6 val.
[d]Skirti 8 mg/kg tocilizumabo į veną per 1 valandą (viena dozė neturi viršyti 800 mg). Prireikus tocilizumabo dozę pakartoti ne anksčiau kaip po 8 val. Per 24 val. galima skirti ne daugiau kaip 2 dozes
[e]Mažos tėkmės deguonies terapija apibrėžiama kaip deguonies tiekimas < 6 l per minutę greičiu
[f]Didelės tėkmės deguonies terapija apibrėžiama kaip deguonies tiekimas ≥ 6 l per minutę greičiu.
[g]Riegler L et al. (2019)

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (IELSNS)

Turi būti stebima, ar pacientams nepasireiškia IELSNS požymių ir simptomų. Turi būti atmestos kitos neurologinių simptomų priežastys. Jei įtariamas IELSNS, jį reikia gydyti pagal 5 lentelėje pateiktas rekomendacijas.

5 lentelė. IELSNS laipsniai ir gydymo gairės

Laipsnis[a]	**Rekomenduojamas gydymas**	**Epkoritamabo dozės keitimas**
1 laipsnis[b] **ICE balas**[c] **7–9** [b] **arba sumažėjęs sąmoningumo lygis**[b]**: pabunda savaime**	Gydymas deksametazonu[d] Apsvarstyti galimybę skirti vaistinių preparatų nuo traukulių, nepasižyminčių raminamuoju poveikiu (pvz., levetiracetamo), kol IELSNS išnyks CIS kartu nepasireiškia: • anticitokininis gydymas nerekomenduojamas Jei kartu su IELSNS pasireiškia CIS: • gydymas deksametazonu[d]; • jei įmanoma, vietoj tocilizumabo rinktis alternatyvų gydymą imunosupresantais[e]	Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol reiškinys išnyks
2 laipsnis[b] **ICE balas**[c] **3–6 arba sumažėjęs sąmoningumo lygis**[b]**: pabunda kalbinamas**	Gydymas deksametazonu[f] Apsvarstyti galimybę skirti vaistinių preparatų nuo traukulių, nepasižyminčių raminamuoju poveikiu (pvz., levetiracetamo), kol IELSNS išnyks CIS kartu nepasireiškia: • anticitokininis gydymas nerekomenduojamas Jei kartu su IELSNS pasireiškia CIS: • gydymas deksametazonu[d]; • jei įmanoma, vietoj tocilizumabo rinktis alternatyvų gydymą imunosupresantais[e]	Gydymą epkoritamabu pristabdyti, kol reiškinys išnyks
3 laipsnis[b] **ICE balas**[c] **0–2** **arba sumažėjęs sąmoningumo lygis**[b]**: pabunda tik prisilietus, arba** **pasireiškia traukulių**[b]**, kurie gali būti:** • **bet kokie kliniškai pasireiškiantys, židininiai arba generalizuoti ir greitai praeinantys, traukuliai,** **arba** • **nekonvulsiniai traukuliai, matomi elektroencefalogramoje (EEG), kurie**	Gydymas deksametazonu[g] • jei atsako nėra, pradėti gydyti metilprednizolonu 1 000 mg per parą Apsvarstyti galimybę skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo), kol IELSNS išnyks CIS kartu nepasireiškia: • anticitokininis gydymas nerekomenduojamas Kartu su IELSNS pasireiškus CIS: • gydymas deksametazonu ○ jei atsako nėra, pradėti gydyti metilprednizolonu, 1 000 mg per parą • jei įmanoma, vietoj tocilizumabo rinktis alternatyvų gydymą imunosupresantais[e]	Gydymą epkoritamabu nutraukti visam laikui

Laipsnis[a]	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
praeina po intervencijos, arba padidėjęs intrakranijinis spaudimas: židininė / lokali edema[b], nustatoma atlikus neurovaizdavimo tyrimus[c]		

4 laipsnis[b] **ICE balas[c, b] 0** **arba sumažėjęs sąmoningumo lygis[b], kai yra kuri nors iš šių būsenų:** • **paciento nepavyksta pažadinti arba reikalingi intensyvūs ar kartotiniai taktiliniai dirgikliai, kurie jį pažadintų, arba** • **stuporas ar koma arba** **traukuliai[b], kurie gali būti:** • **gyvybei pavojingi ilgai (> 5 min.) trunkantys traukuliai, arba** • **pasikartojantys ir kliniškai ar elektriškai pasireiškiantys traukuliai, tarp kurių pacientas negrįžta į pradinę būseną, arba** **motoriniai sutrikimai[b]:** • **gilus židininis motorinis silpnumas, toks kaip hemiparezė arba paraparezė, arba** **padidėjęs intrakranijinis spaudimas / smegenų edema[b], kai atsiranda tokių požymių / simptomų kaip:** • **difuzinė smegenų edema, nustatoma atlikus neurovaizdavimo tyrimus, arba** • **decerebrinė ar dekortikacinė kūno padėtis,** **arba**	Gydymas deksametazonu[g] • jei atsako nėra, pradėti gydyti metilprednizolonu, 1 000 mg per parą; Apsvarstyti galimybę skirti raminamuoju poveikiu nepasižyminčių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo), kol IELSNS išnyks CIS kartu nepasireiškia: • anticitokininis gydymas nerekomenduojamas Kartu su IELSNS pasireiškus CIS: • gydymas deksametazonu; ○ jei atsako nėra, pradėti gydyti metilprednizolonu, 1 000 mg per parą; • jei įmanoma, vietoj tocilizumabo rinktis alternatyvų gydymą imunosupresantais[e]	Gydymą epkoritamabu nutraukti visam laikui

Laipsnis[a]	Rekomenduojamas gydymas	Epkoritamabo dozės keitimas
• **šeštojo galvinio nervo paralyžius arba** • **regos nervo disko edema arba** • **Kušingo triada**		
[a]IELSNS laipsniai nustatomi pagal ASTCT IELSNS sutartinius laipsnių nustatymo kriterijus [b]IELSNS laipsnis nustatomas pagal sunkiausią reiškinį (ICE balą, sąmoningumo lygį, traukulius, motorinius sutrikimus, padidėjusį IKS / smegenų edemą), kurio negalima priskirti jokiai kitai priežasčiai. [c]Jei pacientą pavyksta pažadinti ir jam galima atlikti su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusios encefalopatijos (angl. *Immune Effector Cell-Associated Encelopathy*, ICE) įvertinimą, įvertinkite: orientavimąsi (kurie yra metai, kuris yra mėnuo, kokiame yra mieste ir kokioje ligoninėje = 4 balai); įvardijimą (įvardyti 3 daiktus, pvz., parodyti į laikrodį, rašiklį, sagą = 3 balai); nurodymų vykdymą (pvz., „parodykite man 2 pirštus" arba „užsimerkite ir iškiškite liežuvį" = 1 balas); rašymą (gebėjimas parašyti standartinį sakinį = 1 balas) bei dėmesį (suskaičiuoti atgaline tvarka nuo 100 dešimtimis = 1 balas). Jei paciento pažadinti ir ICE įvertinimo atlikti nepavyksta (4 laipsnio IELSNS) = 0 balų. [d]Deksametazono reikia skirti 10 mg į veną kas 12 val. [e]Riegler L et al. (2019) [f]10–20 mg deksametazono į veną kas 12 val. [g]10–20 mg deksametazono į veną kas 6 val.		

6 lentelė. Rekomenduojami dozės pakeitimai dėl kitų nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujama reakcija[1]	Sunkumas[1]	Ką daryti
Infekcijos (žr. 4.4 skyrių)	1 – 4-ojo laipsnio	• Pacientams, kuriems yra aktyvi infekcija, gydymą epkoritamabu sustabdyti, kol infekcija nepraeis • Esant 4-ojo laipsnio reakcijai, apsvarstyti epkoritamabo vartojimo nutraukimą visam laikui
Neutropenija ar febrilinė neutropenija (žr. 4.8 skyrių)	Absoliutus neutrofilų skaičius mažesnis kaip 0,5 x 10^9/l	• Gydymą epkoritamabu sustabdyti, kol absoliutus neutrofilų skaičius bus 0,5 x 10^9/l ar didesnis
Trombocitopenija (žr. 4.8 skyrių)	Trombocitų skaičius mažesnis kaip 50 x 10^9/l	• Gydymą epkoritamabu sustabdyti, kol trombocitų skaičius bus 50 x 10^9/l ar didesnis
Kitos nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių)	3-iojo ar aukštesnio laipsnio	• Gydymą epkoritamabu sustabdyti, kol toksinis poveikis sumažės iki 1-ojo laipsnio arba pradinės reikšmės
[1]Pagal Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE*) kriterijų 5.0 versiją.		

Praleista arba atidėta dozė

Difuzinė didelių B ląstelių limfoma
Būtina skirti pakartotinį pradinį ciklą (identišką 1 ciklui su standartine CIS profilaktika):

- jei nuo pradinės dozės (0,16 mg) iki tarpinės dozės (0,8 mg) praėjo daugiau nei 8 dienos, arba
- jei nuo tarpinės dozės (0,8 mg) iki pirmosios pilnos dozės (48 mg) praėjo daugiau nei 14 dienų, arba
- jei tarp pilnų dozių (48 mg) praėjo daugiau nei 6 savaitės

Po pakartotinio pradinio ciklo paciento gydymą reikia tęsti nuo kito suplanuoto gydymo ciklo (po ciklo, kurio metu dozė buvo atidėta) 1 dienos.

Folikulinė limfoma
Būtina skirti pakartotinį pradinį ciklą (identišką 1 ciklui su standartine CIS profilaktika):

- jei nuo pradinės dozės (0,16 mg) iki tarpinės dozės (0,8 mg) praėjo daugiau nei 8 dienos, arba
- jei nuo tarpinės dozės (0,8 mg) iki antrosios tarpinės dozės (3 mg) praėjo daugiau nei 8 dienos, arba
- jei nuo antrosios tarpinės dozės (3 mg) iki pirmosios pilnos dozės (48 mg) praėjo daugiau nei 14 dienų, arba
- jei tarp bet kurių dviejų pilnų dozių (48 mg) praėjo daugiau nei 6 savaitės.

Po pakartotinio pradinio ciklo paciento gydymą reikia tęsti nuo kito suplanuoto gydymo ciklo (po ciklo, kurio metu dozė buvo atidėta) 1 dienos.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Manoma, kad pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Epkoritamabas nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Manoma, kad pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Epkoritamabas nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (apibrėžiamas kaip bendrojo bilirubino kiekis daugiau nei 3 kartus didesnis už VNR ir bet koks AST aktyvumas), o duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (apibrėžiamas kaip bendrojo bilirubino kiekis, daugiau nei 1,5–3 kartus didesnis už VNR, ir bet koks AST aktyvumas), yra nedaug. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Pacientams, kurių amžius ≥ 65 metai, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Tepkinly saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Tepkinly skirtas leisti po oda. Jį reikia leisti tik poodine injekcija, geriausia į apatinę pilvo dalį arba šlaunį. Injekcijos vietą rekomenduojama keisti iš kairės į dešinę arba atvirkščiai, ypač kai leidžiama kartą per savaitę (t. y. 1–3 ciklų metu).

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS)

Epkoritamabą vartojantiems pacientams pasireiškė CIS, kuris gali būti pavojingas gyvybei ar mirtinas. Dažniausi CIS požymiai ir simptomai yra karščiavimas, hipotenzija ir hipoksija. Kiti CIS požymiai ir simptomai, kurie pasireiškė daugiau nei dviem pacientams, yra šaltkrėtis, tachikardija, galvos skausmas ir dusulys.

Dauguma CIS reiškinių pasireiškė 1 ciklo metu ir buvo susiję su pirmąja pilna epkoritamabo doze. Profilaktiškai skirkite kortikosteroidų, kad sumažintumėte CIS riziką (žr. 4.2 skyrių).

Suleidus epkoritamabo, turi būti stebima, ar pacientams neatsiranda CIS požymių ir simptomų.

Pasireiškus pirmiesiems CIS požymiams ar simptomams, turi būti pradėtas tinkamas palaikomasis gydymas tocilizumabu ir (arba) kortikosteroidais (žr. 4.2 skyrių, 4 lentelę). Pacientams turi būti paaiškinta, kokie yra su CIS susiję požymiai ir simptomai, ir turi būti nurodyta, kad susisiektų su sveikatos priežiūros specialistu ir nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu kuriuo nors metu tokių požymių ar simptomų pasireikštų. Siekiant suvaldyti CIS, gali tekti laikinai atidėti arba visam laikui nutraukti gydymą epkoritamabu. Tai priklauso nuo CIS sunkumo (žr. 4.2 skyrių).

Po 1-ojo ciklo 15-osios dienos 48 mg dozės skyrimo DDBLL sergančius pacientus 24 valandoms reikia hospitalizuoti ir stebėti, ar nepasireiškia CIS požymiai ir simptomai.

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (IELSNS)

Epkoritamabą vartojantiems pacientams pasireiškė IELSNS, įskaitant mirtiną atvejį. IELSNS gali pasireikšti kaip afazija, pakitęs sąmoningumo lygis, susilpnėję kognityviniai gebėjimai, motorinis silpnumas, traukuliai ir smegenų edema.

Dauguma IELSNS atvejų pasireiškė 1 gydymo epkoritamabu ciklo metu, tačiau kai kurie iš jų prasidėjo vėliau.

Suleidus epkoritamabo, turi būti stebima, ar pacientams neatsiranda IELSNS požymių ir simptomų. Pasireiškus pirmiesiems IELSNS požymiams ar simptomams, turi būti pradėtas tinkamas gydymas kortikosteroidais ir raminamuoju poveikiu nepasižyminčiais vaistiniais preparatais nuo traukulių (žr. 4.2 skyrių, 5 lentelę). Pacientams turi būti paaiškinta, kokie yra su IELSNS susiję požymiai ir simptomai, ir kad šie reiškiniai gali pasireikšti vėliau. Pacientams turi būti nurodyta, kad susisiektų su sveikatos priežiūros specialistu ir nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu kuriuo nors metu tokių požymių ar simptomų pasireikštų. Gydymas epkoritamabu turi būti atidėtas arba visam laikui nutrauktas vadovaujantis rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Po 1-ojo ciklo 15-osios dienos 48 mg dozės skyrimo DDBLL sergančius pacientus 24 valandoms reikia hospitalizuoti ir stebėti, ar nepasireiškia IELSNS požymiai ir simptomai.

Sunkios infekcijos

Gydant epkoritamabu gali padidėti infekcijų rizika. Klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems epkoritamabu, pasireiškė sunkių arba mirtinų infekcijų (žr. 4.8 skyrių).

Epkoritamabo neturi būti skiriama pacientams, sergantiems kliniškai reikšminga aktyvia sistemine infekcija.
Prieš gydymą epkoritamabu ir jo metu prireikus profilaktiškai turi būti skiriama antimikrobinių vaistinių preparatų (žr. 4.2 skyrių). Prieš leidžiant epkoritamabo ir jo suleidus reikia stebėti, ar pacientams neatsirado infekcijos požymių ir simptomų, ir tinkamai gydyti. Pasireiškus febrilinei neutropenijai, pacientus reikia ištirti dėl galimos infekcijos bei gydyti antibiotikais, skysčiais ir skirti kitą palaikomąjį gydymą pagal vietines gaires.

Naviko lizės sindromas (NLS)

Epkoritamabu gydomiems pacientams nustatyta NLS atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems yra padidėjusi NLS rizika, rekomenduojama skirti skysčių ir profilaktinį gydymą šlapimo rūgšties kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais. Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda NLS požymių arba simptomų, ypač pacientams, kuriems navikas yra labai išplitęs arba greitai proliferuojantis ir pacientams, kurių inkstų funkcija yra susilpnėjusi. Pacientams reikia atlikti biocheminius kraujo tyrimus ir nedelsiant skirti gydymą, esant pakitimams.

Naviko simptomų paūmėjimas

Buvo gauta pranešimų apie epkoritamabu gydytiems pacientams pasireiškusį naviko simptomųpaūmėjimą (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškimas gali apimti lokalizuotą skausmą ir tinimą. Remiantis epkoritamabo veikimo mechanizmu, tikėtina, kad naviko simptomų paūmėjimas pasireiškia greičiausiai dėl T ląstelių susikaupimo naviko audiniuose po epkoritamabo skyrimo.

Specifinių naviko simptomų paūmėjimo rizikos veiksnių nenustatyta, tačiau, komplikacijų ir sergamumo rizika dėl masės efekto, antrinio naviko simptomų paūmėjimui, yra didesnė pacientams, kurių navikinio audinio masė yra didelė ir lokalizuojasi (yra) arti kvėpavimo takų ir (arba) gyvybiškai svarbaus organo. Pacientai, gydomi epkoritamabu, turi būti stebimi ir vertinami dėl naviko išplitimo kritinėse anatominėse vietose.

CD20-neigiama liga

Duomenų apie CD20-neigiama DDBLL ir CD20-neigiama FL sergančių pacientų gydymą epkoritamabu yra nedaug, ir galimai CD20-neigiama DDBLL ir CD20-neigiama FL sergantiems pacientams gydymas gali būti mažiau naudingas nei atitinkamai CD20-teigiama DDBLL ir CD20-teigiama FL sergantiems pacientams. Reikia įvertinti galimą CD20-neigiama DDBLL ir FL sergančių pacientų gydymo epkoritamabu riziką ir naudą.

Paciento kortelė

Gydytojas privalo informuoti pacientą apie CIS ir IELSNS riziką bei bet kokius CIS ir IELSNS požymius ir simptomus. Pacientams turi būti nurodyta nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei jiems pasireiškia CIS ir (arba) IELSNS požymių ir simptomų. Pacientams turi būti suteikta paciento kortelė ir nurodyta, kad kortelę reikia nešiotis visą laiką. Šioje kortelėje aprašomi CIS ir IELSNS simptomai, kurių pasireiškimas turėtų paskatinti pacientą nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos.

Imunizacija

Gydant epkoritamabu negalima skirti gyvųjų ir (arba) gyvųjų susilpnintų vakcinų. Tyrimų su pacientais, kurie buvo paskiepyti gyvosiomis vakcinomis, neatlikta.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 21,9 mg sorbitolio, tai atitinka 27,33 mg/ml.

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 0,42 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,4 mg/ml. Polisorbatas 80gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Dėl epkoritamabo gali laikinai padidėti tam tikrų uždegimą skatinančių citokinų kiekis, dėl to gali būti slopinamas CYP450 fermentų aktyvumas. Pradėjus epkoritamabu gydyti pacientus, gydomus CYP450 substratais su siauru terapinio poveikio indeksu, reikia apsvarstyti terapinio poveikio stebėjimo tikslingumą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia nurodyti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo epkoritamabu metu ir paskui bent 4 mėnesius po paskutinės dozės suleidimo. Prieš pradėdami gydyti epkoritamabu vaisingo amžiaus moteris, ištirkite, ar jos nėra nėščios.

Nėštumas

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, epkoritamabą skiriant nėščioms moterims jis gali pakenkti vaisiui, įskaitant sukelti B ląstelių limfocitopeniją, normalaus imuninio atsako pakitimus. Duomenų apie epkoritamabo vartojimą nėštumo metu nėra. Epkoritamabo poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta. IgG1 antikūnai, tokie kaip epkoritamabas, gali prasiskverbti pro placentą ir sukelti poveikį vaisiui. Įspėkite nėščias moteris apie galimą pavojų vaisiui.
Epkoritamabo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar epkoritamabas išsiskiria į motinos pieną ir koks yra jo poveikis pieno gamybai. Kadangi žinoma, kad IgG antikūnų patenka į motinos pieną, epkoritamabo poveikį naujagimiams gali lemti jo buvimas žindančių motinų piene. Gydymo epkoritamabu metu ir paskui bent 4 mėnesius po paskutinės dozės žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Epkoritamabo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių). Epkoritamabo poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Epkoritamabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Dėl galimo IELSNS pacientams reikia patarti būti atsargiems vairuojant, važiuojant dviračiu arba valdant sunkiuosius ar potencialiai pavojingus mechanizmus (arba tokios veiklos vengti, jei pasireiškia simptomai).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Epkoritamabo saugumas buvo įvertintas neatsitiktinių imčių vienos grupės tyrime GCT3013-01, kuriame dalyvavo 382 recidyvuojančia arba refrakteria didelių B ląstelių limfoma (N = 167),

folikuline limfoma (N = 129) ir folikuline limfoma (3 žingsnių dozės didinimo grafikas, N = 86) sergantys pacientai, kuriems anksčiau buvo taikytos bent dvi sisteminio gydymo eilės, įskaitant visus pacientus, kurie buvo įtraukti į 48 mg doze gydomą grupę ir gavo bent vieną epkoritamabo dozę.

Epkoritamabo ekspozicijos trukmės mediana buvo 4,9 mėn. (intervalas: nuo < 1 iki 30 mėn.).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (≥ 20 %) buvo CIS, reakcijos injekcijos vietoje, nuovargis, virusinė infekcija, neutropenija, raumenų ir kaulų skausmas, karščiavimas ir viduriavimas.

Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 50 % pacientų. Dažniausia sunki nepageidaujama reakcija (≥ 10 %) buvo citokinų išsiskyrimo sindromas (34 %). Keturiolikai pacientų (3,7 %) pasireiškė mirtina nepageidaujama reakcija (9 [2,4 %] pacientams pasireiškė pneumonija, 4 [1,0 %] – virusinė infekcija ir 1 [0,3 %] pacientui – IELSNS).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, pasireiškė 6,8 % pacientų. Gydymą epkoritamabu dėl pneumonijos reikėjo nutraukti 14 (3,7 %) pacientams, dėl virusinės infekcijos 8 (2,1 %) pacientams, dėl nuovargio 2 (0,5 %) pacientams, dėl CIS, IELSNS, ar viduriavimo – po 1 (0,3 %) pacientą dėl kiekvieno reiškinio.

Dozę dėl nepageidaujamų reakcijų reikėjo atidėti 42 % pacientų. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių dozę reikėjo atidėti (≥ 3 %), buvo virusinės infekcijos (17 %), CIS (11 %), neutropenija (5,2 %), pneumonija (4,7 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (4,2 %) ir karščiavimas (3,7 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų metu epkoritamabo sukeltos nepageidaujamos reakcijos (7 lentelė) yra išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir jų dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); retas (nuo ≥ 1/10 000 to < 1/1 000); labai retas (< 1/10 000).
Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios recidyvuojančia arba refrakteria DBLL arba FL sergantiems ir epkoritamabu gydytiems pacientams tyrimo GCT3013-01 metu

Organų sistemų klasė / pasirinktinas terminas arba nepageidaujama reakcija	Visų laipsnių	3–4 laipsnio
Infekcijos ir infestacijos		
Virusinė infekcija[a]	Labai dažnas	Dažnas
Pneumonija[b]	Labai dažnas	Dažnas
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija[c]	Labai dažnas	Dažnas
Grybelinė infekcija[d]	Dažnas	
Sepsis[e]	Dažnas	Dažnas
Celiulitas	Dažnas	Dažnas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		
Naviko simptomų paūmėjimas	Dažnas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Neutropenija[f]	Labai dažnas	Labai dažnas
Anemija[g]	Labai dažnas	Dažnas
Trombocitopenija[h]	Labai dažnas	Dažnas
Limfopenija[i]	Labai dažnas	Dažnas
Febrilinė neutropenija	Dažnas	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai		
Citokinų išsiskyrimo sindromas[j]	Labai dažnas	Dažnas

Organų sistemų klasė / pasirinktinas terminas arba nepageidaujama reakcija	Visų laipsnių	3–4 laipsnio
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Apetito sumažėjimas	Labai dažnas	Nedažnas
Hipokalemija	Dažnas	Dažnas
Hipofosfatemija	Dažnas	Dažnas
Hipomagnezemija	Dažnas	Nedažnas
Naviko lizės sindromas[k]	Dažnas	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai		
Galvos skausmas	Labai dažnas	Nedažnas
Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas[j]	Dažnas	
Širdies sutrikimai		
Širdies aritmijos[l]	Dažnas	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Pleuros efuzija	Dažnas	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Viduriavimas	Labai dažnas	Nedažnas
Pilvo skausmas[m]	Labai dažnas	Dažnas
Pykinimas	Labai dažnas	Nedažnas
Vėmimas	Dažnas	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Išbėrimas[n]	Labai dažnas	
Niežėjimas	Dažnas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Raumenų ir kaulų skausmas[o]	Labai dažnas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Reakcijos injekcijos vietoje[p]	Labai dažnas	
Nuovargis[q]	Labai dažnas	Dažnas
Karščiavimas[r]	Labai dažnas	Dažnas
Edema[s]	Labai dažnas	Dažnas
Tyrimai		
Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	Dažnas
Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	Dažnas
Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	Dažnas	
Natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimas[t]	Dažnas	Nedažnas
Šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	

Nepageidaujamų reakcijų laipsniai buvo nustatyti pagal 5.0 versijos NCI CTCAE

[a]Virusinė infekcija apima COVID-19, citomegalo viruso sukeltą chorioretinitą, citomegalo viruso sukeltą kolitą, citomegalo viruso infekciją, citomegalo viruso pakartotinį suaktyvėjimą, virusinį gastroenteritą, paprastąją pūslelinę, paprastosios pūslelinės pakartotinį suaktyvėjimą, pūslelinės viruso infekciją, juostinę pūslelinę, burnos *herpes* infekciją, pokovidinį sindromą ir *varicella zoster* virusinę infekciją

[b]Pneumonija apima COVID-19 pneumoniją ir pneumoniją

[c]Viršutinių kvėpavimo takų infekcija apima laringitą, faringitą, respiracinio sincitinio viruso sukeltą infekciją, rinitą, rinovirusinę infekciją ir viršutinių kvėpavimo takų infekciją

[d]Grybelinės infekcijos apima kandidozę, stemplės kandidozę, burnos kandidozę bei burnos ir ryklės kandidozę

[e]Sepsis apima bakteremiją, sepsį ir septinį šoką
[f]Neutropenija apima neutropeniją ir sumažėjusį neutrofilų skaičių
[g]Anemija apima anemiją ir sumažėjusią feritino koncentraciją serume
[h]Trombocitopenija apima sumažėjusį trombocitų skaičių ir trombocitopeniją
[i]Limfopenija apima limfocitų skaičiaus sumažėjimą ir limfopeniją
[j]Reiškiniai, kurių laipsniai buvo nustatomi pagal Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos (angl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) konsensuso kriterijus
[k]Klinikinio naviko lizės sindromo laipsniai buvo nustatomi remiantis Kairo-Bišopo kriterijais
[l]Širdies aritmijos apima bradikardiją, sinusinę bradikardiją, sinusinę tachikardiją, supraventrikulinę tachikardiją ir tachikardiją
[m]Pilvo skausmas apima diskomfortą pilve, pilvo skausmą, apatinės pilvo dalies skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą ir pilvo skausmingumą
[n]Išbėrimas apima išbėrimą, eriteminį bėrimą, makulinį bėrimą, makulopapulinį bėrimą, papulinį bėrimą, niežtintį bėrimą, pustulinį bėrimą ir vezikulinį bėrimą
[o]Raumenų ir kaulų skausmas apima nugaros skausmą, kaulų skausmą, šono skausmą, krūtinės raumenų ir kaulų skausmą, mialgiją, kaklo skausmą, su širdimi nesusijusį krūtinės skausmą, skausmą, galūnių skausmą ir stuburo skausmą
[p]Reakcijos injekcijos vietoje apima kraujosruvą injekcijos vietoje, eritemą injekcijos vietoje, hipertrofiją injekcijos vietoje, uždegimą injekcijos vietoje, gumbą injekcijos vietoje, mazgelį injekcijos vietoje, edemą injekcijos vietoje, skausmą injekcijos vietoje, niežėjimą injekcijos vietoje, bėrimą injekcijos vietoje, reakciją injekcijos vietoje, patinimą injekcijos vietoje ir dilgėlinę injekcijos vietoje
[q]Nuovargis apima asteniją, nuovargį ir letargiją
[r]Karščiavimas apima kūno temperatūros padidėjimą ir karščiavimą
[s]Edema apima veido edemą, generalizuotą edemą, edemą, periferinę edemą, periferinį patinimą, patinimą ir veido patinimą
[t]Natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimas apima natrio koncentracijos kraujyje sumažėjimą ir hiponatremiją

<u>Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas</u>

Citokinų išsiskyrimo sindromas

<u>2 žingsnių dozės didinimo grafikas (didelių B ląstelių limfoma ir folikulinė limfoma)</u>
Tyrimo GCT3013-01 metu bet kurio laipsnio CIS pasireiškė 58 % (171 iš 296) pagal 2 žingsnių dozės didinimo grafiką epkoritamabu gydytų pacientų, sergančių didelių B ląstelių limfoma ir folikuline limfoma. 1 laipsnio pasireiškimo dažnis buvo 35 %, 2 laipsnio – 21 %, o 3 laipsnio – 2,4 % pacientų. Pasikartojantis CIS pasireiškė 21 % pacientų. Bet kurio laipsnio CIS 9.8 % pacientų pasireiškė po pradinės dozės (1 ciklo 1 dieną); 13 % – po tarpinės dozės (1 ciklo 8 dieną); 51 % – po pirmosios pilnos dozės (1 ciklo 15 dieną), 6,5 % po antrosios pilnos dozės (1 ciklo 22 dieną) ir 3,7 % po trečiosios pilnos dozės (2 ciklo 1 dieną) ar vėliau. Laiko mediana iki CIS pasireiškimo pradžios nuo paskutinės suleistos epkoritamabo dozės buvo 2 dienos (intervalas: 1–12 d.). Laiko mediana iki pasireiškimo pradžios nuo pirmosios pilnos dozės buvo 19,3 val. (intervalas: nuo < 0,1 iki 7 d.). CIS išnyko 99 % pacientų, o CIS reiškinių trukmės mediana buvo 2 dienos (intervalas: 1–54 d.).

Tarp 171 paciento, kuriam pasireiškė CIS, dažniausi CIS požymiai ir simptomai buvo karščiavimas (99 %), hipotenzija (32 %) ir hipoksija (16 %). Kiti ≥ 3 % pacientų pasireiškę CIS požymiai ir simptomai buvo šaltkrėtis (11 %), tachikardija (įskaitant sinusinę tachikardiją [11 %]), galvos skausmas (8,2 %), pykinimas (4,7 %) ir vėmimas (4,1 %). 4,1 % pacientų, kuriems pasireiškė CIS, kartu buvo nustatytas ir praeinantis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (ALT arba AST > 3 x VNR). Stebėjimo ir gydymo gairės pateikiamos 4.2 ir 4.4 skyriuose.

<u>3 žingsnių dozės didinimo grafikas (folikulinė limfoma)</u>
Tyrimo GCT3013-01 metu bet kurio laipsnio CIS pasireiškė 49 % (42 iš 86) pacientų, gydytų epkoritamabu pagal folikulinei limfomai gydyti rekomenduojamą 3 žingsnių dozės didinimo grafiką. 1 laipsnio pasireiškimo dažnis buvo 40 %, 2 laipsnio – 9 %. ≥ 3 laipsnio CIS reiškinių nenustatyta.

Pasikartojantis CIS pasireiškė 23 % pacientų. Dauguma CIS reiškinių atsirado 1 ciklo metu, 48 % pacientų patyrė reiškinį. 1 ciklo metu CIS 12 % pacientų pasireiškė po pradinės dozės (1 ciklo 1 dieną), 5,9 % po tarpinės dozės (1 ciklo 8 dieną); 15 % – po antrosios tarpinės dozės (1 ciklo 15 dieną) ir 37 % – po pirmosios pilnos dozės (1 ciklo 22 dieną). Laiko mediana iki CIS pasireiškimo pradžios nuo paskutinės suleistos epkoritamabo dozės buvo 59 valandos (intervalas: 1-8 d.). Laiko mediana iki pasireiškimo pradžios nuo pirmosios pilnos dozės buvo 61 val. (intervalas: 1-8 d.). CIS išnyko 100 % pacientų, o CIS reiškinių trukmės mediana buvo 2 dienos (intervalas: 1–14 d.).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos dėl CIS pasireiškė 28 % pacientų, gydytų epkoritamabu. Dozę dėl CIS reikėjo atidėti 19 % pacientų, gydytų epkoritamabu.

Tarp 42 pacientų, kuriems vartojant rekomenduojamą dozę pasireiškė CIS, dažniausi (≥ 10 %) CIS požymiai ir simptomai buvo karščiavimas (100 %) ir hipotenzija (14 %). Kartu su kortikosteroidais tocilizumabas CIS reiškiniui gydyti buvo skiriamas 12 % pacientų.

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas

Tyrimo GCT3013-01 metu IELSNS pasireiškė 4,7 % (18 iš 382) epkoritamabu gydytų pacientų: 3,1 % 1 laipsnio ir 1,3 % 2 laipsnio. Vienam pacientui (0,3 %) pasireiškė 5 laipsnio (mirtinas) IELSNS. Laiko mediana iki pirmojo IELSNS pasireiškimo nuo gydymo epkoritamabu pradžios (1 ciklo 1 dienos) buvo 18 d. (intervalas: 8-141 d.). Skiriant palaikomąjį gydymą, 94 % pacientų (17 iš 18) IELSNS išnyko. Laiko iki IELSNS išnykimo mediana buvo 2 dienos (intervalas: 1–9 d.). Iš 18 pacientų, kuriems pasireiškė IELSNS, 11 % pacientų IELSNS prasidėjo anksčiau nei CIS, 44 % pacientų – kartu su CIS, 17 % pacientų – po CIS pradžios, o 28 % pacientų – nesant CIS.

Sunkios infekcijos

Didelių B ląstelių limfoma
Tyrimo GCT3013-01 metu bet kurio laipsnio sunkios infekcijos pasireiškė 25 % (41 iš 167) epkoritamabu gydytų pacientų, sergančių didelių B ląstelių limfoma. Dažniausios sunkios infekcijos buvo COVID-19 (6,6 %), COVID-19 pneumonija (4,2 %), pneumonija (3,6 %), sepsis (2,4 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (1,8 %), bakteremija (1,2 %) ir septinis šokas (1,2 %). Laiko iki pirmosios sunkios infekcijos pradžios nuo gydymo epkoritamabu pradžios (1 ciklo 1 dienos) mediana buvo 56 dienos (intervalas: 4–631 d.), o trukmės mediana buvo 15 dienų (intervalas: 4–125 d.). 5 laipsnio infekcijos pasireiškė 7 (4,2 %) pacientams.

Folikulinė limfoma
Tyrimo GCT3013-01 metu bet kurio laipsnio sunkios infekcijos pasireiškė 32 % (68 iš 215) epkoritamabu gydomų pacientų, sergančių folikuline limfoma. Tarp dažniausių sunkių infekcijų buvo COVID-19 (8,8 %), COVID-19 sukelta pneumonija (5,6 %), pneumonija (3,7 %), šlapimo takų infekcija (1,9 %) ir *Pneumocystis jirovecii* sukeliama pneumonija (1,4 %). Laiko iki pirmosios sunkios infekcijos pradžios nuo gydymo epkoritamabu pradžios (1 ciklo 1 dienos) mediana buvo 81 diena (intervalas: 1-636 d.), o trukmės mediana buvo 18 dienų (intervalas: 4-249 d.). 5 laipsnio infekcijos pasireiškė 8 (3,7 %) pacientų, 6 (2,8 %) iš jų buvo priskiriamos sukeltoms COVID-19 arba COVID-19 pneumonijos.

Neutropenija

Tyrimo GCT3013-01 metu bet kurio laipsnio neutropenija pasireiškė 28 % (105 iš 382) pacientų, įskaitant 23 % pacientų, kuriems pasireiškė 3–4 laipsnio reiškiniai. Laiko iki pirmojo neutropenijos / sumažėjusio neutrofilų skaičiaus epizodo pradžios mediana buvo 65 dienos (intervalas: 2–750 d.), o trukmės mediana buvo 15 dienų (intervalas: 2–415 d.). Tarp 105 pacientų, kuriems pasireiškė neutropenijos / sumažėjusio neutrofilų skaičiaus reiškinių, 61 % pacientų šiems reiškiniams gydyti buvo skirti G-CSF.

Naviko lizės sindromas

Tyrimo GCT3013-01 metu NLS nustatytas 1,0 % (4 iš 382) pacientų. Pasireiškimo laiko mediana buvo 18 dienų (intervalas: 8–33 dienos), trukmės mediana 3 dienos (intervalas: 2–4 dienos).

Naviko simptomų paūmėjimas
Tyrimo GCT3013-01 metu naviko simptomų paūmėjimas pasireiškė 1,6 % (6 iš 382) pacientų, visi atvejai buvo 2-ojo laipsnio. Pasireiškimo laiko mediana buvo 19,5 dienos (intervalas 9–34 dienos), trukmės mediana 9 dienos (intervalas 1–50 dienų).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju reikia stebėti, ar pacientui neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir nedelsiant taikyti tinkamą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistai, kiti priešnavikiniai vaistai, ATC kodas – L01FX27.

Veikimo mechanizmas

Epkoritamabas yra humanizuotas IgG1 bispecifinis antikūnas, kuris jungiasi prie specifinio ekstraląstelinio CD20 epitopo ant B ląstelių ir CD3 ant T ląstelių. Epkoritamabo veikimas priklauso nuo vienu metu vykstančio epkoritamabo susijungimo su CD20 ekspresuojančiomis vėžio ląstelėmis ir CD3 ekspresuojančiomis endogeninėmis T ląstelėmis. Tai skatina specifinį T ląstelių aktyvinimą ir T ląstelių lemiamą CD20 ekspresuojančių ląstelių žūtį.

Epkoritamabo Fc regionas yra nuslopintas, kad būtų išvengta nuo taikinio nepriklausomų imuninių efektorių mechanizmų, tokių kaip nuo antikūnų priklausomas ląstelių citotoksiškumas (angl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), nuo komplemento priklausomas ląstelių citotoksiškumas (angl. *complement-dependent cellular cytotoxicity*, CDC) ir nuo antikūnų priklausoma ląstelių fagocitozė (angl. *antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP).

Farmakodinaminis poveikis

Epkoritamabas sukėlė greitą ir ilgalaikį cirkuliuojančių B ląstelių nykimą (apibrėžiamą kaip CD19 B ląstelių skaičius ≤ 10 ląstelių/µl) tiriamiesiems, kuriems gydymo pradžioje buvo aptinkama B ląstelių. Gydymo pradžioje cirkuliuojančių B ląstelių buvo aptinkama 21 % tiriamųjų (n = 33), sergančių DDBLL, ir 50 % tiriamųjų (n = 56), sergančių FL. Nustatytas laikinas cirkuliuojančių T ląstelių kiekio sumažėjimas iš karto po kiekvienos 1 ciklo dozės, o vėliau – T ląstelių kiekio padidėjimas tolesnių ciklų metu.

Tyrimo GCT3013-01 metu DBLL sergantiems pacientams po oda suleidus epkoritamabą pagal rekomenduojamą 2 žingsnių dozės didinimo grafiką, praeinantis ir nedidelis atrinktų cirkuliuojančių citokinų (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 ir IL-10) padidėjimas dažniausiai pasireiškė po pirmosios pilnos dozės (48 mg), o didžiausias kiekis susidarė nuo dozės suleidimo praėjus nuo 1 iki 4 dienų. Prieš leidžiant tolesnę pilną dozę citokinų kiekis sumažėjo iki gydymo pradžioje buvusio kiekio, tačiau po 1-ojo ciklo taip pat gali būti stebimas citokinų kiekio padidėjimas.
Tyrimo GCT3013-01 metu FL sergantiems pacientams po oda suleidus epkoritamabą pagal rekomenduojamą 3 žingsnių dozės didinimo grafiką, IL-6 koncentracijos mediana, susijusi su CIS

rizika, išliko nuolat maža po kiekvienos dozės 1 ir tolesnių ciklų metu, ypač po pirmosios pilnos dozės, palyginti su pacientais, kuriems buvo skirtas 2 žingsnių dozės didinimas.

Imunogeniškumas

Dažnai buvo aptinkama antikūnų prieš vaistą (APV). Gydymo metu susidariusių APV dažnis taikant 2 žingsnių dozės didinimo grafiką (0,16/0,8/48 mg) tyrimų GCT3013-01 ir GCT3013-04 bendroje DDBLL ir FL populiacijoje atitinkamai buvo 3,4 % (3,4 % teigiamų, 93,9 % neigiamų ir 2,7 % neaiškių, N = 261 vertintinų pacientų) ir 3,3 % (3,3 % teigiamų, 95 % neigiamų ir 1,7 % neaiškių, N = 60 vertintinų pacientų).
Gydymo metu susidariusių APV dažnis, skiriant 3 žingsnių dozės didinimo grafiką (0,16/0,8/3/48 mg) tyrimo GCT3013-01 sergančiųjų FL optimizavimo kohortoje buvo 7 % (7 % teigiamų, 91,5 % neigiamų ir 1,4 % neaiškių, N = 71 vertintinų pacientų). Tiriamasis priskiriamas neaiškių kategorijai, jeigu pacientui pradinio įvertinimo metu patvirtintas teigiamas APV tyrimo rezultatas, bet nėra patvirtinto teigiamo tyrimo rezultato gydymo metu įrašo arba jeigu patvirtinto teigiamo APV tyrimo rezultato gydymo metu titras yra toks pat arba mažesnis už nustatytą pradinio įvertinimo metu.

APV įtakos farmakokinetikai, veiksmingumui ar saugumui stebėta nebuvo, tačiau duomenų vis dar yra nedaug. Neutralizuojantys antikūnai vertinti nebuvo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Difuzinė didelių B ląstelių limfoma
Tyrimas GCT3013-01 (EPCORE NHL-1) buvo atvirasis kelių kohortų daugiacentris vienos grupės tyrimas, kurio metu buvo vertinamas epkoritamabo monoterapijos skyrimas recidyvuojančia arba refrakteria didelių B ląstelių limfoma (DBLL), įskaitant difuzinę didelių B ląstelių limfomą (DDBLL), sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytos bent dvi sisteminio gydymo eilės. Tyrimą sudarė dozės didinimo ir išplėtimo dalys. Tyrimo išplėtimo dalis apėmė agresyvios ne Hodžkino limfomos (aNHL) kohortą, indolentinės NHL (iNHL) kohortą ir mantijos ląstelių limfomos (MLL) kohortą. Pagrindinę aNHL kohortą sudarė DBLL sergantys pacientai (N = 157), įskaitant DDBLL sergančius pacientus (N = 139, iš jų 12 pacientų turėjo MYC, BCL2 ir (arba) BCL6 persitvarkymus, t. y. DH/TH), didelio laipsnio B ląstelių limfoma (DLBLL) (N = 9) sergančius pacientus, 3B laipsnio folikuline limfoma (FL) sergančius pacientus (N = 5) ir pacientus, sergančius pirmine tarpuplaučio B ląstelių limfoma (PTBLL) (N = 4). DDBLL kohortoje 29 % (40/139) pacientų buvo DDBLL, transformuota iš indolentinės limfomos. Į tyrimą įtraukti pacientai turėjo atitikti šiuos kriterijus: dokumentais patvirtinta CD20+ brandžių B ląstelių neoplazma pagal PSO 2016 m. arba 2008 m. klasifikaciją, remiantis reprezentatyvia patologijos ataskaita, ankstesnė autologinė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (KKLT) buvo nesėkminga arba KKLT nebuvo galima atlikti, limfocitų skaičius buvo $< 5\times10^9$/l, ir anksčiau buvo taikytas bent vienas gydymo būdas, apimantis monokloninius antikūnus prieš CD20.
Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių limfoma buvo išplitusi į centrinę nervų sistemą (CNS), kurie anksčiau buvo gydyti taikant alogeninę KKLT arba solidinio organo transplantaciją, kurie sirgo lėtinėmis besitęsiančiomis infekcinėmis ligomis, bet kurie pacientai, kuriems nustatytas susilpnėjęs T ląstelių imunitetas, kurių kreatinino klirensas buvo mažesnis nei 45 ml/min., alaninaminotransferazės aktyvumas > 3 kartus viršijo viršutinę normos ribą, širdies išstūmimo frakcija buvo mažesnė nei 45 % ir kurie sirgo kliniškai reikšminga širdies ir kraujagyslių liga. Veiksmingumas buvo įvertintas 139 DDBLL sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi bent viena po oda leidžiama epkoritamabo doze 4 savaičių (t. y. 28 dienų) ciklais. Epkoritamabo monoterapija pagal rekomenduojamą 2 žingsnių dozės didinimo grafiką buvo skiriama taip:

- 1 ciklas: 0,16 mg epkoritamabo 1 dieną, 0,8 mg 8 dieną, 48 mg 15 ir 22 dienomis;
- 2–3 ciklai: 48 mg epkoritamabo 1, 8, 15 ir 22 dienomis;
- 4–9 ciklai: 48 mg epkoritamabo 1 ir 15 dienomis;
- 10 ir tolesni ciklai: 48 mg epkoritamabo 1 dieną.

Pacientai epkoritamabu buvo toliau gydomi, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis.

Demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos pateikti (-os) 8 lentelėje.

8 lentelė. DDBLL sergančių pacientų demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos tyrimo GCT3013-01 metu

Charakteristikos	**(N = 139)**
Amžius	
Mediana, metais (min., maks.)	66 (22, 83)
< 65 m., n (%)	66 (47)
Nuo 65 iki < 75 m., n (%)	44 (32)
≥ 75 m., n (%)	29 (21)
Vyrai, n (%)	85 (61)
Rasė, n (%)	
Baltaodžiai	84 (60)
Azijiečiai	27 (19)
Kiti	5 (4)
Nenurodyta	23 (17)
Fizinė būklė pagal ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Ligos stadija[c] pirminės diagnozės metu, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Anksčiau skirtų gydymo nuo limfomos eilių skaičius	
Mediana (min., maks.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
DDBLL ligos istorija; n (%)	
Nauja DDBLL	97 (70)
DDBLL transformuota iš indolentinės limfomos	40 (29)
Centrinės laboratorijos atlikta FISH analizė[d], N = 88	
Limfoma su dviem / trimis genetiniais persitvarkymais, n (%)	12 (14)
Ankstesnė autologinė KKLT	26 (19)
Ankstesnė terapija; n (%)	
Ankstesnis gydymas CAR-T	53 (38)
Pirminė refrakteri liga[a]	82 (59)
Refrakteri ≥ 2 anksčiau vienai po kitos skirtoms gydymo nuo limfomos eilėms[b]	104 (75)
Refrakteri paskutinei sisteminės priešnavikinės terapijos linijai[b]	114 (82)
Refrakteri ankstesnei terapijai prieš CD20	117 (84)
Refrakteri CAR-T	39 (28)

[a]Laikoma, kad pacientui yra pirminis refrakterumas, jei pacientas atsparus pirmosios eilės gydymui nuo limfomos.
[b]Laikoma, kad pacientui yra refrakteri liga, jei liga progresuoja gydymo metu arba per < 6 mėnesius po gydymo užbaigimo. Laikoma, kad pacientui yra recidyvuojanti liga, jei liga pasikartojo praėjus ≥ 6 mėnesiams po gydymo užbaigimo.
[c]Stadija pagal Ann Arbor.
[d]*Post hoc* FISH analizė centrinėje laboratorijoje buvo atlikta naudojant prieinamus diagnostinius pradinius naviko audinio pjūvius, gautus iš 88 DDBLL sergančių pacientų.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo nustatyta remiantis bendru atsako dažniu (BAD), kurį pagal Lugano kriterijus (2014 m.) nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK). Tolesnio stebėjimo laiko mediana buvo 15,7 mėnesio (intervalas: 0,3–23,5 mėn.). Ekspozicijos trukmės mediana buvo 4,1 mėnesio (intervalas: 0–23 mėn.).

9 lentelė. Veiksmingumo DDBLL sergantiems pacientams rezultatai tyrimo GCT3013-01 metu[a]

Vertinamoji baigtis NPK vertinimas	Epkoritamabas (N = 139)
BAD[b], n (%)	86 (62)
(95 % PI)	(53,3; 70)
VA[b], n (%)	54 (39)
(95 % PI)	(30,7; 47,5)
DA, n (%)	32 (23)
(95 % PI)	(16,3; 30,9)
AT[b]	
Mediana (95 % PI), mėnesiais	15,5 (9,7; NP)
VAT[b]	
Mediana (95 % PI), mėnesiais	NP (12,0; NP)
LIA mediana (intervalas), mėnesiais	1,4 (1; 8,4)
PI = pasikliautinasis intervalas; VA = visiškas atsakas; AT = atsako trukmė; VAT = visiško atsako trukmė; NPK = nepriklausomas peržiūros komitetas; BAD = bendras atsako dažnis; DA = dalinis atsakas; LIA = laikas iki atsako [a]Pagal Lugano kriterijus (2014 m.) nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK) [b]Įtraukti pacientai, kuriems pagal Lugano kriterijus nustatyta pradinė PL arba pagal LYRIC kriterijus nustatyta IR, kurie vėliau pasiekė DA arba VA.	

Laiko iki VA mediana buvo 2,6 mėnesio (intervalas: 1,2 – 10,2 mėn.).

Folikulinė limfoma

Tyrimas GCT3013-01 buvo atvirasis kelių kohortų daugiacentris vienos grupės tyrimas, kurio metu buvo vertinama epkoritamabo monoterapijos veiksmingumas ir saugumas, skiriant jį recidyvuojančia arba refrakteria folikuline limfoma (FL) sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytos dvi ar daugiau sisteminio gydymo eilės. Tyrimą sudarė dozės didinimo, išplėtimo ir 3 žingsnių dozės didinimo optimizavimo dalys. Tyrimo išplėtimo dalis apėmė agresyvios ne Hodžkino limfomos (aNHL) kohortą, indolentinės NHL (iNHL) kohortą ir mantijos ląstelių limfomos (MLL) kohortą. Pagrindinę iNHL kohortą sudarė FL sergantys pacientai. Į tyrimą įtraukti pacientai turėjo atitikti šiuos kriterijus: dokumentais patvirtinta CD20+ brandžių B ląstelių neoplazma pagal PSO 2016 m. arba 2008 m. klasifikaciją, remiantis reprezentatyvia patologijos ataskaita, su pradinės diagnozės metu histologiškai patvirtinta FL 1-3A be klinikinių arba patologinių transformacijos požymių. Visi pacientai sirgo recidyvuojančia arba refrakteria paskutinei anksčiau skirtai gydymo eilei liga ir anksčiau gydyti bent 2 sisteminio priešnavikinio gydymo eilėmis, įskaitant bent 1 gydymo būdą, apimantį monokloninius antikūnus prieš CD20 ir alkilinantį vaistinį preparatą arba lenalidomidą. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių limfoma buvo išplitusi į CNS, kurie anksčiau buvo gydyti taikant alogeninę KKLT arba solidinio organo transplantaciją, kurie sirgo aktyviomis besitęsiančiomis infekcinėmis ligomis, kuriems nustatytas susilpnėjęs T ląstelių imunitetas, kurių kreatinino klirensas buvo mažesnis nei 45 ml/min., kurių alaninaminotransferazės aktyvumas > 3 kartus viršijo viršutinę normos ribą ir širdies išstūmimo frakcija buvo mažesnė nei 45 %. Veiksmingumas buvo įvertintas 128 pacientams, kurie buvo gydomi po oda (s.c.) leidžiamu epkoritamabu 4 savaičių (t. y., 28 dienų) ciklais. Epkoritamabo monoterapija buvo skiriama pagal 2 žingsnių dozės didinimo grafiką taip:

- 1 ciklas: 0,16 mg epkoritamabo 1 dieną, 0,8 mg 8 dieną, 48 mg 15 ir 22 dienomis;
- 2-3 ciklai: 48 mg epkoritamabo 1, 8, 15 ir 22 dienomis;
- 4-9 ciklai: 48 mg epkoritamabo 1 ir 15 dienomis;
- 10 ir tolesni ciklai: 48 mg epkoritamabo 1 dieną.

Pacientai epkoritamabu buvo toliau gydomi, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis.

Pradėtų ciklų skaičiaus mediana buvo 8, 60 % pacientų buvo skirti 6 ciklai.

Demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos pateikti (-os) 10 lentelėje.

10 lentelė. FL sergančių pacientų demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos GCT3013-01 tyrime

Charakteristikos	**(N = 128)**
Amžius	
Mediana, metais (min., maks.)	65 (39; 84)
< 65 m., n (%)	61 (48)
Nuo 65 iki < 75 m., n (%)	50 (39)
≥ 75 m., n (%)	17 (13)
Vyrai, (%)	79 (62)
Rasė, n (%)	
Baltaodžiai	77 (60)
Azijiečiai	7 (6)
Kiti	2 (1,6)
Nenurodyta	42 (33)
Fizinė būklė pagal ECOG; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Anksčiau skirtų gydymo eilių skaičius, n (%)	
Mediana (min., maks.)	3 (2; 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Stadija pagal Ann Arbor; (%)	
III/IV stadija	109 (85)
FLIPI rodiklis pradinio įvertinimo metu, n (%)	
2	31 (24)
3-5	78 (61)
Generalizuota limfadenopatija, n (%)	33 (26)
Ankstesnis gydymas; n (%)	
Autologinė kamieninių ląstelių transplantacija	24 (19)
Gydymas chimerinio antigeno receptoriaus (CAR)-T ląstelėmis	6 (5)
Gydymas rituksimabo ir lenalidomido deriniu	27 (21)
PI3K inhibitorius	29 (23)
Ligos progresavimas per 24 mėnesius nuo pirmojo sisteminio gydymo	67 (52)
Refrakteri:	
≥ 2 anksčiau vienai po kitos skirtoms gydymo nuo limfomos eilėms	70 (55)
Paskutinei sisteminei priešnavikinei terapijai	88 (69)

Charakteristikos	(N = 128)
Ankstesnei terapijai prieš CD20 monokloninius antikūnus	101 (79)
Terapijai prieš CD20 monokloninius antikūnus ir terapijai alkilinančiais vaistiniais preparatais	90 (70)

Veiksmingumas buvo vertinamas pagal bendrą atsako dažnį (BAD), kurį pagal Lugano kriterijus (2014 m.) nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK). AT baigties tolesnio stebėjimo laiko mediana buvo 16,2 mėnesių. Veiksmingumo rezultatai apibendrinami 11 lentelėje.

11 lentelė. Veiksmingumo FL sergantiems pacientams rezultatai GCT3013-01 tyrime

Vertinamoji baigtis[a] NPK vertinimas	Epkoritamabas (N = 128)
BAD[b], n (%)	106 (83)
(95 % PI)	(75,1; 88,9)
VA[b], n (%)	81 (63)
(95 % PI)	(54,3; 71,6)
DA[b], n (%)	25 (20)
(95 % PI)	(13,1; 27,5)
AT[b]	
Mediana (95 % PI), mėnesiais	21,4 (13,7; NP)
VAT[b]	
Mediana (95 % PI), mėnesiais	NP (21,4; NP)
12 mėnesio įvertis, % (95 % PI)	78,6 (67,3; 86,4)
LIA mediana (intervalas), mėnesiais	1,4 (1; 3)
PI = pasikliautinasis intervalas; VA = visiškas atsakas; AT = atsako trukmė; VAT = visiško atsako trukmė; NPK = nepriklausomas peržiūros komitetas; BAD = bendras atsako dažnis; ILNP = išgyvenamumas ligai neprogresuojant; LIA = laikas iki atsako [a]Pagal Lugano kriterijus (2014 m.) nustatė nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK) [b]Įtraukti pacientai, kuriems pagal Lugano kriterijus nustatyta pradinė progresuojanti liga (PL) arba pagal LYRIC kriterijus nustatytas neapibrėžtas atsakas (angl. *Indeterminate response*, IR), kurie vėliau pasiekė DA arba VA.	

Laiko iki VA mediana buvo 1,5 mėn. (intervalas: 1,2-11,1 mėn.).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti epkoritamabo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant brandžių B ląstelių piktybines ligas, pediatrinių tyrimų plano (PTP) nustatytomis sąlygomis patvirtintai indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po oda suleisto epkoritamabo populiacijos farmakokinetinės savybės buvo aprašytos taikant dviejų skyrių modelį su pirmosios eilės poodine absorbcija ir nuo taikinio priklausoma vaistinio preparato eliminacija. Nustatytas vidutinis ar didelis epkoritamabo farmakokinetikos kintamumas, kuris apibūdinamas kintamumu tarp skirtingų pacientų (angl. *inter-individual variability*, IIV), kai epkoritamabo FK parametrų variacijos koeficientas (VK) svyravo nuo 25,7 % iki 137,5 %.

Tyrimo GCT3013-01 metu DBLL sergantiems pacientams, remiantis pagal populiacijos farmakokinetinį modeliavimą individualiai apskaičiuota ekspozicija, pagal 2 žingsnių dozės didinimo grafiką po oda suleidus rekomenduojamą 48 mg epkoritamabo dozę, epkoritamabo geometrinis vidurkis (VK %) C_{max} yra 10,8 µg/ml (41,7 %), o $AUC_{0\text{-}7d}$ – 68,9 dienos*µg/ml (45,1 %) vienos dozės per savaitę dozavimo grafiko pabaigoje. 12 savaitę C_{trough} yra 8,4 (53,3 %) µg/ml. Epkoritamabo geometrinis vidurkis (VK %) C_{max} yra 7,52 µg/ml (41,1 %), o $AUC_{0\text{-}14d}$ yra 82,6 dienos*µg/ml (49,3 %) vienos dozės kas dvi savaites dozavimo grafiko pabaigoje. Vartojant kas dvi savaites, C_{trough} yra 4,1 (73,9 %) µg/ml. Epkoritamabo geometrinis vidurkis (VK %) C_{max} yra 4,76 µg/ml (51,6 %), o $AUC_{0\text{-}28d}$ yra 74,3 dienos*µg/ml (69,5 %), esant nusistovėjusiai koncentracijai, vartojant kas keturias savaites. Vartojant kas keturias savaites, C_{trough} yra 1,2 (130 %) µg/ml.

FL sergančių pacientų epkoritamabo ekspozicijos parametrai buvo panašūs į DBLL sergančių pacientų epkoritamabo ekspozicijos parametrus. Epkoritamabo ekspozicija buvo panaši FL sergantiems tiriamiesiems taikant 3 žingsnių dozės didinimo grafiką ir 2 žingsnių dozės didinimo grafiką, išskyrus, kaip tikėtasi, laikinai mažesnę koncentraciją 1 ciklo 15 dieną po antrosios tarpinės dozės (3 mg) taikant 3 žingsnių dozės didinimo grafiką, palyginti su pirmąja pilna 48 mg doze taikant 2 žingsnių dozės didinimo grafiką.

Absorbcija

Pacientams, sergantiems DBLL ir gydomiems pilna 48 mg doze, didžiausia koncentracija susidarė maždaug po 3–4 dienų (T_{max}).

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos FK modeliu geometrinio vidurkio (VK %) centrinis pasiskirstymo tūris yra 8,27 l (27,5 %), o tariamas pasiskirstymo tūris nusistovėjusioje būsenoje yra 25,6 l (81,8 %).

Biotransformacija

Epkoritamabo metabolitinės apykaitos kelias tiesiogiai netirtas. Tikėtina, kad epkoritamabas (kaip ir kiti terapinio poveikio baltymai) vykstant katabolizmui yra skaidomas į mažus peptidus ir aminorūgštis.

Eliminacija

Tikėtina, kad epkoritamabo įsotinamasis klirensas priklauso nuo taikinių. Klirenso (l/d.) geometrinis vidurkis (VK %) yra 0,441 (27,8 %). Epkoritamabo pusinės eliminacijos periodas priklauso nuo koncentracijos. Naudojant populiacijos FK modelį apskaičiuotas geometrinis pilnos epkoritamabo dozės (48 mg) pusinės eliminacijos periodo vidurkis svyravo nuo 22 iki 25 dienų, atsižvelgiant į vartojimo dažnumą.

Ypatingos populiacijos

Įvertinus kūno masės skirtumus, atsižvelgiant į pacientų amžių (20–89 m.), lytį arba rasę / etninę priklausomybę (baltaodžiai, azijiečiai ir kt.), lengvą ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (kreatinino klirensas nuo ≥ 30 ml/min. iki < 90 ml/min.) ir nesunkų kepenų funkcijos sutrikimą (bendrojo bilirubino kiekis ≤ VNR ir AST aktyvumas > VNR arba bendrojo bilirubino kiekis 1-1,5 karto viršija VNR esant bet kokiam AST aktyvumui) kliniškai reikšmingo poveikio

epkoritamabo farmakokinetikai nenustatyta (AUC 1 ciklo metu yra maždaug 36 %). Pacientai, sergantys sunkia ar galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (bendrojo bilirubino kiekis > 3 kartus viršija VNR esant bet kokiam AST aktyvumui), netirti. Duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis > 1,5–3 kartus viršija VNR esant bet kokiam AST aktyvumui, N = 1), yra labai mažai. Todėl epkoritamabo farmakokinetika šioms populiacijoms nežinoma.

Kaip ir visų kitų terapinio poveikio baltymų, epkoritamabo farmakokinetikai statistiškai reikšmingą poveikį turi kūno masė (39–172 kg). Remiantis ekspozicijos ir atsako analize ir klinikiniais duomenimis bei atsižvelgiant į ekspoziciją pacientams, kurių kūno masė yra maža (pvz., 46 kg) arba didelė (pvz., 105 kg), ir ekspoziciją skirtingų kūno masės kategorijų (< 65 kg, nuo 65 iki < 85, ≥ 85) pacientams, poveikis ekspozicijai nėra kliniškai reikšmingas.

Vaikų populiacija

Epkoritamabo farmakokinetika pacientams vaikams neištirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Gyvūnų farmakologija ir (arba) toksikologija

Epkoritamabo toksinio poveikio gyvūnų reprodukcijai ar vystymuisi tyrimų neatlikta.
Poveikis, kuris buvo pastebėtas krabaėdėms makakoms, iš esmės atitinka farmakologinį epkoritamabo veikimo mechanizmą. Šie gauti duomenys apėmė su doze susijusius nepageidaujamus klinikinius požymius (įskaitant vėmimą, sumažėjusį aktyvumą ir mirtingumą skiriant dideles dozes) ir citokinų išsiskyrimą, grįžtamuosius hematologinius pokyčius, grįžtamąjį B ląstelių skaičiaus sumažėjimą periferiniame kraujyje ir grįžtamąjį limfoidinių ląstelių skaičiaus sumažėjimą antriniuose limfoidiniuose audiniuose.

Mutageniškumas

Mutageniškumo tyrimų su epkoritamabu neatlikta.

Kancerogeniškumas

Kancerogeniškumo tyrimų su epkoritamabu neatlikta.

Vaisingumo sutrikdymas

Nors epkoritamabo poveikio gyvūnų vaisingumui tyrimų neatlikta, tačiau 5 savaičių trukmės bendrojo toksiškumo tyrimo metu krabaėdėms makakoms skiriant iki 1 mg/kg per savaitę epkoritamabo dozę į veną, jis patinų ar patelių reprodukcinių organų toksikologinių pokyčių nesukėlė. Krabaėdėms makakoms skiriant didelę dozę, AUC ekspozicija (laiko vidurkis per 7 dienas) buvo panaši į tą, kuri buvo nustatyta rekomenduojama doze gydomiems pacientams (AUC0-7d).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio acetatas trihidratas
Acto rūgštis
Sorbitolis (E420)
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ir (arba) tirpikliais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai.

Paruoštas epkoritamabas

Buvo įrodyta, kad paruošto vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje išlieka stabilios 24 valandas, įskaitant iki 12 valandų laikant kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C).

Dėl mikrobiologinio užterštumo pavojaus vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu paruoštas vaistinis preparatas nedelsiant nevartojamas, už jo laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas, ir šis laikas paprastai neturi viršyti 24 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent vaistinis preparatas buvo paruoštas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Stenkitės, kad vaistinis preparatas būtų kuo mažiau veikiamas dienos šviesos. Prieš leisdami epkoritamabo tirpalą palaukite, kol jis sušils iki kambario temperatūros. Nepanaudotą epkoritamabo tirpalą, kuris buvo laikomas ilgiau nei leistina laikymo trukmė, išmeskite.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklinis flakonas su bromobutilo gumos kamščiu, kurio sąlyčio dalis padengta fluoropolimeru, ir aliuminio plomba su oranžiniu plastikiniu nuplėšiamu dangteliu, kuriame yra 48 mg/0,8 ml injekcinio tirpalo.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Epkoritamabą turi paruošti ir suleisti po oda sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas.
Kiekvienas epkoritamabo flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Kiekviename flakone yra vaistinio preparato perteklius, kuris leidžia pritraukti paskirtą kiekį.

Epkoritamabas leidžiamas 28 dienų ciklais, laikantis 4.2 skyriuje nurodyto dozavimo grafiko.

Prieš vartojant epkoritamabą reikia apžiūrėti, ar jame nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Injekcinis tirpalas turi būti bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas. Jeigu pakito tirpalo spalva, jis yra drumstas arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

48 mg pilnos dozės ruošimo instrukcijos – **skiesti nereikia**

Tepkinly 48 mg flakonas tiekiamas kaip paruoštas naudoti tirpalas, kurio prieš vartojant nereikia praskiesti.
Epkoritamabą reikia ruošti naudojant aseptinį metodą. Tirpalo filtruoti nereikia.

1)	Paruoškite epkoritamabo flakoną a) Iš šaldytuvo išimkite vieną 48 mg epkoritamabo flakoną su **oranžiniu** dangteliu. b) Palaukite ne ilgiau kaip 1 valandą, kol flakonas sušils iki kambario temperatūros. c) Epkoritamabo flakoną atsargiai pasukiokite. Flakono **NEGALIMA** stipriai sukioti ar stipriai kratyti.
2)	Pritraukite dozę Pritraukite **0,8 ml epkoritamabo** į švirkštą.
3)	Švirkštą pažymėkite Ant švirkšto užrašykite vaistinio preparato pavadinimą, dozės stiprumą (48 mg), datą ir paros laiką. Paruošto epkoritamabo laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.
4)	Flakoną ir visą nepanaudotą epkoritamabo dalį išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1759/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2023 m. rugsėjo 22 d.
Paskutinio perregistravimo data 2024 m. liepos 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

II PRIEDAS

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Papildomos rizikos mažinimo priemonės svarbiai nustatytai CIS ir IELSNS rizikai sumažinti yra epkoritamabu gydomiems pacientams skirta paciento kortelė.

Prieš pateikdamas epkoritamabą į rinką kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi suderinti paciento kortelės turinį ir formatą, įskaitant visuomenės informavimo, platinimo metodus ir visus kitus programos aspektus, su kompetentinga nacionaline institucija.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, į kurios rinką epkoritamabas išleidžiamas, epkoritamabą skiriantiems sveikatos priežiūros specialistams ir epkoritamabu gydomiems pacientams būtų prieinama ar jiems būtų pateikta paciento kortelė, kurioje pacientams bus pateikiama informacija ir paaiškinimai apie CIS ir IELSNS riziką.

Paciento kortelėje bus toliau nurodyta svarbiausia informacija:

- informacija apie CIS ir IELSNS požymius / simptomus;
- įspėjimas pacientams, kad pastebėję bet kuriuos CIS ir IELSNS požymius ar simptomus jie nedelsdami kreiptųsi į savo sveikatos priežiūros specialistus / skubiosios pagalbos skyrių;
- įspėjamasis pranešimas bet kuriuo metu (įskaitant neatidėliotinos medicinos pagalbos atvejus) pacientą gydantiems sveikatos priežiūros specialistams, kad pacientas vartoja epkoritamabą;
- epkoritamabą paskyrusio gydytojo kontaktinė informacija.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): Registruotojas turi pateikti atnaujintą klinikinio tyrimo ataskaitą GCT3013-01 tyrimo dozės didinimo daliai.	2023 m. gruodžio 22 d.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekdamas patvirtinti epkoritamabo saugumą ir veiksmingumą gydant recidyvuojančią arba refrakterią DDBLL po dviejų ar daugiau sisteminio gydymo eilių, turi būti pateikta pirminė (įskaitant galutinę BI analizę) ir galutinė klinikinio tyrimo GCT3013-05 ataskaita. - Pirminės analizės klinikinio tyrimo ataskaita (įskaitant galutinę BI analizę) – pateikti: 2026 m. 2 ketvirtį - Galutinė klinikinio tyrimo ataskaita – pateikti: 2029 m. 1 ketvirtį.	2026 m. 2 ketvirtis 2029 m. 1 ketvirtis
Siekiant patvirtinti epkoritamabo saugumą ir veiksmingumą gydant recidyvuojančią ar refrakterią DDBLL po dviejų ar daugiau sisteminio gydymo eilių, registruotojas turi pateikti tyrimo GCT3013-01 pagrindinės aNHL kohortos galutinę CSR.	2026 m. 3 ketvirtis
Siekiant patvirtinti epkoritamabo saugumą ir veiksmingumą, gydant recidyvuojančią arba refrakterią FL po dviejų ar daugiau sisteminio gydymo eilių, turi būti pateikti tyrimo GCT3013-01 pagrindinės iNHL kohortos išplėtimo ir tyrimo GCT3013-01 FL optimizavimo kohortos, duomenys - pagrindinės iNHL kohortos išplėtimo galutinė klinikinio tyrimo ataskaita – pateikti: 2028 m. 2 ketvirtį. - FL optimizavimo kohortos galutinė klinikinio tyrimo ataskaita – pateikti: 2029 m. 3 ketvirtį.	2028 m. 2 ketvirtis 2029 m. 3 ketvirtis

Aprašymas	Terminas
Siekiant patvirtinti epkoritamabo naudą gydant recidyvuojančią arba refrakterią FL, registruotojas vykdo III fazės tyrimą (tyrimą M20-638), siekiant įvertinti epkoritamabo derinio su R^2, palyginti su vien R^2, saugumą ir veiksmingumą tiriamiesiems, sergantiems recidyvuojančia arba refrakteria FL, kuriems anksčiau buvo taikytas bent vienas antikūnų prieš CD20 turintis chemoimunoterapijos režimas. Bus pateikta galutinė klinikinio tyrimo ataskaita. Galutinė klinikinio tyrimo ataskaita – pateikti: 2030 m. 4 ketvirtį.	2030 m. 4 ketvirtis

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas
epcoritamabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone 0,8 ml yra 4 mg epkoritamabo, kurio koncentracija 5 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas trihidratas, acto rūgštis, sorbitolis (E420), polisorbatas 80, injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
4 mg/0,8 ml

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda

Tik vienkartiniam naudojimui.
Praskieskite prieš leisdami po oda 0,16 mg ir 0,8 mg dozes. 3 mg dozės skiesti nereikia.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Atidaryti čia

Daugiau informacijos dėl Tepkinly ieškokite www.tepkinly.eu arba skenuokite šį kodą.
QR kodas bus pridėtas.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaltai.
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1759/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injekcija
epcoritamabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,8 ml

6. KITA

AbbVie (logotipas)

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tepkinly 48 mg injekcinis tirpalas
epcoritamabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone 0,8 ml yra 48 mg epkoritamabo, kurio koncentracija 60 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas trihidratas, acto rūgštis, sorbitolis (E420), polisorbatas 80, injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda

Tik vienkartiniam naudojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Atidaryti čia

Daugiau informacijos dėl Tepkinly ieškokite www.tepkinly.eu arba skenuokite šį kodą.
QR kodas bus pridėtas.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaltai.
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1759/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Tepkinly 48 mg injekcija
epcoritamabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,8 ml

6. KITA

AbbVie (logotipas)

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injekcinis tirpalas
epkoritamabas (*epcoritamabum*)

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
  - Gydytojas Jums įteiks Paciento kortelę. Atidžiai perskaitykite ir vadovaukitės joje pateiktomis instrukcijomis. Turėkite šią Paciento kortelę su savimi visą laiką.
  - Visada parodykite Paciento kortelę gydytojui ar slaugytojui, kai lankotės pas juos arba vykstate į ligoninę.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tepkinly ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tepkinly
3. Kaip Tepkinly bus suleistas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tepkinly
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tepkinly ir kam jis vartojamas

Kas yra Tepkinly

Tepkinly yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos epkoritamabo. Tepkinly skiriamas vienas (kaip monoterapija) kraujo vėžiui, vadinamam difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL), arba folikulinei limfomai (FL), gydyti suaugusiems pacientams, kuriems liga atsinaujino arba nereagavo į ankstesnį gydymą bent dviem gydymo būdais.

Kaip Tepkinly veikia

Epkoritamabas specialiai sukurtas tam, kad padėtų Jūsų imuninei sistemai naikinti vėžines (limfomos) ląsteles. Epkoritamabas veikia prisijungdamas prie Jūsų imuninės sistemos ląstelių ir prie vėžinių ląstelių, sujungdamas jas kartu taip, kad Jūsų imuninė sistema galėtų sunaikinti vėžines ląsteles.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tepkinly

Tepkinly vartoti draudžiama

Jeigu yra alergija epkoritamabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš Jums suleidžiant Tepkinly.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Tepkinly, jeigu:

- šiuo metu yra ar anksčiau Jums yra buvę nervų sistemos sutrikimų, pvz., traukulių;
- sergate infekcine liga;
- ketinate netrukus skiepytis arba žinote, kad reikės skiepytis artimiausiu metu.

Jeigu Jums yra kuri nors iš pirmiau nurodytų būklių (arba dėl to abejojate), pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš Jums suleidžiant Tepkinly.

Jeigu gydymo Tepkinly metu arba po jo pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų šalutinio poveikio simptomų, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui. Jums gali prireikti papildomo gydymo.

- **Citokinų išsiskyrimo sindromas –** tai gyvybei pavojinga būklė, sukelianti karščiavimą, vėmimą, pasunkėjusį kvėpavimą / dusulį, šaltkrėtį, greitą širdies plakimą, galvos skausmą ir svaigulį arba galvos svaigimą, galinčius pasireikšti vartojant T ląsteles stimuliuojančių vaistų.
  - Prieš kiekvieną injekciją po oda, Jums gali būti skiriama vaistų, kurie padeda sumažinti galimą citokinų išsiskyrimo sindromo sukeliamą šalutinį poveikį.
- **IELSNS (su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas)** – gali pasireikšti tokie simptomai, kaip sutrikęs gebėjimas vartoti kalbą (įskaitant kalbėti, suprasti, rašyti ir skaityti), mieguistumas, sumišimas / dezorientacija, raumenų silpnumas, traukuliai, smegenų dalies patinimas ir atminties praradimas.
- **Infekcijos** – Jums gali pasireikšti infekcijos požymių, pvz., karščiavimas su 38 °C arba aukštesne temperatūra, šaltkrėtis, kosulys arba skausmas šlapinantis, kurie gali skirtis, priklausomai nuo to, kurioje organizmo vietoje infekcija pasireikš.
- **Naviko lizės sindromas –** kai kurių asmenų kraujyje gali susidaryti neįprastas kai kurių druskų kiekis. Tai sukelia greitas vėžinių ląstelių irimas gydymo metu ir yra vadinama naviko lizės sindromu (NLS).
  - Gydytojas arba slaugytojas atliks kraujo tyrimus šiai būklei patikrinti. Prieš kiekvieną injekciją po oda Jums turi būti skirta pakankamai skysčių ir galbūt kitų vaistų, kurie gali padėti mažinti didelį šlapimo rūgšties kiekį ir padėti mažinti galimą naviko lizės sindromo šalutinį poveikį.
- **Naviko simptomų paūmėjimas** – kai vėžys naikinamas, jis gali reaguoti ir atrodyti, kad liga sunkėja – tai vadinama „naviko paūmėjimo reakcija“.

Vaikams ir paaugliams

Tepkinly nerekomenduojama vartoti vaikams ar jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes nėra informacijos apie vartojimą šios amžiaus grupės pacientams.

Kiti vaistai ir Tepkinly

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai taikoma ir nereceptiniams bei augaliniams vaistams.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Tepkinly nevartokite nėštumo metu, nes jis gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Prieš pradedant gydymą, gydytojas gali paprašyti atlikti nėštumo testą.

Kontracepcija

Jei esate moteris, kuri gali pastoti, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą nėštumui išvengti gydymo Tepkinly metu ir paskui bent 4 mėnesius po paskutinės Tepkinly dozės. Jeigu per tą laiką pastotumėte, nedelsdama pasakykite gydytojui.

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, kokie kontracepcijos metodai tinka.

Žindymo laikotarpis

Negalima žindyti gydymo Tepkinly metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės dozės. Nėra žinoma, ar Tepkinly patenka į motinos pieną, ir ar tai gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

Vaisingumas

Tepkinly poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nežinomas.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dėl galimų IELSNS simptomų turite būti atsargūs vairuodami, važiuodami dviračiu arba valdydami sunkiuosius ar potencialiai pavojingus mechanizmus. Jei šiuo metu turite tokių simptomų, tokios veiklos venkite ir kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką. Daugiau informacijos apie šalutinį poveikį rasite 4 skyriuje.

Tepkinly sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Tepkinly sudėtyje yra sorbitolio

Kiekviename šio vaisto flakone yra 21,9 mg sorbitolio, tai atitinka 27,33 mg/kg.

Tepkinly sudėtyje yra polisorbato

Kiekviename šio vaisto flakone yra 0,42 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,4 mg/ml. Polisorbatas 80 gali sukelti alerginių reakcijų. Jei jums nustatyta alergija, pasakykite gydytojui.

3. Kaip Tepkinly bus suleistas

Jūsų gydymu rūpinsis gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties. Visada laikykitės gydytojo nurodyto gydymo grafiko.

Tepkinly Jums suleis gydytojas arba slaugytojas injekcijos po oda būdu.
Tepkinly bus leidžiamas 28 dienų ciklais, pagal gydytojo nurodytą dozavimo grafiką.

Tepkinly Jums bus leidžiamas pagal toliau nurodytą grafiką

Ciklas	Dozavimo grafikas
1–3 ciklai	Kartą per savaitę
4–9 ciklai	Kas dvi savaites
10 ir tolesni ciklai	Kas keturias savaites

Prieš leidžiant Tepkinly, Jums gali būti skiriama kitų vaistų. Šie vaistai padeda išvengti reakcijų, pvz., citokinų išsiskyrimo sindromo ir karščiavimo 1 ciklo (ir galbūt būsimų ciklų) metu.
Šie kiti vaistai gali būti tokie:

- kortikosteroidai – pavyzdžiui, deksametazonas, prednizolonas ar jo atitikmuo;
- antihistamininis vaistas, pavyzdžiui, difenhidraminas;
- paracetamolis.

Jeigu sergate difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL)
Pirmoji pilna Tepkinly dozė (48 mg) Jums bus suleista 1 ciklo 15 dieną. Kai Jums bus suleista pirmoji pilna dozė (48 mg), gydytojas stebės, kaip Jus veikia gydymas ir paprašys Jūsų pasilikti ligoninėje 24 valandas, nes šiuo laikotarpiu labiausiai tikėtinas reakcijų, pvz., CIS, IELSNS ir karščiavimo, pasireiškimas.

Jeigu sergate folikuline limfoma (FL)
Pirmoji pilna Tepkinly dozė (48 mg) Jums bus suleista 1 ciklo 22 dieną.

Tepkinly bus skiriamas tol, kol gydytojas manys, kad gydymas Jums yra naudingas.

Jei pasireikš tam tikras šalutinis poveikis, gydytojas gydymą Tepkinly gali atidėti arba visiškai nutraukti.

Pamiršus pavartoti Tepkinly
Jeigu pamirštumėte ar praleistumėte vaisto suleidimo vizitą, nedelsdami susitarkite dėl kito vizito. Kad gydymas būtų pilnai veiksmingas, labai svarbu nepraleisti dozės.

Nustojus vartoti Tepkinly
Nenutraukite gydymo Tepkinly, nebent esate tai aptarę su gydytoju. Taip yra dėl to, kad nutraukus gydymą Jūsų būklė gali pablogėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėsite bet kurį iš toliau nurodytų sunkaus šalutinio poveikio simptomų. Jums gali pasireikšti tik vienas ar keletas iš toliau nurodytų simptomų.

Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS) (labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
Jo simptomai gali būti tokie:
- karščiavimas;
- vėmimas;
- svaigulys arba galvos svaigimas;
- šaltkrėtis;
- greitas širdies plakimas;
- kvėpavimo pasunkėjimas ir (arba) dusulys;
- galvos skausmas.

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (IELSNS) (dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- poveikis Jūsų nervų sistemai, kurio simptomai gali pasireikšti praėjus dienoms ar savaitėms po injekcijos ir pradžioje gali būti nežymūs. Kai kurie iš šių simptomų gali būti sunkios imuninės reakcijos, vadinamos su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusiu neurotoksiškumo sindromu (IELSNS), požymiai. Simptomai gali būti tokie:
  - sunkumas kalbėti ar rašyti;
  - mieguistumas;
  - sumišimas / dezorientacija;
  - raumenų silpnumas;
  - traukuliai;
  - atminties praradimas.

Naviko lizės sindromas (NLS) (dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
Galimi simptomai:
- karščiavimas;

- šaltkrėtis;
- vėmimas;
- sumišimas;
- dusulys;
- traukuliai;
- nereguliarus širdies plakimas;
- tamsus arba drumstas šlapimas;
- neįprastas nuovargis;
- raumenų arba sąnarių skausmas.

Kitas šalutinis poveikis

Nedelsdami praneškite gydytojui ar slaugytojui, jeigu pastebite toliau išvardytus šalutinio poveikio reiškinius arba jeigu jie ima blogėti:

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų
- virusinė infekcija;
- pneumonija (plaučių infekcija);
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija (kvėpavimo takų infekcija);
- sumažėjęs alkis;
- kaulų, sąnarių, raiščių ir raumenų skausmas;
- pilvo srities skausmas;
- galvos skausmas;
- pykinimas;
- viduriavimas;
- išbėrimas;
- nuovargis;
- reakcijos injekcijos vietoje;
- karščiavimas;
- patinimas.

Kraujo tyrimų rodmenų pokyčiai
- mažas tam tikro tipo baltųjų kraujo kūnelių, kovojančių su infekcija, skaičius (neutropenija);
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, kuris gali sukelti nuovargį, odos išblyškimą ir dusulį (anemija);
- mažas trombocitų skaičius kraujyje, kuris gali sukelti kraujavimą ir mėlynes (trombocitopenija);
- baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų limfocitais, skaičiaus sumažėjimas, kuris gali paveikti organizmo gebėjimą kovoti su infekcija (limfopenija).

Dažnas: (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- karščiavimas dėl infekcijos, kai yra mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius (febrilinė neutropenija);
- skausmingi, patinę limfmazgiai, krūtinės skausmas, kosulys arba kvėpavimo pasunkėjimas, skausmas naviko vietoje (naviko paūmėjimas);
- grybelinė infekcija (sukelta mikrobų, vadinamų grybeliais);
- odos infekcijos;
- gyvybei pavojinga organizmo reakcija į infekciją (sepsis);
- greitas naviko ląstelių irimas, dėl kurio pakinta kraujo cheminė sudėtis ir yra pažeidžiami organai, įskaitant inkstus, širdį ir kepenis (naviko lizės [irimo] sindromas);
- nereguliarus širdies plakimas;
- papildomas skystis aplink plaučius, dėl ko gali būti sunku kvėpuoti (pleuros efuzija);
- vėmimas;
- niežulys (niežėjimas).

Kraujo tyrimų rodmenų pokyčiai

- mažas fosfatų, kalio, magnio ar natrio kiekis kraujyje;
- kreatininino, raumeninio audinio skilimo produkto, koncentracijos kraujyje padidėjimas;
- kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas, galintis rodyti kepenų sutrikimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tepkinly

Gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas Tepkinly laikys ligoninėje arba klinikoje. Kaip tinkamai laikyti Tepkinly:

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje
- Ant flakono etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).
- Negalima užšaldyti.
- Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Tepkinly 4 mg/0,8 ml yra tirpalas, kurį prieš naudojimą galima praskiesti.
  - **Praskieskite prieš leisdami po oda 0,16 mg ir 0,8 mg dozes.**
  - **3 mg dozės skiesti nereikia.**
- Jei paruoštas tirpalas iš karto nenaudojamas, jį galima ne ilgiau kaip 24 valandas nuo paruošimo laiko laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje.
- Per šias 24 valandas paruoštą tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) iki 12 valandų nuo dozės paruošimo pradžios iki suleidimo.
- Prieš leisdami tirpalą palaukite, kol jis sušils iki kambario temperatūros.

Gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas išmes visus nesuvartotus vaistus pagal vietinius reikalavimus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tepkinly sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra epkoritamabas. Kiekviename 0,8 ml flakone yra 4 mg epkoritamabo, kurio koncentracija yra 5 mg/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio acetatas trihidratas, acto rūgštis, sorbitolis (E420), polisorbatas 80, injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Tepkinly sudėtyje yra natrio“ ir „Tepkinly sudėtyje yra sorbitolio“).

Tepkinly išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tepkinly yra injekcinis tirpalas. Tai yra bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, tiekiamas stikliniame flakone.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas.

Registruotojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse

67061 Ludwigshafen
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

България
АбВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

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

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

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

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

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

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Naujausią patvirtintą šio vaisto pakuotės lapelį ir paciento kortelę galima rasti išmaniuoju telefonu / prietaisu nuskenavus QR kodą, esantį šiame lapelyje ir ant išorinės dėžutės. Ta pati informacija taip pat pateikiama paspaudus toliau pateiktą nuorodą: www.tepkinly.eu

QR kodas bus pridėtas.

Norėdami išklausyti arba paprašyti šio pakuotės lapelio kopijos <Brailio raštu>, <stambiu šriftu> arba <įgarsintos versijos>, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES / EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Epkoritamabas paruošiamas ir suleidžiamas injekcijos po oda būdu.
Kiekvienas epkoritamabo flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Kiekviename flakone yra vaistinio preparato perteklius, kuris leidžia priraukti pažymėtą kiekį.

Epkoritamabą turi praskiesti ir suleisti sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas aseptinį metodą. Praskiesto tirpalo filtruoti nereikia.

Prieš vartojant epkoritamabą reikia apžiūrėti, ar jame nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Injekcinis tirpalas turi būti bespalvis arba gelsvas tirpalas. Jeigu pakito tirpalo spalva, jis yra drumstas arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Pradinės 0,16 mg dozės paruošimo instrukcijos – **reikia atlikti 2 praskiedimus**

Kiekvienam perkėlimo veiksmui naudokite tinkamo dydžio švirkštą, flakoną ir adatą.

1) Paruoškite Tepkinly flakoną
   a) Iš šaldytuvo išimkite vieną 4 mg/0,8 ml Tepkinly flakoną su **šviesiai mėlynu** dangteliu.
   b) Palaukite ne ilgiau kaip 1 valandą, kol flakonas sušils iki kambario temperatūros
   c) Tepkinly flakoną atsargiai pasukiokite.

Flakono **NEGALIMA** stipriai sukioti ar stipriai kratyti.

2) Atlikite pirmąjį praskiedimą
   a) Tinkamo dydžio tuščią flakoną pažymėkite užrašu **„A praskiedimas“**.
   b) Perkelkite **0,8 ml Tepkinly** į flakoną **A praskiedimas**.
   c) Perkelkite **4,2 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) sterilaus tirpalo į** flakoną **A praskiedimas**. Pradiniame praskiestame tirpale yra 0,8 mg/ml epkoritamabo.
   d) Flakoną **A praskiedimas** atsargiai pasukiokite 30–45 sek.

3) Atlikite antrąjį praskiedimą
   a) Tinkamo dydžio tuščią flakoną pažymėkite užrašu **„B praskiedimas“**.
   b) Perkelkite **2,0 ml tirpalo** iš flakono **A praskiedimas** į flakoną **B praskiedimas**. Flakono **A praskiedimas** daugiau nebereikia, jį reikia išmesti.
   c) Perkelkite **8,0 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) sterilaus tirpalo į** flakoną **B praskiedimas**, kad gautumėte galutinę 0,16 mg/ml koncentraciją.
   d) Flakoną **B praskiedimas** atsargiai pasukiokite 30–45 sek.

4) Pritraukite dozę
   Pritraukite **1,0 ml praskiesto epkoritamabo** iš flakono **B praskiedimas** į švirkštą. Flakono **B praskiedimas** daugiau nebereikia, jį reikia išmesti.

5) Pažymėkite švirkštą
   Ant švirkšto užrašykite vaistinio preparato pavadinimą, dozės stiprumą (0,16 mg), datą ir paros laiką.

6) Flakoną ir visą nepanaudotą Tepkinly dalį išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų.

Tarpinės 0,8 mg dozės paruošimo instrukcijos - **reikia atlikti 1 praskiedimą**

Kiekvienam perkėlimo veiksmui naudokite tinkamo dydžio švirkštą, flakoną ir adatą.

1) Paruoškite Tepkinly flakoną
   a) Iš šaldytuvo išimkite vieną 4 mg/0,8 ml Tepkinly flakoną su **šviesiai mėlynu** dangteliu.
   b) Palaukite ne ilgiau kaip 1 valandą, kol flakonas sušils iki kambario temperatūros.
   c) Tepkinly flakoną atsargiai pasukiokite.

Flakono **NEGALIMA** stipriai sukioti ar stipriai kratyti.

2) Praskieskite
   a) Tinkamo dydžio tuščią flakoną pažymėkite užrašu **„A praskiedimas“**.
   b) Perkelkite **0,8 ml Tepkinly** į flakoną **A praskiedimas**.
   c) Perkelkite **4,2 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) sterilaus tirpalo į** flakoną **A praskiedimas**, kad gautumėte galutinę 0,8 mg/ml koncentraciją.
   d) Flakoną **A praskiedimas** atsargiai pasukiokite 30–45 sek.

3) Pritraukite dozę
   Pritraukite **1,0 ml praskiesto epkoritamabo** iš flakono **A praskiedimas** į švirkštą. Flakono **A praskiedimas** daugiau nebereikia, jį reikia išmesti.

4) Pažymėkite švirkštą
   Ant švirkšto užrašykite vaistinio preparato pavadinimą, dozės stiprumą (0,8 mg), datą ir paros laiką.

5) Flakoną ir visą nepanaudotą Tepkinly dalį išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų.

<u>3 mg antrosios tarpinės dozės paruošimo instrukcijos **(skiesti nereikia)**</u>

3 mg epkoritamabo dozė reikalinga tik FL sergantiems pacientams.
1) Paruoškite Tepkinly flakoną
   a) Iš šaldytuvo išimkite vieną 4 mg/0,8 ml Tepkinly flakoną su **šviesiai mėlynu** dangteliu.
   b) Palaukite ne ilgiau kaip 1 valandą, kol flakonas sušils iki kambario temperatūros.
   c) Epkoritamabo flakoną atsargiai pasukiokite.

Flakono **NEGALIMA** stipriai sukioti ar stipriai kratyti.

2) Pritraukite dozę
   Pritraukite **0,6 ml** epkoritamabo į švirkštą.

3) Pažymėkite švirkštą
   Ant švirkšto užrašykite dozės stiprumą (3 mg), datą ir paros laiką.

4) Flakoną ir visą nepanaudotą Tepkinly dalį išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų.

<u>Atsekamumas</u>
Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tepkinly 48 mg injekcinis tirpalas
epkoritamabas (*epcoritamabum*)

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
  - Gydytojas Jums įteiks Paciento kortelę. Atidžiai perskaitykite ir vadovaukitės joje pateiktomis instrukcijomis. Turėkite šią Paciento kortelę su savimi visą laiką.
  - Visada parodykite Paciento kortelę gydytojui ar slaugytojui, kai lankotės pas juos arba vykstate į ligoninę.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tepkinly ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tepkinly
3. Kaip Tepkinly bus suleistas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tepkinly
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tepkinly ir kam jis vartojamas

Kas yra Tepkinly

Tepkinly yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos epkoritamabo. Tepkinly skiriamas vienas (kaip monoterapija) kraujo vėžiui, vadinamam difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL), arba folikulinei limfomai (FL) gydyti suaugusiems pacientams, kuriems liga atsinaujino arba nereagavo į ankstesnį gydymą bent dviem gydymo būdais.

Kaip Tepkinly veikia

Epkoritamabas specialiai sukurtas tam, kad padėtų Jūsų imuninei sistemai naikinti vėžines (limfomos) ląsteles. Epkoritamabas veikia prisijungdamas prie Jūsų imuninės sistemos ląstelių ir prie vėžinių ląstelių, sujungdamas jas kartu taip, kad Jūsų imuninė sistema galėtų sunaikinti vėžines ląsteles.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tepkinly

Tepkinly vartoti draudžiama

Jeigu yra alergija epkoritamabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš Jums suleidžiant Tepkinly.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Tepkinly, jeigu:
- šiuo metu yra ar anksčiau Jums yra buvę nervų sistemos sutrikimų, pvz., traukulių;

- sergate infekcine liga;
- ketinate netrukus skiepytis arba žinote, kad reikės skiepytis artimiausiu metu.

Jeigu Jums yra kuri nors iš pirmiau nurodytų būklių (arba dėl to abejojate), pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš Jums suleidžiant Tepkinly.

Jeigu gydymo Tepkinly metu arba po jo pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų šalutinio poveikio simptomų, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui. Jums gali prireikti papildomo gydymo.

- **Citokinų išsiskyrimo sindromas –** tai gyvybei pavojinga būklė, sukelianti karščiavimą, vėmimą, pasunkėjusį kvėpavimą / dusulį, šaltkrėtį, greitą širdies plakimą, galvos skausmą ir svaigulį arba galvos svaigimą, galinčius pasireikšti vartojant T ląsteles stimuliuojančių vaistų.
  - Prieš kiekvieną injekciją po oda, Jums gali būti skiriama vaistų, kurie padeda sumažinti galimą citokinų išsiskyrimo sindromo sukeliamą šalutinį poveikį.
- **IELSNS (su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas)** – gali pasireikšti tokie simptomai, kaip sutrikęs gebėjimas vartoti kalbą (įskaitant kalbėti, suprasti, rašyti ir skaityti), mieguistumas, sumišimas / dezorientacija, raumenų silpnumas, traukuliai, smegenų dalies patinimas ir atminties praradimas.
- **Infekcijos** – Jums gali pasireikšti infekcijos požymių, pvz., karščiavimas su 38 °C arba aukštesne temperatūra, šaltkrėtis, kosulys arba skausmas šlapinantis, kurie gali skirtis, priklausomai nuo to, kurioje organizmo vietoje infekcija pasireikš.
- **Naviko lizės sindromas –** kai kurių asmenų kraujyje gali susidaryti neįprastas kai kurių druskų kiekis. Tai sukelia greitas vėžinių ląstelių irimas gydymo metu ir yra vadinama naviko lizės sindromu (NLS).
  - Gydytojas arba slaugytojas atliks kraujo tyrimus šiai būklei patikrinti. Prieš kiekvieną injekciją po oda Jums turi būti skirta pakankamai skysčių ir galbūt kitų vaistų, kurie gali padėti mažinti didelį šlapimo rūgšties kiekį ir padėti mažinti galimą naviko lizės sindromo šalutinį poveikį.
- **Naviko simptomų paūmėjimas** – kai vėžys naikinamas, jis gali reaguoti ir atrodyti, kad liga sunkėja – tai vadinama „naviko paūmėjimo reakcija“.

Vaikams ir paaugliams

Tepkinly nerekomenduojama vartoti vaikams ar jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes nėra informacijos apie vartojimą šios amžiaus grupės pacientams.

Kiti vaistai ir Tepkinly

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai taikoma ir nereceptiniams bei augaliniams vaistams.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Tepkinly nevartokite nėštumo metu, nes jis gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Prieš pradedant gydymą, gydytojas gali paprašyti atlikti nėštumo testą.

Kontracepcija

Jei esate moteris, kuri gali pastoti, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą nėštumui išvengti gydymo Tepkinly metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės Tepkinly dozės. Jeigu per tą laiką pastotumėte, nedelsdama pasakykite gydytojui.

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, kokie kontracepcijos metodai tinka.

Žindymo laikotarpis

Negalima žindyti gydymo Tepkinly metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės dozės. Nėra žinoma, ar Tepkinly patenka į motinos pieną, ir ar tai gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

Vaisingumas

Tepkinly poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nežinomas.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dėl galimų IELSNS simptomų turite būti atsargūs vairuodami, važiuodami dviračiu arba valdydami sunkiuosius ar potencialiai pavojingus mechanizmus. Jei šiuo metu turite tokių simptomų, tokios veiklos venkite ir kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką. Daugiau informacijos apie šalutinį poveikį rasite 4 skyriuje.

Tepkinly sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Tepkinly sudėtyje yra sorbitolio

Kiekviename šio vaisto flakone yra 21,9 mg sorbitolio, tai atitinka 27,33 mg/kg.

Tepkinly sudėtyje yra polisorbato

Kiekviename šio vaisto flakone yra 0,42 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,4 mg/ml. Polisorbatas 80 gali sukelti alerginių reakcijų. Jei jums nustatyta alergija, pasakykite gydytojui.

3. Kaip Tepkinly bus suleistas

Jūsų gydymu rūpinsis gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties. Visada laikykitės gydytojo nurodyto gydymo grafiko.

Tepkinly Jums suleis gydytojas arba slaugytojas injekcijos po oda būdu.
Tepkinly bus leidžiamas 28 dienų ciklais, pagal gydytojo nurodytą dozavimo grafiką.

Tepkinly Jums bus leidžiamas pagal toliau nurodytą grafiką

Ciklas	Dozavimo grafikas
1–3 ciklai	Kartą per savaitę
4–9 ciklai	Kas dvi savaites
10 ir tolesni ciklai	Kas keturias savaites

Prieš leidžiant Tepkinly, Jums gali būti skiriama kitų vaistų. Šie vaistai padeda išvengti reakcijų, pvz., citokinų išsiskyrimo sindromo ir karščiavimo 1 ciklo (ir galbūt būsimų ciklų) metu.
Šie kiti vaistai gali būti tokie:

- kortikosteroidai – pavyzdžiui, deksametazonas, prednizolonas ar jo atitikmuo;
- antihistamininis vaistas, pavyzdžiui, difenhidraminas;
- paracetamolis.

<u>Jeigu sergate difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL)</u>
Pirmoji pilna Tepkinly dozė (48 mg) Jums bus suleista 1 ciklo 15 dieną. Kai Jums bus suleista pirmoji pilna dozė (48 mg), gydytojas stebės, kaip Jus veikia gydymas ir paprašys Jūsų pasilikti ligoninėje 24 valandas, nes šiuo laikotarpiu labiausiai tikėtinas reakcijų, pvz., CIS, IELSNS ir karščiavimo, pasireiškimas.

Jeigu sergate folikuline limfoma (FL)
Pirmoji pilna Tepkinly dozė (48 mg) Jums bus suleista 1 ciklo 22 dieną.

Tepkinly bus skiriamas tol, kol gydytojas manys, kad gydymas Jums yra naudingas.

Jei pasireikš tam tikras šalutinis poveikis, gydytojas gydymą Tepkinly gali atidėti arba visiškai nutraukti.

Pamiršus pavartoti Tepkinly
Jeigu pamirštumėte ar praleistumėte vaisto suleidimo vizitą, nedelsdami susitarkite dėl kito vizito. Kad gydymas būtų pilnai veiksmingas, labai svarbu nepraleisti dozės.

Nustojus vartoti Tepkinly
Nenutraukite gydymo Tepkinly, nebent esate tai aptarę su gydytoju. Taip yra dėl to, kad nutraukus gydymą Jūsų būklė gali pablogėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėsite bet kurį iš toliau nurodytų sunkaus šalutinio poveikio simptomų. Jums gali pasireikšti tik vienas ar keletas iš toliau nurodytų simptomų.

Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS) (labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
Jo simptomai gali būti tokie:
- karščiavimas;
- vėmimas;
- svaigulys arba galvos svaigimas;
- šaltkrėtis;
- greitas širdies plakimas;
- kvėpavimo pasunkėjimas ir (arba) dusulys;
- galvos skausmas.

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (IELSNS) (dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- poveikis Jūsų nervų sistemai, kurio simptomai gali pasireikšti praėjus dienoms ar savaitėms po injekcijos ir pradžioje gali būti nežymūs. Kai kurie iš šių simptomų gali būti sunkios imuninės reakcijos, vadinamos su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusiu neurotoksiškumo sindromu (IELSNS), požymiai. Simptomai gali būti tokie:
  - sunkumas kalbėti ar rašyti;
  - mieguistumas;
  - sumišimas / dezorientacija;
  - raumenų silpnumas;
  - traukuliai;
  - atminties praradimas.

Naviko lizės sindromas (NLS) (dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
Galimi simptomai:
- karščiavimas;
- šaltkrėtis;

- vėmimas;
- sumišimas;
- dusulys;
- traukuliai;
- nereguliarus širdies plakimas;
- tamsus arba drumstas šlapimas;
- neįprastas nuovargis;
- raumenų arba sąnarių skausmas;

Kitas šalutinis poveikis

Nedelsdami praneškite gydytojui ar slaugytojui, jeigu pastebite toliau išvardytus šalutinio poveikio reiškinius arba jeigu jie ima blogėti:

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų
- virusinė infekcija;
- pneumonija (plaučių infekcija);
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija (kvėpavimo takų infekcija);
- sumažėjęs alkis;
- kaulų, sąnarių, raiščių ir raumenų skausmas;
- pilvo srities skausmas;
- galvos skausmas;
- pykinimas;
- viduriavimas;
- išbėrimas;
- nuovargis;
- reakcijos injekcijos vietoje;
- karščiavimas;
- patinimas.

Kraujo tyrimų rodmenų pokyčiai
- mažas tam tikro tipo baltųjų kraujo kūnelių, kovojančių su infekcija, skaičius (neutropenija);
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, kuris gali sukelti nuovargį, odos išblyškimą ir dusulį (anemija);
- mažas trombocitų skaičius kraujyje, kuris gali sukelti kraujavimą ir mėlynes (trombocitopenija);
- baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų limfocitais, skaičiaus sumažėjimas, kuris gali paveikti organizmo gebėjimą kovoti su infekcija (limfopenija).

Dažnas: (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- karščiavimas dėl infekcijos, kai yra mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius (febrilinė neutropenija);
- skausmingi, patinę limfmazgiai, krūtinės skausmas, kosulys arba kvėpavimo pasunkėjimas, skausmas naviko vietoje (naviko paūmėjimas);
- grybelinė infekcija (sukelta mikrobų, vadinamų grybeliais);
- odos infekcijos;
- gyvybei pavojinga organizmo reakcija į infekciją (sepsis);
- greitas naviko ląstelių irimas, dėl kurio pakinta kraujo cheminė sudėtis ir yra pažeidžiami organai, įskaitant inkstus, širdį ir kepenis (naviko lizės [irimo] sindromas);
- nereguliarus širdies plakimas;
- papildomas skystis aplink plaučius, dėl ko gali būti sunku kvėpuoti (pleuros efuzija);
- vėmimas;
- niežulys (niežėjimas).

Kraujo tyrimų rodmenų pokyčiai

- mažas fosfatų, kalio, magnio ar natrio kiekis kraujyje;
- kreatininino, raumeninio audinio skilimo produkto, koncentracijos kraujyje padidėjimas;
- kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas, galintis rodyti kepenų sutrikimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tepkinly

Gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas Tepkinly laikys ligoninėje arba klinikoje. Kaip tinkamai laikyti Tepkinly:

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje
- Ant flakono etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C – 8 °C).
- Negalima užšaldyti.
- Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Jei paruoštas tirpalas iš karto nenaudojamas, jį galima ne ilgiau kaip 24 valandas nuo paruošimo laiko laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje.
- Per šias 24 valandas paruoštą tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) iki 12 valandų nuo dozės paruošimo pradžios iki suleidimo.
- Prieš leisdami tirpalą palaukite, kol jis sušils iki kambario temperatūros.

Gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas išmes visus nesuvartotus vaistus pagal vietinius reikalavimus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tepkinly sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra epkoritamabas. Kiekviename 0,8 ml flakone yra 48 mg epkoritamabo, kurio koncentracija yra 60 mg/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio acetatas trihidratas, acto rūgštis, sorbitolis (E420), polisorbatas 80, injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Tepkinly sudėtyje yra natrio“ ir „Tepkinly sudėtyje yra sorbitolio“).

Tepkinly išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tepkinly yra injekcinis tirpalas. Tai yra bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas, tiekiamas stikliniame flakone.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas.

Registruotojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

България
АбВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430{

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

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

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

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

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

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Naujausią patvirtintą šio vaisto pakuotės lapelį ir paciento kortelę galima rasti išmaniuoju telefonu / prietaisu nuskenavus QR kodą, esantį šiame lapelyje ir ant išorinės dėžutės. Ta pati informacija taip pat pateikiama paspaudus toliau pateiktą nuorodą: www.tepkinly.eu

QR kodas bus pridėtas.

Norėdami išklausyti arba paprašyti šio pakuotės lapelio kopijos <Brailio raštu>, <stambiu šriftu> arba <įgarsintos versijos>, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES / EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Epkoritamabas paruošiamas ir suleidžiamas injekcijos po oda būdu.
Kiekvienas epkoritamabo flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Kiekviename flakone yra vaistinio preparato perteklius, kuris leidžia pritraukti pažymėtą kiekį.

Epkoritamabą turi paruošti ir suleisti sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas aseptinį metodą - **skiesti nereikia**.

Tepkinly 48 mg flakonas tiekiamas kaip paruoštas naudoti tirpalas, kurio prieš vartojant nereikia praskiesti. Tirpalo filtruoti nereikia.

Prieš vartojant epkoritamabą reikia apžiūrėti, ar jame nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Injekcinis tirpalas turi būti bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas. Jeigu pakito tirpalo spalva, jis yra drumstas arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

1)	Paruoškite Tepkinly flakoną a) Iš šaldytuvo išimkite vieną 48 mg Tepkinly flakoną su **oranžiniu** dangteliu.

b) Palaukite ne ilgiau kaip 1 valandą, kol flakonas sušils iki kambario temperatūros. c) Tepkinly flakoną atsargiai pasukiokite. Flakono **NEGALIMA** stipriai sukioti ar stipriai kratyti.	
2)	Pritraukite dozę Pritraukite 0,8 ml Tepkinly į švirkštą.
3)	Pažymėkite švirkštą Ant švirkšto užrašykite vaistinio preparato pavadinimą, dozės stiprumą (48 mg), datą ir paros laiką.
4)	Flakoną ir visą nepanaudotą Tepkinly dalį išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų.

Paruošto Tepkinly laikymas

- Tepkinly tirpalą sunaudokite tuojau pat arba laikykite apsaugotą nuo šviesos šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje iki 24 valandų nuo paruošimo laiko.
- Per šias 24 valandas Tepkinly tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje iki 12 valandų nuo dozės paruošimo pradžios iki suleidimo.
- Stenkitės, kad vaistinis preparatas būtų kuo mažiau veikiamas dienos šviesos.
- Prieš leisdami Tepkinly tirpalą palaukite, kol jis sušils iki kambario temperatūros.
- Nepanaudotą Tepkinly tirpalą, kuris buvo laikomas ilgiau nei leistina laikymo trukmė, išmeskite.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.