**I PIELIKUMS**

**ZĀĻU APRAKSTS**

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tepkinly 4 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs 0,8 ml flakons satur 4 mg epkoritamaba (*epcoritamabum*) 5 mg/ml koncentrācijā.

Katrā flakonā ir papildu šķīduma tilpums, kas ļauj iegūt marķēto daudzumu.

Epkoritamabs ir cilvēka imūnglobulīna G1 (IgG1) bispecifiska antiviela pret CD3 un CD20 antigēniem, ko izstrādā Ķīnas kāmju olnīcu (*Chinese Hamster Ovary* – CHO) šūnās ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Katrā Tepkinly flakonā ir 21,9 mg sorbīta un 0,42 mg polisorbāta 80.
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums, pH 5,5 un osmolalitāte aptuveni 211 mOsm/kg.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Tepkinly monoterapijas veidā ir paredzēts pieaugušiem pacientiem recidivējošas vai refraktāras difūzas lielo B šūnu limfomas (*diffuse large B-cell lymphoma* - DLBCL) ārstēšanai pēc divām vai vairākām sistēmiskas terapijas līnijām.

Tepkinly monoterapijas veidā ir paredzēts pieaugušiem pacientiem recidivējošas vai refraktāras folikulāras limfomas (FL) ārstēšanai pēc divām vai vairākām sistēmiskas terapijas līnijām.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Tepkinly drīkst ievadīt tikai pretvēža terapijas lietošanā kvalificēta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Pirms epkoritamaba ievadīšanas 1. ciklā jābūt pieejamai vismaz vienai tocilizumaba devai lietošanai gadījumā, ja rodas citokīnu atbrīvošanās sindroms (*cytokine release syndrome* – CRS).
8 stundu laikā pēc pirmās tocilizumaba devas ievadīšanas jābūt pieejamai vēl vienai tocilizumaba devai.

Devas

*Ieteicamā premedikācija un devu shēma*

Tepkinly ir jāievada atbilstoši tālāk norādītajai devu palielināšanas shēmai 28 dienu ciklos, kas norādīta 1. tabulā pacientiem ar difūzu lielo B šūnu limfomu un 2. tabulā pacientiem ar folikulāru limfomu.

**1. tabula. Tepkinly divu soļu devu palielināšanas shēma pacientiem ar difūzu lielo B šūnu limfomu**

| Devu shēma | Ārstēšanas cikls | Dienas | Epkoritamaba deva (mg)[a] |
|---|---|---|---|
| Katru nedēļu | 1. cikls | 1 | 0,16 mg (samazināta 1. deva) |
| | | 8 | 0,8 mg (pakāpeniski palielināta 2. deva) |
| | | 15 | 48 mg (pirmā pilnā deva) |
| | | 22 | 48 mg |
| Katru nedēļu | 2.–3. cikls | 1, 8, 15, 22 | 48 mg |
| Reizi divās nedēļās | 4.–9. cikls | 1, 15 | 48 mg |
| Reizi četrās nedēļās | Sākot no 10. cikla | 1 | 48 mg |
| [a]0,16 mg ir pirmā deva, 0,8 mg ir starpposma deva un 48 mg ir pilna deva. | | | |

**2. tabula. Tepkinly trīs soļu devu palielināšanas shēma pacientiem ar folikulāru limfomu**

| Devu shēma | Ārstēšanas cikls | Dienas | Epkoritamaba deva (mg)[a] |
|---|---|---|---|
| Katru nedēļu | 1. cikls | 1 | 0,16 mg (samazināta 1. deva) |
| | | 8 | 0,8 mg (pakāpeniski palielināta 2. deva) |
| | | 15 | 3 mg (pakāpeniski palielināta 3. deva) |
| | | 22 | 48 mg (pirmā pilnā deva) |
| Katru nedēļu | 2.–3. cikls | 1, 8, 15, 22 | 48 mg |
| Reizi divās nedēļās | 4.–9. cikls | 1, 15 | 48 mg |
| Reizi četrās nedēļās | Sākot no 10. cikla | 1 | 48 mg |
| [a]0,16 mg ir pirmā deva, 0,8 mg ir starpposma deva, 3 mg ir otrā starpposma deva un 48 mg ir pilna deva. | | | |

Tepkinly lietošana ir jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

3. tabulā ir sniegta informācija par premedikāciju citokīnu atbrīvošanās sindroma (CRS) novēršanai.

**3. tabula. Epkoritamaba premedikācija**

| Cikls | Pacienti, kuriem nepieciešama premedikācija | Premedikācija | Ievadīšana |
|---|---|---|---|
| **1. cikls** | Visi pacienti | Deksametazons[b] (15 mg iekšķīgi vai intravenozi) vai prednizolons (100 mg iekšķīgi vai intravenozi), vai ekvivalents | • 30–120 minūtes pirms iknedēļas epkoritamaba devas ievadīšanas<br>• Un trīs dienas pēc kārtas pēc katras iknedēļas epkoritamaba ievadīšanas 1. ciklā |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | • Difenhidramīns (50 mg iekšķīgi vai intravenozi) vai ekvivalents<br>• Paracetamols (no 650 līdz 1000 mg iekšķīgi) | • 30–120 minūtes pirms iknedēļas epkoritamaba devas ievadīšanas |
| **2. cikls un turpmāk** | Pacienti, kuriem bijis 2. vai 3. pakāpes[a] CRS pēc iepriekšējās devas | Deksametazons[b] (15 mg iekšķīgi vai intravenozi) vai prednizolons (100 mg iekšķīgi vai intravenozi), vai ekvivalents | • 30–120 minūtes pirms nākamās epkoritamaba ievadīšanas reizes pēc 2. vai 3. pakāpes[a] CRS notikuma<br>• Un trīs dienas pēc kārtas pēc epkoritamaba nākamās ievadīšanas, līdz epkoritamabs tiek dots bez sekojošas jebkuras pakāpes CRS |
| [a]Pacientiem tiks pilnībā pārtraukta epkoritamaba ievadīšana pēc 4. pakāpes CRS notikuma.<br>[b]Deksametazons ir vēlamais kortikosteroīds CRS profilaksei, pamatojoties uz optimizācijas pētījumu GCT3013-01. | | | |

Profilakse pret *Pneumocystis jirovecii* pneimoniju (PCP) un herpes vīrusa infekcijām ir stingri ieteicama, it īpaši, ja vienlaikus tiek lietoti steroīdi.

Tepkinly ir jāievada pacientiem, kuri ir uzņēmuši atbilstošu šķidruma daudzumu.

Visiem pacientiem ir stingri ieteicams ievērot sekojošas šķidruma uzņemšanas vadlīnijas 1. cikla laikā, ja vien tas nav medicīniski kontrindicēts:

- 2-3 l šķidruma uzņemšana 24 stundas pirms katras epkoritamaba ievadīšanas;
- nelietot antihipertensīvas zāles 24 stundas pirms katras epkoritamaba ievadīšanas;
- ievadīt intravenozi (i.v.) 500 ml izotonisku šķidrumu tajā pašā dienā pirms epkoritamaba devas ievadīšanas; UN
- 2-3 l šķidruma uzņemšana 24 stundas pēc katras epkoritamaba ievadīšanas.

Pacientiem, kuriem ir paaugstināts audzēja sabrukšanas klīniskā sindroma (*clinical tumour lysis syndrome* - CTLS) risks, ir ieteicams uzņemt šķidrumu un saņemt profilaktisko ārstēšanu ar urīnskābes līmeni pazeminošu līdzekli.

Pacienti jāuzrauga, vai pēc epkoritamaba ievadīšanas nerodas CRS un/vai imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīta neirotoksicitātes sindroma (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* - ICANS) pazīmes un simptomi un jāārstē atbilstoši pašreiz spēkā esošajām vadlīnijām. Pacientiem jāizskaidro pazīmes un simptomi, kas saistīti ar CRS un ICANS, un jānorāda nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību jebkurā brīdī, kad rodas pazīmes vai simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēc 48 mg devas ievadīšanas 1. cikla 15. dienā pacienti ar DLBCL ir jāstacionē uz 24 stundām CRS un/vai ICANS pazīmju un simptomu uzraudzībai.

<u>Devu izmaiņas un nevēlamo blakusparādību ārstēšana</u>

*Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)*
Ar epkoritamabu ārstētiem pacientiem var attīstīties CRS.
Jāizvērtē drudža, hipoksijas un hipotensijas citi iemesli un jāārstē tie. Ja rodas aizdomas par CRS, ārstēšana jāveic atbilstoši ieteikumiem 4. tabulā. Pacienti, kuriem rodas CRS, nākamās plānotās epkoritamaba ievadīšanas laikā ir jāuzrauga biežāk.

**4. tabula. CRS pakāpes un ārstēšanas norādījumi**

| **Pakāpe**[a] | **Ieteicamā terapija** | **Epkoritamaba devas izmaiņas** |
|---|---|---|
| **1. pakāpe**<br>• Drudzis (temperatūra ≥ 38 °C) | Sniegt atbalstošo aprūpi, piemēram, pretdrudža līdzekļus un intravenozu hidratāciju.<br><br>Var uzsākt deksametazona[b] lietošanu.<br><br>Liela vecuma, augsta audzēja sloga, cirkulējošo audzēja šūnu, pret pretdrudža līdzekļiem rezistentā drudža gadījumos<br>• Jāapsver anticitokīnu terapija, tocilizumabs[d].<br><br>CRS ar vienlaicīgu ICANS - skatīt **5. tabulu**. | Apturēt epkoritamaba ievadīšanu līdz CRS notikuma novēršanai. |
| **2. pakāpe**<br>• Drudzis (temperatūra ≥ 38 °C)<br><br>un<br><br>• Hipotensija, kuras dēļ nav nepieciešami vazopresorie līdzekļi<br><br>un/vai<br><br>• Hipoksija, kuras dēļ nepieciešams zemas plūsmas skābeklis[e] ar nazālo kanili vai bezkontakta (*blow-by*) metodi | Sniegt atbalstošo aprūpi, piemēram, pretdrudža līdzekļus un intravenozu hidratāciju.<br><br>Jāapsver deksametazona[b] lietošana.<br><br>Ieteicama anticitokīnu terapija, tocilizumabs[d].<br><br>Ja CRS ir refraktārs uz deksametazona un tocilizumaba terapiju:<br>• jāievada alternatīvi imūnsupresanti[g] un metilprednizolons intravenozi 1000 mg/dienā, līdz ir panākta klīniskā stāvokļa uzlabošanās.<br><br>CRS ar vienlaicīgu ICANS – skatīt **5. tabulu.** | Apturēt epkoritamaba ievadīšanu līdz CRS notikuma novēršanai. |

| Pakāpe[a] | Ieteicamā terapija | Epkoritamaba devas izmaiņas |
|---|---|---|
| **3. pakāpe**<br>• Drudzis (temperatūra ≥ 38 °C)<br><br>un<br><br>• Hipotensija, kuras dēļ nepieciešama vazopresorā līdzekļa lietošana kopā ar vazopresīnu vai bez tā<br><br>un/vai<br><br>• Hipoksija, kuras dēļ nepieciešams augstas plūsmas skābeklis[f] ar nazālo kanili, sejas masku, skābekļa masku ar rezervuāru vai Venturi masku | Sniegt atbalstošo aprūpi, piemēram, pretdrudža līdzekļus un intravenozu hidratāciju.<br><br>Jālieto deksametazons[c].<br><br>Ieteicama anticitokīnu terapija, tocilizumabs[d].<br><br>Ja CRS ir refraktārs pret deksametazona un tocilizumaba terapiju:<br>• jāievada alternatīvi imūnsupresanti[g] un metilprednizolons intravenozi 1000 mg/dienā, līdz ir panākta klīniskā stāvokļa uzlabošanās.<br><br>CRS ar vienlaicīgu ICANS – skatīt **5. tabulu.** | Apturēt epkoritamaba ievadīšanu līdz CRS notikuma novēršanai.<br><br>Ja 3. pakāpes CRS ir ilgāk nekā 72 stundas, epkoritamaba lietošana jāpārtrauc.<br><br>Ja ir bijuši vairāk nekā divi 3. pakāpes CRS gadījumi, un pat tad, ja tie 72 stundu laikā ir pavājinājušies līdz 2. pakāpei, epkoritamaba lietošana jāpārtrauc. |
| **4. pakāpe**<br>• Drudzis (temperatūra ≥ 38 °C)<br><br>un<br><br>• Hipotensija, kuras dēļ nepieciešami ≥ 2 vazopresorie līdzekļi (izņemot vazopresīnu)<br><br>un/vai<br><br>• Hipoksija, kuras dēļ nepieciešama pozitīva spiediena ventilācija (piemēram, CPAP, BiPAP, intubācija un mehāniskā ventilācija) | Sniegt atbalstošo aprūpi, piemēram, pretdrudža līdzekļus un intravenozu hidratāciju.<br><br>Jālieto deksametazons[c].<br><br>Ieteicama anticitokīnu terapija, tocilizumabs[d].<br><br>Ja CRS ir refraktārs pret deksametazona un tocilizumaba terapiju:<br>• jāievada alternatīvi imūnsupresanti[g] un metilprednizolons intravenozi 1000 mg/dienā, līdz ir panākta klīniskā stāvokļa uzlabošanās.<br><br>CRS ar vienlaicīgu ICANS - skatīt **5. tabulu.** | Pilnībā pārtraukt epkoritamaba ievadīšanu. |

[a]CRS pakāpe noteikta atbilstoši ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*) komitejas saskaņotiem kritērijiem
[b]Deksametazons ir jāievada 10–20 mg dienā (vai ekvivalents)
[c]Deksametazons ir jāievada 10–20 mg intravenozi ik pēc 6 stundām
[d]Tocilizumabs 8 mg/kg intravenozi ilgāk par 1 stundu (nepārsniedzot 800 mg vienai devai). Pēc nepieciešamības atkārtot tocilizumaba ievadi vismaz pēc 8 stundām. Maksimāli 2 devas 24 stundu laikā
[e]Zemas plūsmas skābeklis ir definēts kā skābeklis ar plūsmu < 6 l/minūtē
[f]Augstas plūsmas skābeklis ir definēts kā skābeklis ar plūsmu ≥ 6 l/minūtē
[g] Riegler L et al. (2019)

*Imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīts neirotoksicitātes sindroms (ICANS)*

Pacienti jāuzrauga, vai nerodas ICANS pazīmes un simptomi. Citi neiroloģisko simptomu iemesli ir jāizslēdz. Ja ir aizdomas par ICANS, tas jāārstē atbilstoši 5. tabulā sniegtajiem ieteikumiem.

**5. tabula. ICANS pakāpes un ārstēšanas norādījumi**

| **Pakāpe**[a] | **Ieteicamā terapija** | **Epkoritamaba devas izmaiņas** |
|---|---|---|
| **1. pakāpe**[b]<br>ICE (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*) novērtējuma punktu skaits[c] 7–9 [b]<br>vai nomākts apziņas līmenis[b]: spontāna apziņas atjaunošanās | Ārstēšana ar deksametazonu[d].<br><br>Apsvērt pretkrampju zāles bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāmu) līdz ICANS novēršanai.<br><br>Bez vienlaicīga CRS:<br>• anticitokīnu terapija nav ieteicama.<br><br>ICANS ar vienlaicīgu CRS:<br>• ārstēšana ar deksametazonu[d];<br>• ja iespējams, izvēlieties citus imūnsupresantus[e] tocilizumaba vietā. | Apturēt epkoritamaba ievadīšanu līdz notikuma novēršanai. |
| **2. pakāpe**[b]<br>ICE novērtējuma punktu skaits[c] 3–6<br>vai nomākts apziņas līmenis[b]: apziņas atjaunošanās, sadzirdot balsi | Ārstēšana ar deksametazonu[f].<br><br>Apsvērt pretkrampju zāles bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāmu) līdz ICANS novēršanai.<br><br>Bez vienlaicīga CRS:<br>• anticitokīnu terapija nav ieteicama.<br><br>ICANS ar vienlaicīgu CRS:<br>• ārstēšana ar deksametazonu[d];<br>• ja iespējams, izvēlieties citus imūnsupresantus[e] tocilizumaba vietā. | Apturēt epkoritamaba ievadīšanu līdz notikuma novēršanai. |
| **3. pakāpe**[b]<br>ICE novērtējuma punktu skaits[c] 0–2<br>vai nomākts apziņas līmenis[b]: apziņas atjaunošanās tikai pēc taktilas stimulēšanas,<br>vai<br><br>krampji[b], vai nu:<br>• jebkāda klīniski nozīmīga fokāla vai ģeneralizēta lēkme, kas ātri pāriet,<br>vai<br>• lēkmes bez krampjiem elektroencefalogrammā (EEG), kas pāriet pēc iejaukšanās,<br>vai<br>paaugstināts intrakraniālais spiediens: fokāla/lokāla tūska[b] neiroloģiskā attēldiagnostikā[c] | Ārstēšana ar deksametazonu[g]<br>• ja nav atbildes reakcijas, sākt ievadīt metilprednizolonu 1000 mg/ dienā.<br>Apsvērt pretkrampju zāles bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāmu) līdz ICANS novēršanai.<br><br>Bez vienlaicīga CRS:<br>• anticitokīnu terapija nav ieteicama.<br><br>ICANS ar vienlaicīgu CRS:<br>• ārstēšana ar deksametazonu:<br>  ○ ja nav atbildes reakcijas, sākt ievadīt metilprednizolonu 1000 mg/ dienā.<br>• ja iespējams, izvēlieties citus imūnsupresantus[e] tocilizumaba vietā. | Pilnībā pārtraukt epkoritamaba ievadīšanu. |

| Pakāpe[a] | Ieteicamā terapija | Epkoritamaba devas izmaiņas |
|---|---|---|
| **4. pakāpe**[b]<br>ICE novērtējuma punktu skaits[c, b] 0<br><br>vai nomākts apziņas līmenis[b], vai:<br>• pacients nereaģē uz kairinājumiem vai arī nepieciešama intensīva vai atkārtota taktila stimulēšana, vai<br>• stupors vai koma, vai<br><br>krampji[b], vai:<br>• dzīvību apdraudoši ilgstoši krampji (> 5 minūtes), vai<br>• atkārtoti klīniski vai pēc elektroizlādes redzami krampji bez sākotnējā stāvokļa atjaunošanās starp lēkmēm, vai<br><br>motorās funkcijas atrades[b]:<br>• dziļš fokāls motors vājums, piemēram, hemiparēze vai paraparēze, vai paaugstināts intrakraniālais spiediens/ smadzeņu tūska[b] ar tādiem simptomiem kā:<br>• difūzā smadzeņu tūska neiroloģiskā attēldiagnostikā, vai<br>• decerebrācijai vai dekortikācijai raksturīga poza,<br>vai<br>• VI kraniālā nerva parēze, vai<br>• papilas tūska, vai<br>• Kušinga triāde | Ārstēšana ar deksametazonu[g]<br>• ja nav atbildes reakcijas, sākt ievadīt metilprednizolonu 1000 mg/ dienā.<br><br>Apsvērt pretkrampju zāles bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāmu) līdz ICANS izārstēšanai.<br><br>Bez vienlaicīga CRS:<br>• anticitokīnu terapija nav ieteicama.<br><br>ICANS ar vienlaicīgu CRS:<br>• ārstēšana ar deksametazonu:<br>  ○ ja nav atbildes reakcijas, sākt ievadīt metilprednizolonu 1000 mg/ dienā.<br>• ja iespējams, izvēlieties citus imūnsupresantus[e] tocilizumaba vietā. | Pilnībā pārtraukt epkoritamaba ievadīšanu. |

[a]ICANS pakāpe noteikta atbilstoši ASTCT ICANS komitejas saskaņotajām pakāpēm
[b]ICANS pakāpi nosaka vissmagākais notikums (ICE (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*) novērtējuma punktu skaits, samaņas līmenis, lēkmes, motorās atrades, paaugstināts intrakraniālais spiediens/ smadzeņu tūska), kas nav saistīts ar nevienu citu notikumu
[c]Ja pacients reaģē uz kairinājumu un ir iespējams veikt imūnsistēmas efektoro šūnu izraisītas encefalopātijas (ICE) novērtējumu, jānovērtē: spēja orientēties (pateikt vecumu, mēnesi, pilsētu, slimnīcu = 4 punkti); spēja nosaukt lietas (3 objektus, piemēram, norādīt uz pulksteni, pildspalvu, pogu = 3 punkti); spēja izpildīt komandas (piemēram, "parādiet man 2 pirkstus" vai "aizveriet acis un izbāziet mēli" = 1 punkts); spēja rakstīt (spēja uzrakstīt standarta teikumu = 1 punkts), kā arī spēja noturēt

| Pakāpe[a] | Ieteicamā terapija | Epkoritamaba devas izmaiņas |
|---|---|---|
| uzmanību (skaitīt atpakaļ no 100 līdz desmit = 1 punkts). Ja pacients nereaģē uz kairinājumu un nav iespējams veikt ICE novērtējumu (4. pakāpes ICANS) = 0 punktu.<br>[d]Deksametazons ir jāievada 10 mg intravenozi ik pēc 12 stundām<br>[e]Riegler L et al. (2019)<br>[f]Deksametazons 10–20 mg intravenozi ik pēc 12 stundām<br>[g]Deksametazons 10–20 mg intravenozi ik pēc 6 stundām | | |

**6. tabula. Ieteicamās devas pielāgošana citu nevēlamo blakusparādību novēršanai**

| Nevēlamā blakusparādība[1] | Smagums[1] | Rīcība |
|---|---|---|
| Infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu) | 1.–4. pakāpe | • Pacientiem, kuriem ir aktīvas infekcijas, epkoritamaba lietošana jāatliek līdz brīdim, kad infekcija ir pārgājusi.<br>• Ja ir radusies 4. pakāpes infekcija, jāapsver pilnīga epkoritamaba lietošanas pārtraukšana. |
| Neitropēnija vai febrila neitropēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu) | Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits < 0,5 x $10^9$/l | • Epkoritamaba ievadīšana jāatliek, līdz absolūtais neitrofilo leikocītu skaits ir 0,5 x $10^9$/l vai lielāks. |
| Trombocitopēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu) | Trombocītu skaits < 50 x $10^9$/l | • Epkoritamaba ievadīšana jāatliek, līdz trombocītu skaits ir 50 x $10^9$/l vai lielāks. |
| Citas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu) | 3. pakāpe vai augstāka | • Epkoritamaba lietošana jāatliek līdz brīdim, kad toksicitāte ir pavājinājusies līdz 1. pakāpei vai sākumstāvoklim. |
| [1]Pamatojoties uz Nacionālā Vēža pētījumu institūta kopējās blakusparādību terminoloģijas (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* – NCI-CTCAE) 5.0 versiju. | | |

<u>Izlaista vai nokavēta deva</u>

*Difūza lielo B šūnu limfoma*
Atkārtots sākotnējās devas cikls (identisks 1. ciklam ar standarta CRS profilaksi) ir nepieciešams:

- ja starp sākotnējo devu (0,16 mg) un starpposma devu (0,8 mg) pagājušas vairāk nekā 8 dienas, vai
- ja starp starpposma devu (0,8 mg) un pirmo pilno devu (48 mg) pagājušas vairāk nekā 14 dienas, vai
- ja starp pilnām devām (48 mg) ir pagājušas vairāk nekā 6 nedēļas.

Pēc atkārtota sākotnējās devas cikla pacientam ir jāatsāk ārstēšana ar nākamā plānotā ārstēšanas cikla 1. dienu (ar nākamo ciklu pēc tā, kurā deva tika nokavēta).

*Folikulāra limfoma*
Atkārtots sākotnējās devas cikls (identisks 1. ciklam ar standarta CRS profilaksi) ir nepieciešams:

- ja starp sākotnējo devu (0,16 mg) un starpposma devu (0,8 mg) pagājušas vairāk nekā 8 dienas, vai
- ja starp starpposma devu (0,8 mg) un otro starpposma devu (3 mg) pagājušas vairāk nekā 8 dienas, vai

- ja starp otro starpposma devu (3 mg) un pirmo pilno devu (48 mg) pagājušas vairāk nekā 14 dienas, vai
- ja starp jebkurām divām pilnām devām (48 mg) ir pagājušas vairāk nekā 6 nedēļas.

Pēc atkārtota sākotnējās devas cikla pacientam ir jāatsāk ārstēšana ar nākamā plānotā ārstēšanas cikla 1. dienu (ar nākamo ciklu pēc tā, kurā deva tika nokavēta).

Īpašas pacientu grupas

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Nav veikti epkoritamaba pētījumi pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību beigu stadijā.
Nav iespējams ieteikt devas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību beigu stadijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Nav veikti epkoritamaba pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (definēti kā kopējais bilirubīna līmenis, kas > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību (*upper limit of normal* – ULN), un jebkāds ASAT), un ir ierobežoti dati pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (definēti kā kopējais bilirubīna līmenis > 1,5 līdz 3 reizes ULN un jebkāds ASAT). Nav iespējams ieteikt devas pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Gados vecāki cilvēki*

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

Tepkinly drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tepkinly ir paredzēts subkutānai lietošanai. Tas ir jāievada tikai subkutānas injekcijas veidā, vēlams vēdera apakšdaļā vai augšstilbā. Ieteicams mainīt injekcijas vietu starp kreiso un labo pusi, it īpaši, ja zāles ievada reizi nedēļā (piemēram, 1.–3. cikls).

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

## 4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

## 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

CRS, kas var būt dzīvību apdraudošs vai letāls, radās pacientiem, kuri saņēma epkoritamabu. Visbiežākie CRS simptomi bija pireksija, hipotensija un hipoksija. Citas CRS pazīmes un simptomi,

kas tika novēroti vairāk nekā diviem pacientiem, bija drebuļi, tahikardija, galvassāpes un elpas trūkums.

Vairums CRS notikumu radās 1. ciklā un bija saistīti ar epkoritamaba pirmo pilno devu. Profilaktiski jāievada kortikosteroīdi, lai mazinātu CRS risku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti jāuzrauga, vai pēc epkoritamaba ievadīšanas nerodas CRS pazīmes un simptomi.

Pie pirmajām CRS pazīmēm vai simptomiem atbilstoši jāuzsāk atbalstoša aprūpe ar tocilizumabu un/vai kortikosteroīdiem (skatīt 4.2. apakšpunktu, 4. tabulu). Pacientiem jāizskaidro pazīmes un simptomi, kas saistīti ar CRS, un jānorāda pacientiem konsultēties ar veselības aprūpes speciālistu un nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību jebkurā brīdī, kad rodas pazīmes vai simptomi. Ārstējot CRS, var būt nepieciešams uz laiku atlikt vai pārtraukt epkoritamaba terapiju, balstoties uz CRS smagumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pēc 48 mg devas ievadīšanas 1. cikla 15. dienā pacienti ar DLBCL ir jāstacionē uz 24 stundām CRS pazīmju un simptomu uzraudzībai.

Imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīts neirotoksicitātes sindroms (ICANS)

Pacientiem, kuri saņēma epkoritamabu, ir bijis ICANS, tai skaitā letāls gadījums. ICANS var izpausties kā afāzija, izmainīts apziņas līmenis, kognitīvo prasmju traucējumi, motorais vājums, lēkmes un smadzeņu tūska.

Vairums ICANS gadījumu radās epkoritamaba ārstēšanas 1. ciklā, tomēr daži gadījumi radās novēloti.

Pacienti jāuzrauga, vai pēc epkoritamaba ievadīšanas nerodas ICANS pazīmes un simptomi.

Pie pirmajām ICANS pazīmēm vai simptomiem atbilstoši jāuzsāk ārstēšana ar kortikosteroīdiem un pretkrampju zālēm bez sedatīvas iedarbības (skatīt 4.2. apakšpunktu, 5. tabulu). Pacientiem jāizskaidro ICANS pazīmes un simptomi un to, ka tie var parādīties novēloti. Pacientiem jānorāda konsultēties ar veselības aprūpes speciālistu un nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību jebkurā brīdī, kad rodas pazīmes vai simptomi. Epkoritamaba lietošanu jāatliek vai jāpārtrauc atbilstoši rekomendācijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pēc 48 mg devas ievadīšanas 1. cikla 15. dienā pacienti ar DLBCL ir jāstacionē uz 24 stundām ICANS pazīmju un simptomu uzraudzībai.

Nopietnas infekcijas

Ārstēšana ar epkoritamabu var palielināt infekciju risku. Nopietnas vai letālas infekcijas tika novērotas pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos ārstēti ar epkoritamabu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Jāizvairās no epkoritamaba ievadīšanas pacientiem ar klīniski nozīmīgām aktīvām sistēmiskām infekcijām. Ja tas ir atbilstoši, jāievada profilaktiskie pretmikrobu līdzekļi pirms ārstēšanas ar epkoritamabu un tās laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti jāuzrauga, vai pirms un pēc epkoritamaba ievadīšanas nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, kas atbilstoši jāārstē. Febrilas neitropēnijas gadījumā ir jānovērtē pacienta infekcija, un tā jāārstē ar antibiotikām, šķidrumiem un citu atbalstošo aprūpi atbilstoši vietējām vadlīnijām.

Audzēja sabrukšanas sindroms (*tumour lysis syndrome* – TLS)

Pacientiem, kuri saņēma epkoritamabu, ir ziņots par TLS (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar paaugstinātu TLS risku ieteicams uzņemt atbilstošu šķidruma daudzumu un profilaktisku ārstēšanu ar urīnskābes līmeni pazeminošu līdzekli. Pacienti jāuzrauga, vai nerodas TLS pazīmes vai simptomi, īpaši pacienti ar lielu audzēju slogu vai strauji proliferējošiem audzējiem, kā arī pacienti ar pavājinātu

nieru darbību. Pacientiem jākontrolē asins bioķīmiskie rādītāji, un novirzes no normas ir nekavējoties jānovērš.

Audzēja uzliesmojums

Ar epkoritamabu ārstētiem pacientiem ir ziņots par audzēja uzliesmojumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tā izpausmes var ietvert lokalizētas sāpes un pietūkumu. Atbilstoši epkoritamaba darbības mehānismam audzēja uzliesmojumu, visticamāk, izraisa T limfocītu pieplūdums audzēja lokalizācijas vietās pēc epkoritamaba ievadīšanas.

Līdz šim nav atklāti specifiski audzēja uzliesmojuma riska faktori, taču pacientiem ar apjomīgiem audzējiem, kas atrodas tuvu elpceļiem un/vai vitāliem orgāniem, ir paaugstināts negatīvas ietekmes un saslimstības risks, kas saistīts ar sekundāru audzēja masas ietekmi pēc uzliesmojuma. Ar epkoritamabu ārstētie pacienti jānovēro un jāizvērtē audzēja uzliesmojums kritiski svarīgajos anatomiskajos apvidos.

CD20 negatīva slimība

Ir pieejami ierobežoti dati par pacientiem, kuriem ir CD20 negatīva DLBCL, un pacientiem, kuriem ir CD20 negatīva FL, un kuri ir ārstēti ar epkoritamabu, un ir iespējams, ka pacientiem, kuriem ir CD20 negatīva DLBCL, un pacientiem, kuriem ir CD20 negatīva FL, šīs zāles var palīdzēt mazāk nekā pacientiem, kuriem ir CD20 pozitīva DLBCL, un pacientiem, kuriem ir CD20 pozitīva FL. Ja ar epkoritamabu tiek ārstēti pacienti, kuriem ir CD20 negatīva DLBCL un FL, jāņem vērā iespējamie riski un ieguvums.

Pacienta kartīte

Ārstam jāinformē pacients par CRS un ICANS risku un jebkādām CRS un ICANS pazīmēm un simptomiem. Pacientiem jānorāda nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja viņiem rodas CRS un/vai ICANS pazīmes un simptomi. Pacientiem ir jāizsniedz pacienta kartīte un jānorāda, ka tā vienmēr jāņem sev līdzi. Šajā kartītē ir aprakstīti CRS un ICANS simptomi, kuriem parādoties, pacientam nekavējoties nepieciešams meklēt medicīnisko palīdzību.

Imunizācija

Dzīvas un/vai dzīvas novājinātas vakcīnas nedrīkst ievadīt ārstēšanas ar epkoritamabu laikā. Pacientiem, kuri saņēmuši dzīvas vakcīnas, pētījumi nav veikti.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles satur 21,9 mg sorbīta katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 27,33 mg/ml.

Šīs zāles satur 0,42 mg polisorbāta 80 katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,4 mg/ml. Polisorbāts 80 var izraisīt alerģiskas reakcijas.

## 4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Epkoritamaba izraisīta pārejoša noteiktu iekaisumu veicinošu citokīnu paaugstināšanās var nomākt CYP450 enzīmu aktivitātes. Uzsākot epkoritamaba terapiju pacientiem, kuri tiek ārstēti ar CYP450 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, ir jāapsver terapeitiskā uzraudzība.

## 4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu / kontracepcija sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar epkoritamabu un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi. Pirms ārstēšanas ar epkoritamabu uzsākšanas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāpārliecinās par grūtniecības neesamību.

Grūtniecība

Pamatojoties uz epkoritamaba darbības mehānismu, pēc ievadīšanas grūtniecēm tas var nodarīt kaitējumu auglim, tostarp izraisīt B šūnu limfopēniju un normālas imūnās reakcijas izmaiņas. Dati par epkoritamaba lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Dzīvnieku reprodukcijas pētījumi ar epkoritamabu nav veikti. IgG1 antivielas, tādas kā epkoritamabs, var šķērsot placentu, iedarbojoties uz augli. Grūtnieces jāinformē par iespējamo risku auglim.
Epkoritamabu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai epkoritamabs izdalās cilvēka pienā, kā arī nav zināma tā ietekme uz piena izstrādi. Tā kā ir zināms, ka IgG ir atrodami pienā, jaundzimušo pakļaušana epkoritamaba iedarbībai var notikt krūts barošanas laikā. Ārstēšanas laikā ar epkoritamabu un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav veikti fertilitātes pētījumi ar epkoritamabu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav zināma epkoritamaba ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti.

## 4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Epkoritamabs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā pastāv ICANS iespējamība, pacientiem ir ieteicams ievērot piesardzību (vai izvairīties simptomu gadījumā), braucot ar transportlīdzekli, velosipēdu, kā arī lietojot smagas vai iespējami bīstamas iekārtas.

## 4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Epkoritamaba drošums tika novērtēts nerandomizētā, vienas grupas pētījumā GCT3013-01
382 pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru lielo B šūnu limfomu (N=167), folikulāru limfomu (N=129) un folikulāru limfomu (3 soļu devas palielināšanas shēma N=86) pēc divām vai vairākām sistēmiskas terapijas līnijām, un tika iekļauti visi pacienti, kuri tika iekļauti pētījumā 48 mg devai un saņēma vismaz vienu epkoritamaba devu.

Epkoritamaba iedarbības ilguma mediāna bija 4,9 mēneši (diapazons: no <1 līdz 30 mēnešiem).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības (≥ 20%) bija CRS, reakcijas injekcijas vietā, nogurums, vīrusu infekcija, neitropēnija, skeleta muskuļu sāpes, pireksija un caureja.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 50% pacientu. Visbiežākā nopietnā nevēlamā blakusparādība (≥ 10%) bija citokīnu atbrīvošanās sindroms (34%). Četrpadsmit pacientiem (3,7%) bija letāla nevēlama blakusparādība (pneimonija 9 pacientiem (2,4%), vīrusu infekcija 4 pacientiem (1,0%) un ICANS 1 pacientam (0,3%)).

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika pārtraukta, radās 6,8% pacientu. Epkoritamaba lietošana pneimonijas dēļ tika pārtraukta 14 pacientiem (3,7%), vīrusu infekcijas dēļ tā tika pārtraukta 8 pacientiem (2,1%), noguruma dēļ tā tika pārtraukta 2 pacientiem (0,5%), un CRS, ICANS vai caurejas dēļ tā tika pārtraukta pa 1 pacientam (0,3%).

Devu ievadīšana nevēlamo blakusparādību dēļ tika atlikta 42% pacientu. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ devu ievadīšana tika atlikta (≥ 3%), bija vīrusu infekcijas (17%), CRS (11%), neitropēnija (5,2%), pneimonija (4,7%), augšējo elpceļu infekcija (4,2%) un pireksija (3,7%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Epkoritamaba izraisītās nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos (7. tabula) ir norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un ir balstītas uz šādu iedalījumu: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000) un ļoti reti (< 1/10 000).
Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

**7. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru LBCL un FL, kuri ārstēti ar epkoritamabu GCT3013-01 pētījumā**

| Orgānu sistēmu klasifikācija / ieteicamais termins vai nevēlamā blakusparādība | Visas pakāpes | 3.–4. pakāpe |
|---|---|---|
| **Infekcijas un infestācijas** | | |
| Vīrusu infekcija[a] | Ļoti bieži | Bieži |
| Pneimonija[b] | Ļoti bieži | Bieži |
| Augšējo elpceļu infekcija[c] | Ļoti bieži | Bieži |
| Sēnīšu infekcija[d] | Bieži | |
| Sepse[e] | Bieži | Bieži |
| Celulīts | Bieži | Bieži |
| **Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)** | | |
| Audzēja uzliesmojums | Bieži | |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** | | |
| Neitropēnija[f] | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Anēmija[g] | Ļoti bieži | Bieži |
| Trombocitopēnija[h] | Ļoti bieži | Bieži |
| Limfopēnija[i] | Ļoti bieži | Bieži |
| Febrila neitropēnija | Bieži | Bieži |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** | | |
| Citokīnu atbrīvošanās sindroms[j] | Ļoti bieži | Bieži |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** | | |
| Samazināta ēstgriba | Ļoti bieži | Retāk |
| Hipokaliēmija | Bieži | Bieži |
| Hipofosfatēmija | Bieži | Bieži |
| Hipomagnēmija | Bieži | Retāk |
| Audzēja sabrukšanas sindroms[k] | Bieži | Retāk |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | | |
| Galvassāpes | Ļoti bieži | Retāk |
| Imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīts neirotoksicitātes sindroms[i] | Bieži | |
| **Sirds funkcijas traucējumi** | | |
| Sirds aritmija[l] | Bieži | Retāk |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** | | |
| Pleiras izsvīdums | Bieži | Bieži |

| Orgānu sistēmu klasifikācija / ieteicamais termins vai nevēlamā blakusparādība | Visas pakāpes | 3.–4. pakāpe |
|---|---|---|
| **Kuņģa un zarnu trakta traucējumi** | | |
| Caureja | Ļoti bieži | Retāk |
| Sāpes vēderā[m] | Ļoti bieži | Bieži |
| Slikta dūša | Ļoti bieži | Retāk |
| Vemšana | Bieži | Retāk |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** | | |
| Izsitumi[n] | Ļoti bieži | |
| Nieze | Bieži | |
| **Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | | |
| Skeleta muskuļu sāpes[o] | Ļoti bieži | Bieži |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** | | |
| Reakcijas injekcijas vietā[p] | Ļoti bieži | |
| Nogurums[q] | Ļoti bieži | Bieži |
| Pireksija[r] | Ļoti bieži | Bieži |
| Tūska[s] | Ļoti bieži | Bieži |
| **Izmeklējumi** | | |
| Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis | Bieži | Bieži |
| Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis | Bieži | Bieži |
| Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs | Bieži | |
| Samazināts nātrija līmenis asinīs[t] | Bieži | Retāk |
| Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis | Bieži | |

Nevēlamo blakusparādību pakāpes tika noteiktas, izmantojot NCI CTCAE versiju 5.0

[a]Vīrusu infekcija ietver COVID-19, citomegalovīrusa horioretinītu, citomegalovīrusa kolītu, citomegalovīrusa infekciju, citomegalovīrusa infekcijas atkārtotu aktivizēšanos, virālu gastroenterītu, *herpes simplex* infekciju, *herpes simplex* reaktivāciju, herpes vīrusa infekciju, *herpes zoster*, mutes dobuma herpes, postakūtu COVID-19 sindromu un *varicella zoster* vīrusa infekciju

[b]Pneimonija ietver COVID-19 pneimoniju un pneimoniju

[c]Augšējo elpceļu infekcija ietver laringītu, faringītu, respiratori sincitiālā vīrusa infekciju, rinītu, rinovīrusa infekciju un augšējo elpceļu infekciju

[d]Sēnīšu infekcija ietver kandidozi, barības vada kandidozi, mutes dobuma kandidozi un orofaringeālo kandidozi

[e]Sepse ietver bakterēmiju, sepsi un septisku šoku

[f]Neitropēnija ietver neitropēniju un samazinātu neitrofilo leikocītu skaitu

[g]Anēmija ietver anēmiju un pazeminātu feritīna līmeni serumā

[h]Trombocitopēnija ietver samazinātu trombocītu skaitu un trombocitopēniju

[i]Limfopēnija ietver limfocītu skaita samazināšanos un limfopēniju

[j]Notikumi, kas novērtēti pēc Amerikas transplantācijas un šūnu terapijas biedrības (ASTCT) saskaņotajiem kritērijiem

[k]Klīniskā audzēja sabrukšanas sindroma pakāpe tika noteikta pēc Kaira-Bišopa

[l]Sirds aritmija ietver bradikardiju, sinusa bradikardiju, sinusa tahikardiju, supraventrikulāru tahikardiju un tahikardiju

[m]Sāpes vēderā ietver diskomforta sajūtu vēderā, sāpes vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera augšdaļā un vēdera jutīgumu

[n]Izsitumi ietver izsitumus, eritematozus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus, pustulozus izsitumus un vezikulārus izsitumus

[o]Skeleta muskuļu sāpes ietver muguras sāpes, kaulu sāpes, sāpes sānos, krūškurvja skeleta muskuļu sāpes, skeleta muskuļu sāpes, mialģiju, sāpes kakla daļā, ar sirdi nesaistītas sāpes krūškurvī, sāpes, sāpes ekstremitātēs un sāpes mugurkaulā
[p]Reakcijas injekcijas vietā ietver ziluma veidošanos injekcijas vietā, eritēmu injekcijas vietā, hipertrofiju injekcijas vietā, iekaisumu injekcijas vietā, masu injekcijas vietā, mezglu injekcijas vietā, tūsku injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, niezi injekcijas vietā, izsitumus injekcijas vietā, reakcijas injekcijas vietā, pietūkumu injekcijas vietā un nātreni injekcijas vietā.
[q]Nogurums ietver astēniju, nogurumu un letarģiju
[r]Pireksija ietver paaugstinātu ķermeņa temperatūru un pireksiju
[s]Tūska ietver sejas tūsku, ģeneralizētu tūsku, tūsku, perifēru tūsku, perifēru pietūkumu, pietūkumu un sejas pietūkumu
[t]Samazināts nātrija līmenis asinīs ietver samazinātus nātrija līmeni asinīs un hiponatriēmiju

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

*Citokīnu atbrīvošanās sindroms*
*Divu soļu devas palielināšanas shēma (lielo B šūnu limfoma un folikulāra limfoma)*
Pētījumā GCT3013-01 jebkuras pakāpes CRS radās 58% (171/296) pacientu ar lielo B šūnu limfomu un folikulāro limfomu, kuri ārstēti ar epkoritamabu divu soļu devas palielināšanas shēmā. 1. pakāpes sastopamība bija 35%, 2. pakāpes sastopamība – 21%, bet 3. pakāpes sastopamība – 2,4% pacientu. Recidivējošs CRS radās 21% pacientu. Jebkuras pakāpes CRS radās 9,8% pacientu pēc sākotnējās devas (1. cikla 1. diena), 13% pēc starpposma devas (1. cikla 8. diena); 51% pēc pirmās pilnās devas (1. cikla 15. diena), 6,5% pēc otrās pilnās devas (1. cikla 22. diena) un 3,7% pēc trešās pilnās devas (2. cikla 1. diena) vai vēlāk. Laika mediāna no pēdējās ievadītās epkoritamaba devas līdz CRS sākumam bija 2 dienas (diapazons: no 1 līdz 12 dienām). CRS sākuma laika mediāna pēc pirmās pilnās devas bija 19,3 stundas (diapazons: no <0,1 līdz 7 dienām). CRS tika novērsts 99% pacientu, un CRS notikumu ilguma mediāna bija 2 dienas (diapazons no 1 līdz 54 dienām).

No 171 pacienta, kuram radās CRS, visbiežākās CRS pazīmes un simptomi bija pireksija 99%, hipotensija 32% un hipoksija 16%. Citas CRS pazīmes un simptomi, kas tika novēroti ≥3% pacientu, bija drebuļi (11%), tahikardija (tostarp sinusa tahikardija (11%), galvassāpes (8,2%), slikta dūša (4,7%) un vemšana (4,1%). Pārejoši paaugstināti aknu enzīmu līmeņi (ALAT vai ASAT > 3x ULN) bija vienlaikus ar CRS 4,1% pacientu ar CRS. Norādījumus par uzraudzību un ārstēšanu skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

*Trīs soļu devas palielināšanas shēma (folikulāra limfoma)*
Pētījumā GCT3013-01 jebkuras pakāpes CRS radās 49% (42/86) pacientu, kuri tika ārstēti ar epkoritamabu, izmantojot folikulārajai limfomai ieteicamo trīs soļu devas palielināšanas shēmu. 1. pakāpes sastopamība bija 40%, 2. pakāpes sastopamība – 9%. Netika ziņots par ≥ 3. pakāpes CRS notikumiem. Recidivējošs CRS radās 23% pacientu. Lielākā daļa CRS notikumu radās 1. ciklā, kurā 48% pacientu pieredzēja notikumu. 1. ciklā CRS radās 12% pacientu pēc sākotnējās devas (1. cikla 1. diena), 5.9% pēc starpposma devas (1. cikla 8. diena), 15% pēc otrās starpposma devas (1. cikla 15. diena) un 37% pēc pirmās pilnās devas (1. cikla 22. diena). Laika mediāna no pēdējās ievadītās epkoritamaba devas līdz CRS sākumam bija 59 stundas (diapazons: no 1 līdz 8 dienām). CRS sākuma laika mediāna pēc pirmās pilnās devas bija 61 stunda (diapazons: no 1 līdz 8 dienām). CRS tika novērsts 100% pacientu, un CRS notikumu ilguma mediāna bija 2 dienas (diapazons: no 1 līdz 14 dienām).

Nopietnas CRS izraisītas blakusparādības radās 28% pacientu, kuri saņēma epkoritamabu. Devas aizkavēšanās CRS dēļ radās 19% pacientu, kuri saņēma epkoritamabu.

No 42 pacientiem, kuriem radās CRS, izmantojot ieteicamo devu, visbiežākās (≥ 10%) CRS pazīmes un simptomi bija pireksija (100%) un hipotensija (14%). CRS notikumu ārstēšanai papildu kortikosteroīdiem 12% pacientu tika izmantots tocilizumabs.

*Imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīts neirotoksicitātes sindroms*
Pētījumā GCT3013-01 ICANS tika novērots 4,7% (18/382) pacientu, kas tika ārstēti ar epkoritamabu, 3,1% bija 1. pakāpe un 1,3% bija 2. pakāpe. Vienam pacientam (0,3%) bija ICANS 5. pakāpes notikums (letāls). Laika mediāna no ārstēšanas ar epkoritamabu sākuma (1. cikla 1. diena) līdz pirmā ICANS sākumam bija 18 dienas (diapazons: no 8 līdz 141 dienai). ICANS tika novērsts 94% (17/18) pacientu ar atbalstošo aprūpi. Laika mediāna līdz ICANS novēršanai bija 2 dienas (diapazons: no 1 līdz 9 dienām). No 18 pacientiem ar ICANS, 11% pacientu tā sākums bija pirms CRS, vienlaikus ar CRS – 44%, pēc CRS sākuma – 17%, bet bez CRS – 28%.

*Nopietnas infekcijas*
*Lielo B šūnu limfoma*
Pētījumā GCT3103-01 jebkuras pakāpes nopietnas infekcijas tika novērotas 25% (41/167) pacientu ar *lielo B šūnu limfomu*, kuri ārstēti ar epkoritamabu. Visbiežāko nopietno infekciju skaitā bija COVID-19 (6,6%), COVID-19 pneimonija (4,2%), pneimonija (3,6%), sepse (2,4%), augšējo elpceļu infekcija (1,8%), bakteriēmija (1,2%) un septiskais šoks (1,2%). Laika mediāna līdz pirmās nopietnās infekcijas sākumam no epkoritamaba terapijas sākuma (1. cikls, 1. diena) bija 56 dienas (diapazons: no 4 līdz 631 dienām), bet ilguma mediāna – 15 dienas (diapazons: no 4 līdz 125 dienām). 5. pakāpes infekciju notikumi radās 7 (4,2%) pacientiem.

*Folikulāra limfoma*
Pētījumā GCT3103-01 jebkuras pakāpes nopietnas infekcijas tika novērotas 32% (68/215) pacientu ar folikulāru limfomu, kuri tika ārstēti ar epkoritamabu. Visbiežāko nopietno infekciju skaitā bija COVID-19 (8,8%), COVID-19 pneimonija (5,6%), pneimonija (3,7%), urīnceļu infekcija (1,9%) un *pneumocystis jirovecii* pneimonija (1,4%). Laika mediāna līdz pirmās nopietnās infekcijas sākumam no epkoritamaba terapijas sākuma (1. cikls, 1. diena) bija 81 diena (diapazons: no 1 līdz 636 dienām), bet ilguma mediāna – 18 dienas (diapazons: no 4 līdz 249 dienām). 5. pakāpes infekciju notikumi radās 8 (3,7%) pacientiem, no kuriem 6 (2,8%) tika saistīti ar COVID-19 vai COVID-19 pneimoniju.

*Neitropēnija*

Pētījumā GCT3013-01 jebkuras pakāpes neitropēnija tika novērota 28% (105/382) pacientu, tajā skaitā 23% 3.–4. pakāpes notikumu. Laika mediāna līdz neitropēnijas / samazināta neitrofilo leikocītu skaita notikuma sākumam bija 65 dienas (diapazons: no 2 līdz 750 dienām), bet ilguma mediāna – 15 dienas (diapazons: no 2 līdz 415 dienām). No 105 pacientiem, kuriem bija neitropēnijas / samazināta neitrofilo leikocītu skaita notikumi, 61% saņēma G-CSF, lai to ārstētu.

*Audzēja sabrukšanas sindroms*
Pētījumā GCT3013-01 TLS tika novērots 1,0% (4/382) pacientu. Laika mediāna līdz notikuma sākumam bija 18 dienas (diapazons: no 8 līdz 33 dienām), un ilguma mediāna – 3 dienas (diapazons: no 2 līdz 4 dienām).

*Audzēja uzliesmojums*

Pētījumā GCT3013-01 audzēja uzliesmojums tika novērots 1,6% (6/382) pacientu, un tie visi bija 2. smaguma pakāpes gadījumi. Laika mediāna līdz to sākšanās brīdim bija 19,5 dienas (diapazons: no 9 līdz 34 dienām), un ilguma mediāna bija 9 dienas (diapazons: no 1 līdz 50 dienām).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā jānovēro, vai pacientam nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāuzsāk atbilstoša atbalstošā ārstēšana.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01FX27

Darbības mehānisms

Epkoritamabs ir humanizēta bispecifiska IgG1 antiviela, kas saistās ar specifisku CD20 ekstracelulāro epitopu uz B šūnām un ar CD3 uz T šūnām. Epkoritamaba aktivitāte ir atkarīga no CD20 ekspresējošo vēža šūnu un CD3 ekspresējošo endogēno T šūnu vienlaicīgas saistīšanās ar epkoritamabu, kas ierosina specifisku T šūnu aktivizāciju un T šūnu mediētu CD20 ekspresējošo šūnu nogalināšanu.

Epkoritamaba Fc reģions ir apslāpēts, lai novērstu no mērķa neatkarīgos imūno efektoru mehānismus, piemēram, no antivielām atkarīgo šūnu citotoksicitāti (*antibody-dependent cellular cytotoxicity* – ADCC), no komplementa atkarīgo šūnu toksicitāti (*complement-dependent cellular cytotoxicity* – CDC) un no antivielām atkarīgo šūnu fagocitozi (*antibody-dependent cellular phagocytosis* – ADCP).

Farmakodinamiskā iedarbība

Epkoritamabs ierosināja cirkulējošo B šūnu skaita strauju un ilgstošu samazināšanos (definēta kā CD19 B šūnu skaits ≤ 10 šūnas/µl) pētāmajām personām, kurām ārstēšanas sākumā bija nosakāmas B šūnas. 21% pacientu (N = 33) ar DLBCL un 50% pacientu (n = 56) ar FL ārstēšanas sākumā bija nosakāmas cirkulējošas B-šūnas. Uzreiz pēc katras devas 1. ciklā tika novērota cirkulējošo T šūnu skaita samazināšanās, kam sekoja T šūnu skaita palielināšanās nākamajos ciklos.

Pētījumā GCT3013-01 lielākoties pēc pirmās pilnās devas (48 mg) pēc epkoritamaba subkutānas ievadīšanas, izmantojot ieteicamo divu soļu devas palielināšanas shēmu, pacientiem ar LBCL, pārejoši un mēreni paaugstinājās atsevišķu citokīnu (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 un IL-10) līmenis asinsritē, un maksimālo līmeni novēroja no 1. līdz 4. dienai pēc devas ievadīšanas. Pirms nākamās pilnās devas atjaunojās sākotnējais citokīnu līmenis, tomēr citokīnu līmeņa paaugstināšanos var novērot arī pēc 1. cikla.
Pētījumā GCT3013-01 pēc subkutānas epkoritamaba devas ievadīšanas, izmantojot ieteicamo trīs soļu devas palielināšanas shēmu, pacientiem ar FL mediānais IL-6 līmenis, kas saistīts ar CRS risku, saglabājās konsekventi zems pēc katras devas 1. ciklā un turpmākajos ciklos, it īpaši pēc pirmās pilnās devas, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma divu soļu devu palielināšanas shēmu.

Imūngenitāte

Bieži ir konstatētas antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies* – ADA). Ārstēšanas izraisītu ADA veidošanos ar divu soļu devu palielināšanas shēmu (0,16/0,8/48 mg) apvienotajā DLBCL un FL populācijā novēroja 3,4% pacientu (3,4% pozitīvi, 93,9% negatīvi un 2,7% nenosakāmi, N = 261 izvērtējamie pacienti) un 3,3% (3,3% pozitīvi, 95% negatīvi un 1,7% nenosakāmi, N = 60 izvērtējamie pacienti) attiecīgi pētījumos GCT3013-01 un GCT3013-04.
Pētījumā GCT3013-01 ārstēšanas izraisīta ADA veidošanās ar trīs soļu devu palielināšanas shēmu (0,16/0,8/3/48 mg) FL optimizācijas kohortā bija 7% (7% pozitīvi, 91,5% negatīvi un 1,4% nenosakāmi, N = 71 izvērtējamie pacienti). Pētāmā persona tika klasificēta kā nenosakāma, ja tai bija apstiprinātas ADA sākotnējā stāvoklī, bet nebija apstiprinātas ADA ārstēšanas ierakstā, vai ja apstiprināto ADA skaits titrā ārstēšanas ierakstā bija vienāds vai mazāks par sākotnējo līmeni.

ADA ietekme uz šo zāļu farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu netika novērota, tomēr dati joprojām ir ierobežoti. Neitralizējošās antivielas netika vērtētas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Difūza lielo B šūnu limfoma*
GCT3013-01 pētījums bija atklāts, vairāku kohortu, daudzcentru, vienas grupas pētījums, kurā novērtēja epkoritamabu kā monoterapiju pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru lielo B šūnu limfomu (*large B-cell lymphoma* – LBCL) pēc divām vai vairākām sistēmiskas terapijas līnijām, tajā skaitā difūzo lielo B šūnu limfomu (*diffuse large B-cell lymphoma* – DLBCL). Pētījums sastāvēja no devu palielināšanas daļas un grupu paplašināšanas daļas. Pētījuma grupu paplašināšanas daļa ietvēra agresīvu nehodžkina limfomas (NHL) kohortu, lēni progresējošas NHL kohortu un mantijas šūnu limfomas (*mantle-cell lymphoma* – MCL) kohortu. Galvenajā agresīvas NHL kohortā bija pacienti ar LBCL (N = 157), tajā skaitā pacienti ar DLBCL (N = 139, 12 no šiem pacientiem bija MYC, BCL2 un/vai BCL6 pārkārtošanās, t. i., DH/TH), ar augstas pakāpes B šūnu limfomu (*high-grade B-cell lymphoma* – HGBCL) (N = 9), ar folikulāras limfomas 3.B pakāpi (FL) (N = 5) un pacienti ar primāro videnes B šūnu limfomu (*primary mediastinal B-cell lymphoma* – PMBCL) (N = 4). DLBCL kohortā, 29% (40/139) pacientu bija transformēts DLBCL, kas izveidojies no lēni progresējošas limfomas. Pacientiem, kuri tika iekļauti pētījumā bija jābūt dokumentētai CD20+ nobriedušai B-šūnu neoplazmai saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas 2016. vai 2008. gada klasifikācijas sistēmu, pamatojoties uz reprezentatīvu patoloģijas ziņojumu, iepriekš nesekmīgai autologo hematopoētisko cilmes šūnu transplantācijai (*hematopoietic stem cell transplantation* – HSCT) vai kuri nebija piemēroti autologai HSCT, pacienti, kuriem limfocītu skaits bija < $5\times10^9$/l, un pacienti ar vismaz 1 iepriekšēju anti-CD20 monoklonālo antivielu saturošo terapiju.
Pētījumā netika iekļauti pacienti ar centrālo nervu sistēmu (CNS) iekļaujošu limfomu, iepriekšēju ārstēšanu ar alogēno HSCT vai norobežotu orgānu transplantāciju, hroniskām esošām infekcijas slimībām, un visi pacienti ar zināmiem T šūnu imunitātes traucējumiem, kreatinīna klīrensu zem 45 ml/min, alanīnaminotransferāzi > 3 reizes no normālās augšējās robežas, sirds izsviedes frakciju zem 45% un zināmu klīniski nozīmīgu sirds-asinsvadu slimību. Efektivitāte tika novērtēta 139 pacientiem ar DLBCL, kuri saņēma vismaz vienu epkoritamaba s.c. devu 4 nedēļu ciklos, t. i., 28 dienas. Epkoritamaba monoterapija ieteicamajā divu soļu devu palielināšanas shēmā tika ievadīta šādi:

- 1. cikls: 0,16 mg epkoritamaba 1. dienā, 0,8 mg 8. dienā, 48 mg 15. dienā un 22. dienā,
- 2.–3. cikls: 48 mg epkoritamaba 1., 8., 15. un 22. dienā,
- 4.–9. cikls: 48 mg epkoritamaba 1. un 15. dienā,
- Sākot no 10. cikla: 48 mg epkoritamaba 1. dienā.

Pacienti turpināja saņemt epkoritamabu līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Demogrāfiskie dati un sākotnējā stāvokļa raksturlielumi ir parādīti 8. tabulā.

**8. tabula. Demogrāfiskie dati un sākotnējā stāvokļa raksturlielumi pacientiem ar DLBCL GCT3013-01 pētījumā**

| **Raksturlielumi** | (N = 139) |
|---|---|
| Vecums | |
| Mediāna, gadi (min., maks.) | 66 (22, 83) |
| < 65 gadi, n (%) | 66 (47) |
| 65 līdz < 75 gadi, n (%) | 44 (32) |
| ≥ 75 gadi, n (%) | 29 (21) |
| Vīrieši, n (%) | 85 (61) |
| Rase, n (%) | |
| Baltie | 84 (60) |
| Aziāti | 27 (19) |
| Citi | 5 (4) |
| Nav norādīts | 23 (17) |
| ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funkcionālā statusa skala; n (%) | |
| 0 | 67 (48) |

| **Raksturlielumi** | (N = 139) |
|---|---|
| 1 | 67 (48) |
| 2 | 5 (4) |
| Slimības stadija[c] pie sākotnējās diagnozes, n (%) | |
| III | 16 (12) |
| IV | 86 (62) |
| Iepriekšējo pretlimfomas terapiju skaits | |
| Mediāna (min., maks.) | 3 (2, 11) |
| 2, n (%) | 41 (30) |
| 3, n (%) | 47 (34) |
| ≥ 4, n (%) | 51 (37)_ |
| DLBCL slimības vēsture, n (%) | |
| *De Novo* DLBCL | 97 (70) |
| DLBCL transformēšanās no lēni noritošas limfomas | 40 (29) |
| *FISH* analīze no centrālās laboratorijas[d], N = 88 | |
| Divu translokāciju/ trīs translokāciju limfoma, n (%) | 12 (14) |
| Iepriekšēja autologu HSCT | 26 (19) |
| Iepriekšējā terapija; n (%) | |
| Iepriekšēja CAR-T (chimeric antigen receptor T-cell) | 53 (38) |
| Primāra refraktāra slimība[a] | 82 (59) |
| Refraktārs uz ≥ 2 secīgām pretlimfomas terapijām[b] | 104 (75) |
| Refraktārs uz pēdējo sistēmisko antineoplastisko līdzekļu terapiju[b] | 114 (82) |
| Refraktārs uz iepriekšējo anti-CD20 terapiju | 117 (84) |
| Refraktārs uz CAR-T | 39 (28) |

[a]Pacienta stāvoklis uzskatāms par primāri refraktāru, ja pacienta stāvoklis ir refraktārs uz sākotnējo pretlimfomas terapiju.
[b]Pacienta stāvoklis uzskatāms par refraktāru, ja pacientam ir vai nu slimības progresēšana terapijas laikā, vai slimības progresēšana < 6 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas. Pacienta stāvoklis uzskatāms par recidivējošu, ja pacientam slimība ir radusies atkārtoti ≥ 6 mēnešu laikā pēc terapijas pabeigšanas.
[c]Pēc *Ann Arbor* klasifikācijas.
[d]*Post hoc* centrālās laboratorijas *FISH* analīze tika veikta pieejamām diagnozes sākotnējā stāvokļa audzēja audu sadaļām no 88 DLBCL pacientiem.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate* – ORR), kas noteikts pēc Lugano kritērijiem (2014.), ko novērtējusi neatkarīga vērtēšanas komiteja (*Independent Review Committee* – IRC). Novērošanas ilguma mediāna bija 15,7 mēneši (diapazons: no 0,3 līdz 23,5 mēnešiem). Iedarbības ilguma mediāna bija 4,1 mēnesis (diapazons: no 0 līdz 23 mēnešiem).

**9. tabula. Efektivitātes rezultāti GCT3013-01 pētījumā pacientiem ar DLBCL[a]**

| Mērķa kritērijs<br>IRC novērtējums | Epkoritamabs<br>(N = 139) |
|---|---|
| ORR[b], n (%) | 86 (62) |
| (95% TI) | (53,3; 70) |
| CR[b], n (%) | 54 (39) |
| (95% TI) | (30,7; 47,5) |
| PR, n (%) | 32 (23) |
| (95% TI) | (16,3; 30,9) |
| DOR[b] | |
| Mediāna (95% TI), mēneši | 15,5 (9,7; NR) |
| DOCR[b] | |
| Mediāna (95% TI), mēneši | NR (12,0; NR) |
| TTR, mediāna (diapazons), mēneši | 1,4 (1; 8,4) |
| TI = ticamības intervāls; CR (*complete response*) = pilnīga atbildes reakcija; DOR (*duration of response*) = atbildes reakcijas ilgums; DOCR (*duration of complete response*) = pilnīgas atbildes reakcijas ilgums; IRC (*independent review committee*) = neatkarīga vērtēšanas komiteja; ORR (*overall response rate*) = kopējais atbildes reakcijas rādītājs; PFS (*progression-free survival*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas; PR (*partial response*) = daļēja atbildes reakcija; TTR (*time to response*) = laiks līdz atbildes reakcijai<br>[a]Noteikts pēc Lugano kritērijiem (2014.), ko novērtējusi neatkarīga vērtēšanas komiteja (*Independent Review Committee* – IRC)<br>[b]Ietverti pacienti ar sākotnējo FD pēc Lugano vai IR pēc LYRIC, kuri vēlāk iegūst PR/CR. | |

Ilguma mediāna līdz CR bija 2,6 mēneši (diapazons: no 1,2 līdz 10,2 mēnešiem).

*Folikulāra limfoma*
GCT3013-01 pētījums bija atklāts, vairāku kohortu, daudzcentru, vienas grupas pētījums, kurā novērtēja epkoritamabu kā monoterapiju pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru folikulāru limfomu (FL) pēc divām vai vairākām sistēmiskas terapijas līnijām. Pētījums sastāvēja no devu palielināšanas daļas, grupu paplašināšanas daļas un trīs soļu devu palielināšanas optimizācijas daļas. Pētījuma grupu paplašināšanas daļa ietvēra agresīvu nehodžkina limfomas (NHL) kohortu, lēni progresējošas NHL kohortu un mantijas šūnu limfomas (*mantle-cell lymphoma* – MCL) kohortu. Galvenajā lēni progresējošas NHL kohortā bija pacienti ar FL. Pacientiem, kuri tika iekļauti pētījumā bija jābūt dokumentētai CD20+ nobriedušai B-šūnu neoplazmai saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas 2016. vai 2008. gada klasifikācijas sistēmu, pamatojoties uz reprezentatīvu patoloģijas ziņojumu, histoloģiski apstiprinātu sākotnējo diagnozi (1.–3.A stadijas FL) bez klīniskiem vai patoloģiskiem pierādījumiem par transformāciju. Visiem pacientiem bija recidivējoša vai refraktāra slimība pēc pēdējās iepriekšējās terapijas līnijas saņemšanas un viņi iepriekš bija ārstēti ar vismaz 2 sistēmisku antineoplastisko līdzekļu terapijas līnijām, tostarp vismaz vienu anti-CD20 monoklonālo antivielu saturošu terapiju un alkilējošo līdzekli vai lenalidomīdu. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar centrālo nervu sistēmu (CNS) iekļaujošu limfomu, iepriekšēju ārstēšanu ar alogēno HSCT vai norobežotu orgānu transplantāciju, esošām aktīvām infekcijas slimībām, un visi pacienti ar zināmiem T šūnu imunitātes traucējumiem, kreatinīna klīrensu mazāku par 45 ml/min, alanīnaminotransferāzi > 3 reizes virs normas augšējās robežas, sirds izsviedes frakciju mazāku par 45%. Efektivitāte tika novērtēta 128 pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu epkoritamaba devu subkutāni (s.c.) 4 nedēļu ciklos, t.i., 28 dienas. Epkoritamaba monoterapija ieteicamajā divu soļu devu palielināšanas shēmā tika ievadīta šādi:

- 1. cikls: 0,16 mg epkoritamaba 1. dienā, 0,8 mg 8. dienā, 48 mg 15. dienā un 22. dienā,
- 2.–3. cikls: 48 mg epkoritamaba 1., 8., 15. un 22. dienā,
- 4.–9. cikls: 48 mg epkoritamaba 1. un 15. dienā,

- Sākot no 10. cikla: 48 mg epkoritamaba 1. dienā.

Pacienti turpināja saņemt epkoritamabu līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Uzsākto ciklu skaita mediāna bija 8 un 60% saņēma 6 ciklus.

Demogrāfiskie dati un sākotnējā stāvokļa raksturlielumi ir parādīti 10. tabulā.

**10. tabula. Demogrāfiskie dati un sākotnējā stāvokļa raksturlielumi pacientiem ar FL GCT3013-01 pētījumā**

| **Raksturlielumi** | **(N = 128)** |
|---|---|
| Vecums | |
| Mediāna, gadi (min., maks.) | 65 (39, 84) |
| < 65 gadi, n (%) | 61 (48) |
| 65 līdz < 75 gadi, n (%) | 50 (39) |
| ≥ 75 gadi, n (%) | 17 (13) |
| Vīrieši, n (%) | 79 (62) |
| Rase, n (%) | |
| Baltie | 77 (60) |
| Aziāti | 7 (6) |
| Citi | 2 (1,6) |
| Nav norādīts | 42 (33) |
| ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionālā statusa skala; n (%) | |
| 0 | 70 (55) |
| 1 | 51 (40) |
| 2 | 7 (6) |
| Iepriekšējo terapijas līniju skaits, n (%) | |
| Mediāna (min., maks.) | 3 (2, 9) |
| 2 | 47 (37) |
| 3 | 41 (32) |
| ≥ 4 | 40 (31) |
| *Ann Arbor* klasifikācija (%) | |
| III/IV stadija | 109 (85) |
| FLIPI sākumstāvoklī, n (%) | |
| 2 | 31 (24) |
| 3–5 | 78 (61) |
| Apjomīgi audzēji, n (%) | 33 (26) |
| | |
| Iepriekšēja terapija; n (%) | |
| Autologo cilmes šūnu transplantācija | 24 (19) |
| Himērisko antigēnu receptora (CAR)-T šūnu terapija | 6 (5) |
| Rituksimaba un lenalidomīda terapija | 27 (21) |
| PI3K inhibitors | 29 (23) |
| Slimības progresēšana 24 mēnešu laikā pēc pirmās sistēmiskās terapijas | 67 (52) |
| Refraktāra uz: | |
| ≥ 2 secīgām iepriekšējām pretlimfomas terapiju līnijām | 70 (55) |
| pēdējo sistēmisko antineoplastisko līdzekļu terapijas līniju | 88 (69) |
| iepriekšējo anti-CD20 monoklonālo antivielu terapiju | 101 (79) |
| anti-CD20 monoklonālo antivielu un alkilējošā līdzekļa terapiju | 90 (70) |

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate* – ORR), kas noteikts pēc Lugano kritērijiem (2014.), ko novērtējusi neatkarīga vērtēšanas komiteja (*Independent Review Committee* – IRC). Atbildes reakcijas ilguma (*duration of response* – DOR) novērošanas ilguma mediāna bija 16,2 mēneši. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 11. tabulā.

**11. tabula. Efektivitātes rezultāti GCT3013-01 pētījumā pacientiem ar FL**

| **Mērķa kritērijs[a]**<br>**IRC novērtējums** | **Epkoritamabs**<br>**(N = 128)** |
|---|---|
| ORR[b], n (%) | 106 (83) |
| (95% TI) | (75,1; 88,9) |
| CR[b], n (%) | 81 (63) |
| (95% TI) | (54,3; 71,6) |
| PR [b], n (%) | 25 (20) |
| (95% TI) | (13,1; 27,5) |
| DOR[b] | |
| Mediāna (95% TI), mēneši | 21,4 (13,7; NR) |
| DOCR[b] | |
| Mediāna (95% TI), mēneši | NR (21,4; NR) |
| 12 mēnešu novērtējums, % (95% TI) | 78,6 (67,3; 86,4) |
| TTR, mediāna (diapazons), mēneši | 1,4 (1; 3) |
| TI = ticamības intervāls; CR (*complete response*) = pilnīga atbildes reakcija; DOR (*duration of response*) = atbildes reakcijas ilgums; DOCR (*duration of complete response*) = pilnīgas atbildes reakcijas ilgums; IRC (*independent review committee*) = neatkarīga vērtēšanas komiteja; ORR (*overall response rate*) = kopējais atbildes reakcijas rādītājs; PFS (*progression-free survival*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas; TTR (*time to response*) = laiks līdz atbildes reakcijai<br>[a] Noteikts pēc Lugano kritērijiem (2014.), ko novērtējusi neatkarīga vērtēšanas komiteja (*independent review committee* – IRC)<br>[b] Ietverti pacienti ar sākotnējo FD pēc Lugano vai IR pēc LYRIC, kuri vēlāk iegūst PR/CR. | |

Laika mediāna līdz CR bija 1,5 mēneši (diapazons: no 1,2 līdz 11,1 mēnešiem).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus epkoritamaba vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās nobriedušu B šūnu ļaundabīgo audzēju ārstēšanā saskaņā ar pediatriskā izpētes plāna (PIP) lēmumu pieteiktajai indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Apstiprinājums ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Populācijas farmakokinētiku pēc epkoritamaba subkutānas ievadīšanas raksturoja divu nodalījumu modelis ar pirmās kārtas subkutāno absorbciju un mērķa mediēto zāļu elimināciju. Epkoritamabam novērots vidējs līdz augsts farmakokinētiskais mainīgums, un tam raksturīga starpindivīdu mainīgums (*inter-individual variability* – IIV) diapazonā no 25,7% līdz 137,5% variācijas koeficienta (*coefficient of variability* - CV) attiecībā uz epkoritamaba FK parametriem.

Pacientiem ar LBCL pētījumā GCT3013-01, pamatojoties uz individuāli novērtētajām iedarbībām, izmantojot populācijas farmakokinētisku modelēšanu, pēc ieteiktās divu soļu devu palielināšanas shēmas epkoritamaba 48 mg s.c. devas ģeometriskais vidējais (% CV) $C_{max}$ epkoritamabam ir 10,8 mμ/ml (41,7%) un $AUC_{0-7d}$ ir 68,9 dienas*mμ/ml (45,1%) iknedēļas devu shēmas beigās. $C_{trough}$ 12. nedēļā ir 8,4 (53,3%) mμ/ml.

Ģeometriskais vidējais (% CV) $C_{max}$ epkoritamabam ir 7,52 mμ/ml (41,1%), un $AUC_{0-14d}$ ir 82,6 dienas*mμ/ml (49,3%) reizi 2 nedēļās shēmas beigās. $C_{trough}$ reizi 2 nedēļās shēmai ir 4,1 (73,9%) mμ/ml.

Ģeometriskais vidējais (% CV) $C_{max}$ epkoritamabam ir 4,76 mμ/ml (51,6%), un $AUC_{0-28d}$ ir 74,3 dienas*mμ/ml (69,5%) līdzsvara stāvoklī reizi 4 nedēļās shēmas laikā. $C_{trough}$ reizi 4 nedēļās shēmai ir 1,2 (130%) mμ/ml.

Epkoritamaba iedarbības parametri pacientiem ar FL atbilda iedarbības parametriem, kurus novēroja pacientiem ar LBCL. Epkoritamaba iedarbība bija līdzīga pacientiem ar FL, kuri saņēma trīs soļu devu palielināšanas shēmu un divu soļu devas palielināšanas shēmu, izņemot attiecībā uz sagaidāmo pārejoši zemāku zemākā līmeņa koncentrāciju 1. cikla 15. dienā pēc otrās starpposma devas (3 mg) trīs soļu devu palielināšanas shēmā, salīdzinot ar pirmo pilno 48 mg devu divu soļu devu palielināšanas shēmā.

Uzsūkšanās

Maksimālās koncentrācijas radās aptuveni 3–4 dienu laikā ($T_{max}$) pacientiem ar LBCL, kuri saņēma 48 mg pilnu devu.

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas FK modelēšanu, ģeometriskais vidējais (% CV) centrālais izkliedes tilpums ir 8,27 l (27,5%), un šķietamais izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 25,6 l (81,8%).

Biotransformācija

Epkoritamaba metabolisma ceļš nav tieši pētīts. Tāpat kā citas olbaltumvielu terapijas, paredzams, ka epkoritamabs sadalīsies nelielos peptīdos un aminoskābēs, izmantojot kataboliskos ceļus.

Eliminācija

Paredzams, ka epkoritamabs tiks pakļauts piesātināmam mērķa mediācijas klīrensam. Ģeometriskais vidējais (% CV) klīrenss (l/dienā) ir 0,441 (27,8%). Epkoritamaba eliminācijas pusperiods ir atkarīgs no koncentrācijas. No populācijas FK modeļa atvasinātais ģeometriskais vidējais eliminācijas pusperiods pilnas devas epkoritamabam (48 mg) bija diapazonā no 22 līdz 25 dienām, atkarībā no devu biežuma.

Īpašas pacientu grupas

Netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz epkoritamaba farmakokinētiku (1. cikla AUC aptuveni 36%), ņemot vērā vecumu (no 20 līdz 89 gadiem), dzimumu vai rasi/etnisko piederību (baltais, aziāts un cits), vieglu vai vidēji smagu nieru darbības traucējumu kreatinīna klīrensu (no CLcr ≥ 30 ml/min līdz CLcr < 90 ml/min) un vieglus aknu darbības traucējumus (kopējais bilirubīns ≤ ULN un ASAT > ULN vai kopējais bilirubīns no 1 līdz 1,5 reizei ULN un jebkāds ASAT) pēc tam, kad ir ņemtas vērā ķermeņa masas atšķirības. Netika pētīti pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību beigu stadijā (CLcr < 30 ml/min) vai smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīna līmenis > 3 reizes ULN un jebkāds ASAT). Ir pieejami ļoti ierobežoti dati par vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīna līmenis > 1,5 līdz 3 reizes ULN un jebkāds ASAT, N = 1). Tāpēc šai populācijai epkoritamaba farmakokinētika nav zināma.

Tāpat kā citām terapeitiskajām olbaltumvielām, ķermeņa masai (no 39 līdz 172 kg) ir statistiski nozīmīga ietekme uz epkoritamaba farmakokinētiku. Balstoties uz iedarbības un atbildes reakcijas analīzi un klīniskajiem datiem, ņemot vērā iedarbību pacientiem ar nelielu ķermeņa masu (piemēram, 46 kg) vai lielu ķermeņa masu (piemēram, 105 kg) un starp ķermeņa masas kategorijām (< 65 kg, 65 līdz 85, ≥ 85), ietekme uz iedarbību nav klīniski būtiska.

Pediatriskā populācija

Epkoritamaba farmakokinētika pediatriskajiem pacientiem nav noteikta.

### 5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Dzīvnieku farmakoloģija un/vai toksikoloģija

Nav veikti dzīvnieku reprodukcijas vai attīstības toksicitātes pētījumi ar epkoritamabu.
Makaka sugas pērtiķiem tika novērota iedarbība, kas kopumā atbilst epkoritamaba farmakoloģiskajam darbības mehānismam. Šīs atrades ietvēra ar devu saistītus nevēlamos klīniskos simptomus (tostarp vemšanu, samazinātu aktivitāti un mirstību pie lielām devām) un citokīna atbrīvošanos, atgriezeniskas hematoloģijas izmaiņas, atgriezenisku B šūnu samazināšanos perifērajās asinīs un atgriezenisku samazinātu limfoīdo šūnu daudzveidību sekundārajos limfoīdu audos.

Mutagenitāte

Nav veikti dzīvnieku mutagenitātes pētījumi ar epkoritamabu.

Kancerogenitāte

Nav veikti dzīvnieku kancerogenitātes pētījumi ar epkoritamabu.

Fertilitātes traucējumi

Nav veikti dzīvnieku fertilitātes pētījumi ar epkoritamabu, tomēr epkoritamabs neizraisīja toksikoloģiskas izmaiņas makaka sugas pērtiķu tēviņu un mātīšu reproduktīvajos orgānos pie devām līdz 1 mg/kg/nedēļā 5 nedēļu ilgā vispārīgās toksicitātes pētījumā, ievadot zāles intravenozi. AUC iedarbība (vidējais laiks ilgāks par 7 dienām) pie lielas devas makaka sugas pērtiķiem bija līdzīga tai, kāda novērota pacientiem (AUC0-7d), kuri saņēma ieteikto devu.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija acetāta trihidrāts
Etiķskābe
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

### 6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm un/vai atšķaidītājiem, izņemot tos, kas norādīti 6.6. apakšpunktā.

## 6.3 Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

2 gadi.

Atšķaidīts vai pagatavots epkoritamabs
Ķīmiskā un fiziskā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, iekļaujot līdz 12 stundām istabas temperatūrā (20–25 °C).

No mikrobioloģiskā viedokļa šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Samaziniet pakļaušanu dienas gaismai. Ļaujiet epkoritamaba šķīdumam uzsilt līdz istabas temperatūrai pirms ievadīšanas. Izmetiet neizmantoto epkoritamaba šķīdumu, kam beidzies pieļaujamais uzglabāšanas laiks.

## 6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2 °C – 8 °C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas/pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## 6.5 Iepakojuma veids un saturs

I tipa stikla flakons ar brombutila gumijas aizbāzni, kas pārklāts ar fluorpolimēru kontaktvietā un alumīnija plombi ar gaiši zilu noņemamu plastmasas vāciņu, kas satur 4 mg uz 0,8 ml šķīduma injekcijām.

Katrā kastītē ir viens flakons.

## 6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Epkoritamabs ir jāsagatavo un jāievada veselības aprūpes speciālistam, veicot subkutānu injekciju. Katrs epkoritamaba flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Katrā flakonā ir papildu šķīduma tilpums, kas ļauj iegūt marķēto daudzumu.

Epkoritamaba ievadīšana notiek 28 dienu ciklu laikā, ievērojot 4.2. apakšpunktā minēto devu shēmu.

Epkoritamabs pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Šķīdumam injekcijām jābūt bezkrāsainam vai viegli iedzeltenam šķīdumam. Nelietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, ir duļķains vai ja tajā ir svešķermeņu daļiņas.

*Epkoritamaba sagatavošana*
Epkoritamabs jāsagatavo, izmantojot aseptisku metodi. Atšķaidītā šķīduma filtrēšana nav nepieciešama.

0,16 mg sākotnējās devas sagatavošanas norādījumi – **nepieciešamas 2 atšķaidīšanas**
Izmantojiet atbilstoša izmēra šļirci, flakonu un adatu katrai pārneses darbībai.

| |
|---|
| 1) Sagatavojiet epkoritamaba flakonu<br>a) No ledusskapja izņemiet vienu 4 mg/0,8 ml epkoritamaba flakonu ar **gaiši zilu** vāciņu.<br>b) Ļaujiet flakonam sasilt līdz istabas temperatūrai ne ilgāk kā 1 stundu.<br>c) Saudzīgi pagroziet epkoritamaba flakonu.<br>**NEVEICIET** flakona purināšanu vai sparīgu kratīšanu. |
| 2) Veiciet pirmo atšķaidīšanu<br>a) Marķējiet atbilstoša izmēra tukšu flakonu kā **"A atšķaidījums"**.<br>b) Pārnesiet **0,8 ml epkoritamaba** flakonā **A atšķaidījums**.<br>c) Pārnesiet **4,2 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) sterila šķīduma** flakonā **A atšķaidījums**. Sākotnējais atšķaidītais šķīdums satur 0,8 mg/ml epkoritamaba.<br>d) 30–45 sekundes saudzīgi pagroziet flakonu **A atšķaidījums**. |
| 3) Veiciet otro atšķaidīšanu<br>a) Marķējiet atbilstoša izmēra tukšu flakonu kā **"B atšķaidījums"**.<br>b) Pārnesiet **2 ml šķīduma** no flakona **A atšķaidījums,** flakonā **B atšķaidījums**. Flakons **A atšķaidījums**, vairs nav nepieciešams un to var izmest.<br>c) Pārnesiet **8 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) sterila šķīduma** flakonā **B atšķaidījums**, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,16 mg/ml.<br>d) 30–45 sekundes saudzīgi pagroziet flakonu **B atšķaidījums**. |
| 4) Izvelciet devu<br>Izvelciet **1 ml atšķaidītā epkoritamaba** no flakona **B atšķaidījums** šļircē. Flakons **B atšķaidījums** vairs nav nepieciešams un to var izmest. |
| 5) Marķējiet šļirci<br>Marķējiet šļirci ar zāļu nosaukumu, devas stiprumu (0,16 mg), datumu un diennakts laiku.<br>Informāciju par atšķaidīta epkoritamaba uzglabāšanu skatīt 6.3. apakšpunktā. |
| 6) Izmetiet flakonu un neizlietoto epkoritamaba daļu atbilstoši vietējām prasībām. |

<u>0,8 mg starpposma devas sagatavošanas norādījumi – **nepieciešama 1 atšķaidīšana**</u>
Izmantojiet atbilstoša izmēra šļirci, flakonu un adatu katrai pārneses darbībai.

| |
|---|
| 1) Sagatavojiet epkoritamaba flakonu<br>a) No ledusskapja izņemiet vienu 4 mg/0,8 ml epkoritamaba flakonu ar **gaiši zilu** vāciņu.<br>b) Ļaujiet flakonam sasilt līdz istabas temperatūrai ne ilgāk kā 1 stundu.<br>c) Saudzīgi pagroziet epkoritamaba flakonu.<br>**NEVEICIET** flakona purināšanu vai sparīgu kratīšanu. |
| 2) Veiciet atšķaidīšanu<br>a) Marķējiet atbilstoša izmēra tukšu flakonu kā **"A atšķaidījums"**.<br>b) Pārnesiet **0,8 ml epkoritamaba** flakonā **A atšķaidījums**.<br>c) Pārnesiet **4,2 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) sterila šķīduma** flakonā **A atšķaidījums**, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,8 mg/ml.<br>d) 30–45 sekundes saudzīgi pagroziet flakonu **A atšķaidījums**. |
| 3) Izvelciet devu<br>a) Izvelciet **1 ml atšķaidītā epkoritamaba** no flakona **A atšķaidījums,** šļircē. Flakons **A atšķaidījums** vairs nav nepieciešams un to var izmest. |

| |
|---|
| 4) Marķējiet šļirci<br>Marķējiet šļirci ar zāļu nosaukumu, devas stiprumu (0,8 mg), datumu un diennakts laiku.<br>Informāciju par atšķaidīta epkoritamaba uzglabāšanu skatīt 6.3. apakšpunktā. |
| 5) Izmetiet flakonu un neizlietoto epkoritamaba daļu atbilstoši vietējām prasībām. |

<u>3 mg otrās starpposma devas sagatavošanas norādījumi – **atšķaidīšana nav nepieciešama**</u>
Epkoritamaba 3 mg deva ir nepieciešama tikai FL pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

| |
|---|
| 1) Sagatavojiet epkoritamaba flakonu<br>a) No ledusskapja izņemiet vienu 4 mg/0,8 ml epkoritamaba flakonu ar **gaiši zilu** vāciņu.<br>b) Ļaujiet flakonam sasilt līdz istabas temperatūrai ne ilgāk kā 1 stundu.<br>c) Saudzīgi pagroziet epkoritamaba flakonu.<br>**NEVEICIET** flakona purināšanu vai sparīgu kratīšanu. |
| 2) Izvelciet devu<br>Izvelciet **0,6 ml epkoritamaba** šļircē. |
| 3) Marķējiet šļirci<br>Marķējiet šļirci ar zāļu nosaukumu, devas stiprumu (3 mg), datumu un diennakts laiku.<br>Informāciju par sagatavota epkoritamaba uzglabāšanu skatīt 6.3. apakšpunktā. |
| 4) Izmetiet flakonu un neizlietoto epkoritamaba daļu atbilstoši vietējām prasībām. |

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/23/1759/001

## 9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 22. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 17. jūlijs

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
https://www.ema.europa.eu

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tepkinly 48 mg šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs 0,8 ml flakons satur 48 mg epkoritamaba (*epcoritamabum*) 60 mg/ml koncentrācijā.

Katrā flakonā ir papildu šķīduma tilpums, kas ļauj iegūt marķēto daudzumu.

Epkoritamabs ir cilvēka imūnglobulīna G1 (IgG1) bispecifiska antiviela pret CD3 un CD20 antigēniem, ko izstrādā Ķīnas kāmju olnīcu (*Chinese Hamster Ovary* – CHO) šūnās ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību
Katrā Tepkinly flakonā ir 21,9 mg sorbīta un 0,42 mg polisorbāta 80.
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums, pH 5,5 un osmolalitāte aptuveni 211 mOsm/kg.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Tepkinly monoterapijas veidā ir paredzēts pieaugušiem pacientiem recidivējošas vai refraktāras difūzas lielo B šūnu limfomas (*diffuse large B-cell lymphoma* – DLBCL) ārstēšanai pēc divām vai vairākām sistēmiskas terapijas līnijām.

Tepkinly monoterapijas veidā ir paredzēts pieaugušiem pacientiem recidivējošas vai refraktāras folikulāras limfomas (FL) ārstēšanai pēc divām vai vairākām sistēmiskas terapijas līnijām.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Tepkinly drīkst ievadīt tikai pretvēža terapijas lietošanā kvalificēta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Pirms epkoritamaba ievadīšanas 1. ciklā jābūt pieejamai vismaz vienai tocilizumaba devai lietošanai gadījumā, ja rodas citokīnu atbrīvošanās sindroms (*cytokine release syndrome* – CRS).
8 stundu laikā pēc pirmās tocilizumaba devas ievadīšanas jābūt pieejamai vēl vienai tocilizumaba devai.

Devas

*Ieteicamā premedikācija un devu shēma*

Tepkinly ir jāievada atbilstoši tālāk norādītajai devu palielināšanas shēmai 28 dienu ciklos, kas norādīta 1. tabulā pacientiem ar difūzu lielo B šūnu limfomu un 2. tabulā pacientiem ar folikulāru limfomu.

**1. tabula. Tepkinly divu soļu devu palielināšanas shēma pacientiem ar difūzu lielo B šūnu limfomu**

| Devu shēma | Ārstēšanas cikls | Dienas | Epkoritamaba deva (mg)[a] |
|---|---|---|---|
| Katru nedēļu | 1. cikls | 1 | 0,16 mg (samazināta 1. deva) |
| | | 8 | 0,8 mg (pakāpeniski palielināta 2. deva) |
| | | 15 | 48 mg (pirmā pilnā deva) |
| | | 22 | 48 mg |
| Katru nedēļu | 2.–3. cikls | 1, 8, 15, 22 | 48 mg |
| Reizi divās nedēļās | 4.–9. cikls | 1, 15 | 48 mg |
| Reizi četrās nedēļās | Sākot no 10. cikla | 1 | 48 mg |
| [a]0,16 mg ir pirmā deva, 0,8 mg ir starpposma deva un 48 mg ir pilna deva. | | | |

**2. tabula. Tepkinly trīs soļu devu palielināšanas shēma pacientiem ar folikulāru limfomu**

| Devu shēma | Ārstēšanas cikls | Dienas | Epkoritamaba deva (mg)[a] |
|---|---|---|---|
| Katru nedēļu | 1. cikls | 1 | 0,16 mg (samazināta 1. deva) |
| | | 8 | 0,8 mg (pakāpeniski palielināta 2. deva) |
| | | 15 | 3 mg (pakāpeniski palielināta 3. deva) |
| | | 22 | 48 mg (pirmā pilnā deva) |
| Katru nedēļu | 2.–3. cikls | 1, 8, 15, 22 | 48 mg |
| Reizi divās nedēļās | 4.–9. cikls | 1, 15 | 48 mg |
| Reizi četrās nedēļās | Sākot no 10. cikla | 1 | 48 mg |
| [a]0,16 mg ir pirmā deva, 0,8 mg ir starpposma deva, 3 mg ir otrā starpposma deva un 48 mg ir pilna deva. | | | |

Tepkinly lietošana ir jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

3. tabulā ir sniegta informācija par premedikāciju citokīnu atbrīvošanās sindroma (CRS) novēršanai.

**3. tabula. Epkoritamaba premedikācija**

| Cikls | Pacienti, kuriem nepieciešama premedikācija | Premedikācija | Ievadīšana |
|---|---|---|---|
| **1. cikls** | Visi pacienti | Deksametazons[b] (15 mg iekšķīgi vai intravenozi) vai prednizolons (100 mg iekšķīgi vai intravenozi), vai ekvivalents | • 30–120 minūtes pirms iknedēļas epkoritamaba devas ievadīšanas<br>• Un trīs dienas pēc kārtas pēc katras iknedēļas epkoritamaba ievadīšanas 1. ciklā |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | • Difenhidramīns (50 mg iekšķīgi vai intravenozi) vai ekvivalents<br>• Paracetamols (no 650 līdz 1000 mg iekšķīgi) | • 30–120 minūtes pirms iknedēļas epkoritamaba devas ievadīšanas |
| **2. cikls un turpmāk** | Pacienti, kuriem bijis 2. vai 3. pakāpes[a] CRS pēc iepriekšējās devas | Deksametazons[b] (15 mg iekšķīgi vai intravenozi) vai prednizolons (100 mg iekšķīgi vai intravenozi), vai ekvivalents | • 30–120 minūtes pirms nākamās epkoritamaba ievadīšanas reizes pēc 2. vai 3. pakāpes[a] CRS notikuma<br>• Un trīs dienas pēc kārtas pēc epkoritamaba nākamās ievadīšanas, līdz epkoritamabs tiek dots bez sekojošas jebkuras pakāpes CRS |
| [a]Pacientiem tiks pilnībā pārtraukta epkoritamaba ievadīšana pēc 4. pakāpes CRS notikuma.<br>[b]Deksametazons ir vēlamais kortikosteroīds CRS profilaksei, pamatojoties uz optimizācijas pētījumu GCT3013-01. | | | |

Profilakse pret *Pneumocystis jirovecii* pneimoniju (PCP) un herpes vīrusa infekcijām ir stingri ieteicama, it īpaši, ja vienlaikus tiek lietoti steroīdi.

Tepkinly ir jāievada pacientiem, kuri ir uzņēmuši atbilstošu šķidruma daudzumu.

Visiem pacientiem ir stingri ieteicams ievērot sekojošas šķidruma uzņemšanas vadlīnijas 1. cikla laikā, ja vien tas nav medicīniski kontrindicēts:

- 2-3 l šķidruma uzņemšana 24 stundas pirms katras epkoritamaba ievadīšanas;
- nelietot antihipertensīvas zāles 24 stundas pirms katras epkoritamaba ievadīšanas;
- ievadīt intravenozi (i.v.) 500 ml izotonisku šķidrumu tajā pašā dienā pirms epkoritamaba devas ievadīšanas; UN
- 2-3 l šķidruma uzņemšana 24 stundas pēc katras epkoritamaba ievadīšanas.

Pacientiem, kuriem ir paaugstināts audzēja sabrukšanas klīniskā sindroma (*clinical tumour lysis syndrome* – CTLS) risks, ir ieteicams uzņemt šķidrumu un saņemt profilaktisko ārstēšanu ar urīnskābes līmeni pazeminošu līdzekli.

Pacienti jāuzrauga, vai pēc epkoritamaba ievadīšanas nerodas CRS un/vai imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīta neirotoksicitātes sindroma (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* - ICANS) pazīmes un simptomi un jāārstē atbilstoši pašreiz spēkā esošajām vadlīnijām. Pacientiem jāizskaidro pazīmes un simptomi, kas saistīti ar CRS un ICANS, un jānorāda nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību jebkurā brīdī, kad rodas pazīmes vai simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēc 48 mg devas ievadīšanas 1. cikla 15. dienā pacienti ar DLBCL ir jāstacionē uz 24 stundām CRS un/vai ICANS pazīmju un simptomu uzraudzībai.

<u>Devu izmaiņas un nevēlamo blakusparādību ārstēšana</u>

*Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)*
Ar epkoritamabu ārstētiem pacientiem var attīstīties CRS.
Jāizvērtē drudža, hipoksijas un hipotensijas citi iemesli un jāārstē tie. Ja rodas aizdomas par CRS, ārstēšana jāveic atbilstoši ieteikumiem 4. tabulā. Pacienti, kuriem rodas CRS, nākamās plānotās epkoritamaba ievadīšanas laikā ir jāuzrauga biežāk.

**4. tabula. CRS pakāpes un ārstēšanas norādījumi**

| Pakāpe[a] | Ieteicamā terapija | Epkoritamaba devas izmaiņas |
|---|---|---|
| **1. pakāpe**<br>• Drudzis (temperatūra ≥ 38 °C) | Sniegt atbalstošo aprūpi, piemēram, pretdrudža līdzekļus un intravenozu hidratāciju.<br><br>Var uzsākt deksametazona[b] lietošanu.<br><br>Liela vecuma, augsta audzēja sloga, cirkulējošo audzēja šūnu, pret pretdrudža līdzekļiem rezistentā drudža gadījumos<br><br>• Jāapsver anticitokīnu terapija, tocilizumabs[d].<br><br>CRS ar vienlaicīgu ICANS – skatīt **5. tabulu.** | Apturēt epkoritamaba ievadīšanu līdz CRS notikuma novēršanai. |
| **2. pakāpe**<br>• Drudzis (temperatūra ≥ 38 °C)<br><br>un<br><br>• Hipotensija, kuras dēļ nav nepieciešami vazopresorie līdzekļi<br><br>un/vai<br><br>• Hipoksija, kuras dēļ nepieciešams zemas plūsmas skābeklis[e] ar nazālo kanili vai bezkontakta (*blow-by*) metodi | Sniegt atbalstošo aprūpi, piemēram, pretdrudža līdzekļus un intravenozu hidratāciju.<br><br>Jāapsver deksametazona[b] lietošana.<br><br>Ieteicama anticitokīnu terapija, tocilizumabs[d].<br><br>Ja CRS ir refraktārs uz deksametazona un tocilizumaba terapiju:<br><br>• jāievada alternatīvi imūnsupresanti[g] un metilprednizolons intravenozi 1000 mg/dienā, līdz ir panākta klīniskā stāvokļa uzlabošanās.<br><br>CRS ar vienlaicīgu ICANS – skatīt **5. tabulu.** | Apturēt epkoritamaba ievadīšanu līdz CRS notikuma novēršanai. |
| **3. pakāpe**<br>• Drudzis (temperatūra ≥ 38 °C)<br><br>un<br><br>• Hipotensija, kuras dēļ nepieciešama vazopresorā līdzekļa lietošana kopā ar vazopresīnu vai bez tā<br><br>un/vai<br><br>• Hipoksija, kuras dēļ nepieciešams augstas plūsmas skābeklis[f] ar nazālo kanili, sejas masku, skābekļa masku ar | Sniegt atbalstošo aprūpi, piemēram, pretdrudža līdzekļus un intravenozu hidratāciju.<br><br>Jālieto deksametazons[c].<br><br>Ieteicama anticitokīnu terapija, tocilizumabs[d].<br><br>Ja CRS ir refraktārs pret deksametazona un tocilizumaba terapiju:<br>• jāievada alternatīvi imūnsupresanti[g] un metilprednizolons intravenozi 1000 mg/dienā, līdz ir panākta klīniskā stāvokļa uzlabošanās. | Apturēt epkoritamaba ievadīšanu līdz CRS notikuma novēršanai.<br><br>Ja 3. pakāpes CRS ir ilgāk nekā 72 stundas, epkoritamaba lietošana jāpārtrauc.<br><br>Ja ir bijuši vairāk nekā divi 3. pakāpes CRS gadījumi, un pat tad, ja tie 72 stundu laikā ir pavājinājušies līdz 2. pakāpei, epkoritamaba lietošana jāpārtrauc. |

| Pakāpe[a] | Ieteicamā terapija | Epkoritamaba devas izmaiņas |
|---|---|---|
| rezervuāru vai Venturi masku | CRS ar vienlaicīgu ICANS – skatīt **5. tabulu.** | |
| **4. pakāpe**<br>• Drudzis (temperatūra ≥ 38 °C)<br><br>un<br><br>• Hipotensija, kuras dēļ nepieciešami ≥ 2 vazopresorie līdzekļi (izņemot vazopresīnu)<br><br>un/vai<br><br>• Hipoksija, kuras dēļ nepieciešama pozitīva spiediena ventilācija (piemēram, CPAP, BiPAP, intubācija un mehāniskā ventilācija) | Sniegt atbalstošo aprūpi, piemēram, pretdrudža līdzekļus un intravenozu hidratāciju.<br><br>Jālieto deksametazons[c].<br><br>Ieteicama anticitokīnu terapija, tocilizumabs[d].<br><br>Ja CRS ir refraktārs pret deksametazona un tocilizumaba terapiju:<br>• jāievada alternatīvi imūnsupresanti[g] un metilprednizolons intravenozi 1000 mg/dienā, līdz ir panākta klīniskā stāvokļa uzlabošanās.<br><br>CRS ar vienlaicīgu ICANS – skatīt **5. tabulu.** | Pilnībā pārtraukt epkoritamaba ievadīšanu. |
| [a]CRS pakāpe noteikta atbilstoši ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*) komitejas saskaņotiem kritērijiem<br>[b]Deksametazons ir jāievada 10–20 mg dienā (vai ekvivalents)<br>[c]Deksametazons ir jāievada 10–20 mg intravenozi ik pēc 6 stundām<br>[d]Tocilizumabs 8 mg/kg intravenozi ilgāk par 1 stundu (nepārsniedzot 800 mg vienai devai). Pēc nepieciešamības atkārtot tocilizumaba ievadi vismaz pēc 8 stundām. Maksimāli 2 devas 24 stundu laikā<br>[e]Zemas plūsmas skābeklis ir definēts kā skābeklis ar plūsmu < 6 l/minūtē<br>[f]Augstas plūsmas skābeklis ir definēts kā skābeklis ar plūsmu ≥ 6 l/minūtē<br>[g] Riegler L et al. (2019) | | |

*Imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīts neirotoksicitātes sindroms (ICANS)*

Pacienti jāuzrauga, vai nerodas ICANS pazīmes un simptomi. Citi neiroloģisko simptomu iemesli ir jāizslēdz. Ja ir aizdomas par ICANS, tas jāārstē atbilstoši 5. tabulā sniegtajiem ieteikumiem.

**5. tabula. ICANS pakāpes un ārstēšanas norādījumi**

| Pakāpe[a] | Ieteicamā terapija | Epkoritamaba devas izmaiņas |
|---|---|---|
| **1. pakāpe[b]**<br>ICE (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*) novērtējuma punktu skaits[c] 7–9 [b]<br>vai nomākts apziņas līmenis[b]: spontāna apziņas atjaunošanās | Ārstēšana ar deksametazonu[d].<br><br>Apsvērt pretkrampju zāles bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāmu) līdz ICANS novēršanai.<br><br>Bez vienlaicīga CRS:<br>• anticitokīnu terapija nav ieteicama.<br><br>ICANS ar vienlaicīgu CRS:<br>• ārstēšana ar deksametazonu[d]; | Apturēt epkoritamaba ievadīšanu līdz notikuma novēršanai. |

| Pakāpe[a] | Ieteicamā terapija | Epkoritamaba devas izmaiņas |
|---|---|---|
| | • ja iespējams, izvēlieties citus imūnsupresantus[e] tocilizumaba vietā. | |
| **2. pakāpe[b]**<br>ICE novērtējuma punktu skaits[c] 3–6<br>vai nomākts apziņas līmenis[b]: apziņas atjaunošanās, sadzirdot balsi | Ārstēšana ar deksametazonu[f].<br><br>Apsvērt pretkrampju zāles bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāmu) līdz ICANS novēršanai.<br><br>Bez vienlaicīga CRS:<br>• anticitokīnu terapija nav ieteicama.<br><br>ICANS ar vienlaicīgu CRS:<br>• ārstēšana ar deksametazonu[d];<br>• ja iespējams, izvēlieties citus imūnsupresantus[e] tocilizumaba vietā. | Apturēt epkoritamaba ievadīšanu līdz notikuma novēršanai. |
| **3. pakāpe[b]**<br>ICE novērtējuma punktu skaits[c] 0–2<br>vai nomākts apziņas līmenis[b]: apziņas atjaunošanās tikai pēc taktilas stimulēšanas,<br>vai<br><br>krampji[b], vai nu:<br>• jebkāda klīniski nozīmīga fokāla vai ģeneralizēta lēkme, kas ātri pāriet,<br>vai<br>• lēkmes bez krampjiem elektroencefalogrammā (EEG), kas pāriet pēc iejaukšanās, vai<br>paaugstināts intrakraniālais spiediens: fokāla/lokāla tūska[b] neiroloģiskā attēldiagnostikā[c] | Ārstēšana ar deksametazonu[g]<br>• ja nav atbildes reakcijas, sākt ievadīt metilprednizolonu 1000 mg/dienā.<br><br>Apsvērt pretkrampju zāles bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāmu) līdz ICANS novēršanai.<br><br>Bez vienlaicīga CRS:<br>• anticitokīnu terapija nav ieteicama.<br><br>ICANS ar vienlaicīgu CRS:<br>• ārstēšana ar deksametazonu:<br>  ○ ja nav atbildes reakcijas, sākt ievadīt metilprednizolonu 1000 mg/ dienā.<br>• ja iespējams, izvēlieties citus imūnsupresantus tocilizumaba[e] vietā. | Pilnībā pārtraukt epkoritamaba ievadīšanu. |
| **4. pakāpe[b]**<br>ICE novērtējuma punktu skaits[c, b] 0<br><br>vai nomākts apziņas līmenis[b], vai:<br>• pacients nereaģē uz kairinājumiem vai arī nepieciešama intensīva vai atkārtota taktila stimulēšana, vai<br>• stupors vai koma, vai<br><br>krampji[b], vai: | Ārstēšana ar deksametazonu[g]<br>• ja nav atbildes reakcijas, sākt ievadīt metilprednizolonu 1000 mg/ dienā.<br><br>Apsvērt pretkrampju zāles bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāmu) līdz ICANS izārstēšanai.<br><br>Bez vienlaicīga CRS:<br>• anticitokīnu terapija nav ieteicama.<br><br>ICANS ar vienlaicīgu CRS:<br>• ārstēšana ar deksametazonu: | Pilnībā pārtraukt epkoritamaba ievadīšanu. |

| Pakāpe[a] | Ieteicamā terapija | Epkoritamaba devas izmaiņas |
|---|---|---|
| • dzīvību apdraudoši ilgstoši krampji (> 5 minūtes), vai<br>• atkārtoti klīniski vai pēc elektroizlādes redzami krampji bez sākotnējā stāvokļa atjaunošanās starp lēkmēm, vai<br><br>motorās funkcijas atrades[b]:<br>• dziļš fokāls motors vājums, piemēram, hemiparēze vai paraparēze, vai paaugstināts intrakraniālais spiediens/ smadzeņu tūska[b] ar tādiem simptomiem kā:<br>• difūzā smadzeņu tūska neiroloģiskā attēldiagnostikā, vai<br>• decerebrācijai vai dekortikācijai raksturīga poza,<br>vai<br>• VI kraniālā nerva parēze, vai<br>• papilas tūska, vai<br>• Kušinga triāde | ○ ja nav atbildes reakcijas, sākt ievadīt metilprednizolonu 1000 mg/ dienā.<br>• ja iespējams, izvēlieties citus imūnsupresantus[e] tocilizumaba vietā. | |
| [a]ICANS pakāpe noteikta atbilstoši ASTCT ICANS komitejas saskaņotajām pakāpēm<br>[b]ICANS pakāpi nosaka vissmagākais notikums (ICE (*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*) novērtējuma punktu skaits, samaņas līmenis, lēkmes, motorās atrades, paaugstināts intrakraniālais spiediens/ smadzeņu tūska), kas nav saistīts ar nevienu citu notikumu<br>[c]Ja pacients reaģē uz kairinājumu un ir iespējams veikt imūnsistēmas efektoro šūnu izraisītas encefalopātijas (ICE) novērtējumu, jānovērtē: spēja orientēties (pateikt vecumu, mēnesi, pilsētu, slimnīcu = 4 punkti); spēja nosaukt lietas (3 objektus, piemēram, norādīt uz pulksteni, pildspalvu, pogu = 3 punkti); spēja izpildīt komandas (piemēram, "parādiet man 2 pirkstus" vai "aizveriet acis un izbāziet mēli" = 1 punkts); spēja rakstīt (spēja uzrakstīt standarta teikumu = 1 punkts), kā arī spēja noturēt uzmanību (skaitīt atpakaļ no 100 līdz desmit = 1 punkts). Ja pacients nereaģē uz kairinājumu un nav iespējams veikt ICE novērtējumu (4. pakāpes ICANS) = 0 punktu.<br>[d]Deksametazons ir jāievada 10 mg intravenozi ik pēc 12 stundām<br>[e]Riegler L et al. (2019)<br>[f]Deksametazons 10–20 mg intravenozi ik pēc 12 stundām<br>[g]Deksametazons 10–20 mg intravenozi ik pēc 6 stundām | | |

**6. tabula. Ieteicamās devas pielāgošana citu nevēlamo blakusparādību novēršanai**

| Nevēlamā blakusparādība[1] | Smagums[1] | Rīcība |
|---|---|---|
| Infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu) | 1.–4. pakāpe | • Pacientiem, kuriem ir aktīvas infekcijas, epkoritamaba lietošana jāatliek līdz brīdim, kad infekcija ir pārgājusi. |

| Nevēlamā blakusparādība[1] | Smagums[1] | Rīcība |
|---|---|---|
| | | • Ja ir radusies 4. pakāpes infekcija, jāapsver pilnīga epkoritamaba lietošanas pārtraukšana. |
| Neitropēnija vai febrila neitropēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu) | Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits < 0,5 x $10^9$/l | • Epkoritamaba ievadīšana jāatliek, līdz absolūtais neitrofilo leikocītu skaits ir 0,5 x $10^9$/l vai lielāks. |
| Trombocitopēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu) | Trombocītu skaits < 50 x $10^9$/l | • Epkoritamaba ievadīšana jāatliek, līdz trombocītu skaits ir 50 x $10^9$/l vai lielāks. |
| Citas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu) | 3. pakāpe vai augstāka | • Epkoritamaba lietošana jāatliek līdz brīdim, kad toksicitāte ir pavājinājusies līdz 1. pakāpei vai sākumstāvoklim. |
| [1]Pamatojoties uz Nacionālā Vēža pētījumu institūta kopējās blakusparādību terminoloģijas (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* – NCI-CTCAE) 5.0 versiju. | | |

Izlaista vai nokavēta deva

*Difūza lielo B šūnu limfoma*
Atkārtots sākotnējās devas cikls (identisks 1. ciklam ar standarta CRS profilaksi) ir nepieciešams:

- ja starp sākotnējo devu (0,16 mg) un starpposma devu (0,8 mg) pagājušas vairāk nekā 8 dienas, vai
- ja starp starpposma devu (0,8 mg) un pirmo pilno devu (48 mg) pagājušas vairāk nekā 14 dienas, vai
- ja starp pilnām devām (48 mg) ir pagājušas vairāk nekā 6 nedēļas.

Pēc atkārtota sākotnējās devas cikla pacientam ir jāatsāk ārstēšana ar nākamā plānotā ārstēšanas cikla 1. dienu (ar nākamo ciklu pēc tā, kurā deva tika nokavēta).

*Folikulāra limfoma*
Atkārtots sākotnējās devas cikls (identisks 1. ciklam ar standarta CRS profilaksi) ir nepieciešams:

- ja starp sākotnējo devu (0,16 mg) un starpposma devu (0,8 mg) pagājušas vairāk nekā 8 dienas, vai
- ja starp starpposma devu (0,8 mg) un otro starpposma devu (3 mg) pagājušas vairāk nekā 8 dienas, vai
- ja starp otro starpposma devu (3 mg) un pirmo pilno devu (48 mg) pagājušas vairāk nekā 14 dienas, vai
- ja starp jebkurām divām pilnām devām (48 mg) ir pagājušas vairāk nekā 6 nedēļas.

Pēc atkārtota sākotnējās devas cikla pacientam ir jāatsāk ārstēšana ar nākamā plānotā ārstēšanas cikla 1. dienu (ar nākamo ciklu pēc tā, kurā deva tika nokavēta).

Īpašas pacientu grupas

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Nav veikti epkoritamaba pētījumi pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību beigu stadijā. Nav iespējams ieteikt devas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību beigu stadijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Nav veikti epkoritamaba pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (definēti kā kopējais bilirubīna līmenis, kas > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību (*upper limit of normal* – ULN), un jebkāds ASAT), un ir ierobežoti dati pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (definēti kā kopējais bilirubīna līmenis > 1,5 līdz 3 reizes ULN un jebkāds ASAT). Nav iespējams ieteikt devas pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Gados vecāki cilvēki*

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

Tepkinly drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tepkinly ir paredzēts subkutānai lietošanai. Tas ir jāievada tikai subkutānas injekcijas veidā, vēlams vēdera apakšdaļā vai augšstilbā. Ieteicams mainīt injekcijas vietu starp kreiso un labo pusi, it īpaši, ja zāles ievada reizi nedēļā (piemēram, 1.–3. cikls).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

## 4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

## 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

CRS, kas var būt dzīvību apdraudošs vai letāls, radās pacientiem, kuri saņēma epkoritamabu. Visbiežākie CRS simptomi bija pireksija, hipotensija un hipoksija. Citas CRS pazīmes un simptomi, kas tika novēroti vairāk nekā diviem pacientiem, bija drebuļi, tahikardija, galvassāpes un elpas trūkums.

Vairums CRS notikumu radās 1. ciklā un bija saistīti ar epkoritamaba pirmo pilno devu. Profilaktiski jāievada kortikosteroīdi, lai mazinātu CRS risku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti jāuzrauga, vai pēc epkoritamaba ievadīšanas nerodas CRS pazīmes un simptomi.
Pie pirmajām CRS pazīmēm vai simptomiem atbilstoši jāuzsāk atbalstoša aprūpe ar tocilizumabu un/vai kortikosteroīdiem (skatīt 4.2. apakšpunktu, 4. tabulu). Pacientiem jāizskaidro pazīmes un simptomi, kas saistīti ar CRS, un jānorāda pacientiem konsultēties ar veselības aprūpes speciālistu un nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību jebkurā brīdī, kad rodas pazīmes vai simptomi. Ārstējot CRS, var būt nepieciešams uz laiku atlikt vai pārtraukt epkoritamaba terapiju, balstoties uz CRS smagumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pēc 48 mg devas ievadīšanas 1. cikla 15. dienā pacienti ar DLBCL ir jāstacionē uz 24 stundām CRS pazīmju un simptomu uzraudzībai.

Imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīts neirotoksicitātes sindroms (ICANS)

Pacientiem, kuri saņēma epkoritamabu, ir bijis ICANS, tai skaitā letāls gadījums. ICANS var izpausties kā afāzija, izmainīts apziņas līmenis, kognitīvo prasmju traucējumi, motorais vājums, lēkmes un smadzeņu tūska.

Vairums ICANS gadījumu radās epkoritamaba ārstēšanas 1. ciklā, tomēr daži gadījumi radās novēloti.

Pacienti jāuzrauga, vai pēc epkoritamaba ievadīšanas nerodas ICANS pazīmes un simptomi. Pie pirmajām ICANS pazīmēm vai simptomiem atbilstoši jāuzsāk ārstēšana ar kortikosteroīdiem un pretkrampju zālēm bez sedatīvas iedarbības (skatīt 4.2. apakšpunktu, 5. tabulu). Pacientiem jāizskaidro ICANS pazīmes un simptomi un to, ka tie var parādīties novēloti. Pacientiem jānorāda konsultēties ar veselības aprūpes speciālistu un nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību jebkurā brīdī, kad rodas pazīmes vai simptomi. Epkoritamaba lietošanu jāatliek vai jāpārtrauc atbilstoši rekomendācijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pēc 48 mg devas ievadīšanas 1. cikla 15. dienā pacienti ar DLBCL ir jāstacionē uz 24 stundām ICANS pazīmju un simptomu uzraudzībai.

Nopietnas infekcijas

Ārstēšana ar epkoritamabu var palielināt infekciju risku. Nopietnas vai letālas infekcijas tika novērotas pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos ārstēti ar epkoritamabu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Jāizvairās no epkoritamaba ievadīšanas pacientiem ar klīniski nozīmīgām aktīvām sistēmiskām infekcijām. Ja tas ir atbilstoši, jāievada profilaktiskie pretmikrobu līdzekļi pirms ārstēšanas ar epkoritamabu un tās laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti jāuzrauga, vai pirms un pēc epkoritamaba ievadīšanas nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, kas atbilstoši jāārstē. Febrilas neitropēnijas gadījumā ir jānovērtē pacienta infekcija, un tā jāārstē ar antibiotikām, šķidrumiem un citu atbalstošo aprūpi atbilstoši vietējām vadlīnijām.

Audzēja sabrukšanas sindroms (*tumour lysis syndrome* – TLS)

Pacientiem, kuri saņēma epkoritamabu, ir ziņots par TLS (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar paaugstinātu TLS risku ieteicams uzņemt atbilstošu šķidruma daudzumu un profilaktisku ārstēšanu ar urīnskābes līmeni pazeminošu līdzekli. Pacienti jāuzrauga, vai nerodas TLS pazīmes vai simptomi, īpaši pacienti ar lielu audzēju slogu vai strauji proliferējošiem audzējiem, kā arī pacienti ar pavājinātu nieru darbību. Pacientiem jākontrolē asins bioķīmiskie rādītāji, un novirzes no normas ir nekavējoties jānovērš.

Audzēja uzliesmojums

Ar epkoritamabu ārstētiem pacientiem ir ziņots par audzēja uzliesmojumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tā izpausmes var ietvert lokalizētas sāpes un pietūkumu. Atbilstoši epkoritamaba darbības mehānismam audzēja uzliesmojumu, visticamāk, izraisa T limfocītu pieplūdums audzēja lokalizācijas vietās pēc epkoritamaba ievadīšanas.

Līdz šim nav atklāti specifiski audzēja uzliesmojuma riska faktori, taču pacientiem ar apjomīgiem audzējiem, kas atrodas tuvu elpceļiem un/vai vitāliem orgāniem, ir paaugstināts negatīvas ietekmes un saslimstības risks, kas saistīts ar sekundāru audzēja masas ietekmi pēc uzliesmojuma. Ar epkoritamabu ārstētie pacienti jānovēro un jāizvērtē audzēja uzliesmojums kritiski svarīgajos anatomiskajos apvidos.

CD20 negatīva slimība

Ir pieejami ierobežoti dati par pacientiem, kuriem ir CD20 negatīva DLBCL, un pacientiem, kuriem ir CD20 negatīva FL, un kuri ir ārstēti ar epkoritamabu, un ir iespējams, ka pacientiem, kuriem ir

CD20 negatīva DLBCL, un pacientiem, kuriem ir CD20 negatīva FL, šīs zāles var palīdzēt mazāk nekā pacientiem, kuriem ir CD20 pozitīva DLBCL, un pacientiem, kuriem ir CD20 pozitīva FL. Ja ar epkoritamabu tiek ārstēti pacienti, kuriem ir CD20 negatīva DLBCL un FL, jāņem vērā iespējamie riski un ieguvums.

Pacienta kartīte

Ārstam jāinformē pacients par CRS un ICANS risku un jebkādām CRS un ICANS pazīmēm un simptomiem. Pacientiem jānorāda nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja viņiem rodas CRS un/vai ICANS pazīmes un simptomi. Pacientiem ir jāizsniedz pacienta kartīte un jānorāda, ka tā vienmēr jāņem sev līdzi. Šajā kartītē ir aprakstīti CRS un ICANS simptomi, kuriem parādoties, pacientam nekavējoties nepieciešams meklēt medicīnisko palīdzību.

Imunizācija

Dzīvas un/vai dzīvas novājinātas vakcīnas nedrīkst ievadīt ārstēšanas ar epkoritamabu laikā. Pacientiem, kuri saņēmuši dzīvas vakcīnas, pētījumi nav veikti.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Šīs zāles satur 21,9 mg sorbīta katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 27,33 mg/ml.

Šīs zāles satur 0,42 mg polisorbāta 80 katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,4 mg/ml. Polisorbāts 80 var izraisīt alerģiskas reakcijas.

## 4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Epkoritamaba izraisīta pārejoša noteiktu iekaisumu veicinošu citokīnu paaugstināšanās var nomākt CYP450 enzīmu aktivitātes. Uzsākot epkoritamaba terapiju pacientiem, kuri tiek ārstēti ar CYP450 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, ir jāapsver terapeitiskā uzraudzība.

## 4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu / kontracepcija sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar epkoritamabu un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi. Pirms ārstēšanas ar epkoritamabu uzsākšanas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāpārliecinās par grūtniecības neesamību.

Grūtniecība

Pamatojoties uz epkoritamaba darbības mehānismu, pēc ievadīšanas grūtniecēm tas var nodarīt kaitējumu auglim, tostarp izraisīt B šūnu limfopēniju un normālas imūnās reakcijas izmaiņas. Dati par epkoritamaba lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Dzīvnieku reprodukcijas pētījumi ar epkoritamabu nav veikti. IgG1 antivielas, tādas kā epkoritamabs, var šķērsot placentu, iedarbojoties uz augli. Grūtnieces jāinformē par iespējamo risku auglim.
Epkoritamabu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai epkoritamabs izdalās cilvēka pienā, kā arī nav zināma tā ietekme uz piena izstrādi. Tā kā ir zināms, ka IgG ir atrodami pienā, jaundzimušo pakļaušana epkoritamaba iedarbībai var notikt

krūts barošanas laikā. Ārstēšanas laikā ar epkoritamabu un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav veikti fertilitātes pētījumi ar epkoritamabu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav zināma epkoritamaba ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti.

## 4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Epkoritamabs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā pastāv ICANS iespējamība, pacientiem ir ieteicams ievērot piesardzību (vai izvairīties simptomu gadījumā), braucot ar transportlīdzekli, velosipēdu, kā arī lietojot smagas vai iespējami bīstamas iekārtas.

## 4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Epkoritamaba drošums tika novērtēts nerandomizētā, vienas grupas pētījumā GCT3013-01 382 pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru lielo B šūnu limfomu (N=167), folikulāru limfomu (N=129) un folikulāru limfomu (3 soļu devas palielināšanas shēma N=86) pēc divām vai vairākām sistēmiskas terapijas līnijām, un tika iekļauti visi pacienti, kuri tika iekļauti pētījumā 48 mg devai un saņēma vismaz vienu epkoritamaba devu.

Epkoritamaba iedarbības ilguma mediāna bija 4,9 mēneši (diapazons: no <1 līdz 30 mēnešiem).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības (≥ 20%) bija CRS, reakcijas injekcijas vietā, nogurums, vīrusu infekcija, neitropēnija, skeleta muskuļu sāpes, pireksija un caureja.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības radās 50% pacientu. Visbiežākā nopietnā nevēlamā blakusparādība (≥ 10%) bija citokīnu atbrīvošanās sindroms (34%). Četrpadsmit pacientiem (3,7%) bija letāla nevēlama blakusparādība (pneimonija 9 pacientiem (2,4%), vīrusu infekcija 4 pacientiem (1,0%) un ICANS 1 pacientam (0,3%)).

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika pārtraukta, radās 6,8% pacientu. Epkoritamaba lietošana pneimonijas dēļ tika pārtraukta 14 pacientiem (3,7%), vīrusu infekcijas dēļ tā tika pārtraukta 8 pacientiem (2,1%), noguruma dēļ tā tika pārtraukta 2 pacientiem (0,5%), un CRS, ICANS vai caurejas dēļ tā tika pārtraukta pa 1 pacientam (0,3%).

Devu ievadīšana nevēlamo blakusparādību dēļ tika atlikta 42% pacientu. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ devu ievadīšana tika atlikta (≥ 3%), bija vīrusu infekcijas (17%), CRS (11%), neitropēnija (5,2%), pneimonija (4,7%), augšējo elpceļu infekcija (4,2%) un pireksija (3,7%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Epkoritamaba izraisītās nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos (7. tabula) ir norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un ir balstītas uz šādu iedalījumu: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000) un ļoti reti (< 1/10 000).
Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

**7. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru LBCL un FL, kuri ārstēti ar epkoritamabu GCT3013-01 pētījumā**

| Orgānu sistēmu klasifikācija / ieteicamais termins vai nevēlamā blakusparādība | Visas pakāpes | 3.–4. pakāpe |
|---|---|---|
| **Infekcijas un infestācijas** | | |
| Vīrusu infekcija[a] | Ļoti bieži | Bieži |
| Pneimonija[b] | Ļoti bieži | Bieži |
| Augšējo elpceļu infekcija[c] | Ļoti bieži | Bieži |
| Sēnīšu infekcija[d] | Bieži | |
| Sepse[e] | Bieži | Bieži |
| Celulīts | Bieži | Bieži |
| **Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)** | | |
| Audzēja uzliesmojums | Bieži | |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** | | |
| Neitropēnija[f] | Ļoti bieži | Ļoti bieži |
| Anēmija[g] | Ļoti bieži | Bieži |
| Trombocitopēnija[h] | Ļoti bieži | Bieži |
| Limfopēnija[i] | Ļoti bieži | Bieži |
| Febrila neitropēnija | Bieži | Bieži |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** | | |
| Citokīnu atbrīvošanās sindroms[j] | Ļoti bieži | Bieži |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** | | |
| Samazināta ēstgriba | Ļoti bieži | Retāk |
| Hipokaliēmija | Bieži | Bieži |
| Hipofosfatēmija | Bieži | Bieži |
| Hipomagnēmija | Bieži | Retāk |
| Audzēja sabrukšanas sindroms[k] | Bieži | Retāk |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | | |
| Galvassāpes | Ļoti bieži | Retāk |
| Imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīts neirotoksicitātes sindroms[i] | Bieži | |
| **Sirds funkcijas traucējumi** | | |
| Sirds aritmija[l] | Bieži | Retāk |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** | | |
| Pleiras izsvīdums | Bieži | Bieži |
| **Kuņģa un zarnu trakta traucējumi** | | |
| Caureja | Ļoti bieži | Retāk |
| Sāpes vēderā[m] | Ļoti bieži | Bieži |
| Slikta dūša | Ļoti bieži | Retāk |
| Vemšana | Bieži | Retāk |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** | | |
| Izsitumi[n] | Ļoti bieži | |
| Nieze | Bieži | |
| **Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | | |
| Skeleta muskuļu sāpes[o] | Ļoti bieži | Bieži |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** | | |
| Reakcijas injekcijas vietā[p] | Ļoti bieži | |
| Nogurums[q] | Ļoti bieži | Bieži |
| Pireksija[r] | Ļoti bieži | Bieži |
| Tūska[s] | Ļoti bieži | Bieži |
| **Izmeklējumi** | | |

| Orgānu sistēmu klasifikācija / ieteicamais termins vai nevēlamā blakusparādība | Visas pakāpes | 3.–4. pakāpe |
|---|---|---|
| Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis | Bieži | Bieži |
| Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis | Bieži | Bieži |
| Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs | Bieži | |
| Samazināts nātrija līmenis asinīs[t] | Bieži | Retāk |
| Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis | Bieži | |

Nevēlamo blakusparādību pakāpes tika noteiktas, izmantojot NCI CTCAE versiju 5.0

[a]Vīrusu infekcija ietver COVID-19, citomegalovīrusa horioretinītu, citomegalovīrusa kolītu, citomegalovīrusa infekciju, citomegalovīrusa infekcijas atkārtotu aktivizēšanos, virālu gastroenterītu, *herpes simplex* infekciju, *herpes simplex* reaktivāciju, herpes vīrusa infekciju, *herpes zoster,* mutes dobuma herpes, postakūtu COVID-19 sindromu un *varicella zoster* vīrusa infekciju

[b]Pneimonija ietver COVID-19 pneimoniju un pneimoniju

[c]Augšējo elpceļu infekcija ietver laringītu, faringītu, respiratori sincitiālā vīrusa infekciju, rinītu, rinovīrusa infekciju un augšējo elpceļu infekciju

[d]Sēnīšu infekcija ietver kandidozi, barības vada kandidozi, mutes dobuma kandidozi un orofaringeālo kandidozi

[e]Sepse ietver bakterēmiju, sepsi un septisku šoku

[f]Neitropēnija ietver neitropēniju un samazinātu neitrofilo leikocītu skaitu

[g]Anēmija ietver anēmiju un pazeminātu feritīna līmeni serumā

[h]Trombocitopēnija ietver samazinātu trombocītu skaitu un trombocitopēniju

[i]Limfopēnija ietver limfocītu skaita samazināšanos un limfopēniju

[j]Notikumi, kas novērtēti pēc Amerikas transplantācijas un šūnu terapijas biedrības (ASTCT) saskaņotajiem kritērijiem

[k]Klīniskā audzēja sabrukšanas sindroma pakāpe tika noteikta pēc Kaira-Bišopa

[l]Sirds aritmija ietver bradikardiju, sinusa bradikardiju, sinusa tahikardiju, supraventrikulāru tahikardiju un tahikardiju

[m]Sāpes vēderā ietver diskomforta sajūtu vēderā, sāpes vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera augšdaļā un vēdera jutīgumu

[n]Izsitumi ietver izsitumus, eritematozus izsitumus, makulozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus papulozus izsitumus, niezošus izsitumus, pustulozus izsitumus un vezikulārus izsitumus

[o]Skeleta muskuļu sāpes ietver muguras sāpes, kaulu sāpes, sāpes sānos, krūškurvja skeleta muskuļu sāpes, skeleta muskuļu sāpes, mialģiju, sāpes kakla daļā, ar sirdi nesaistītas sāpes krūškurvī, sāpes, sāpes ekstremitātēs un sāpes mugurkaulā

[p]Reakcijas injekcijas vietā ietver ziluma veidošanos injekcijas vietā, eritēmu injekcijas vietā, hipertrofiju injekcijas vietā, iekaisumu injekcijas vietā, masu injekcijas vietā, mezglu injekcijas vietā, tūsku injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, niezi injekcijas vietā, izsitumus injekcijas vietā, reakcijas injekcijas vietā, pietūkumu injekcijas vietā un nātreni injekcijas vietā.

[q]Nogurums ietver astēniju, nogurumu un letarģiju

[r]Pireksija ietver paaugstinātu ķermeņa temperatūru un pireksiju

[s]Tūska ietver sejas tūsku, ģeneralizētu tūsku, tūsku, perifēru tūsku, perifēru pietūkumu, pietūkumu un sejas pietūkumu

[t]Samazināts nātrija līmenis asinīs ietver samazinātus nātrija līmeni asinīs un hiponatriēmiju

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

*Citokīnu atbrīvošanās sindroms*
*Divu soļu devas palielināšanas shēma (lielo B šūnu limfoma un folikulāra limfoma)*
Pētījumā GCT3013-01 jebkuras pakāpes CRS radās 58% (171/296) pacientu ar lielo B šūnu limfomu un folikulāro limfomu, kuri ārstēti ar epkoritamabu divu soļu devas palielināšanas shēmā. 1. pakāpes sastopamība bija 35%, 2. pakāpes sastopamība – 21%, bet 3. pakāpes sastopamība – 2,4% pacientu. Recidivējošs CRS radās 21% pacientu. Jebkuras pakāpes CRS radās 9,8% pacientu pēc sākotnējās devas (1. cikla 1. diena), 13% pēc starpposma devas (1. cikla 8. diena); 51% pēc pirmās pilnās devas (1. cikla 15. diena), 6,5% pēc otrās pilnās devas (1. cikla 22. diena) un 3,7% pēc trešās pilnās devas (2. cikla 1. diena) vai vēlāk. Laika mediāna no pēdējās ievadītās epkoritamaba devas līdz CRS sākumam bija 2 dienas (diapazons: no 1 līdz 12 dienām). CRS sākuma laika mediāna pēc pirmās pilnās devas bija 19,3 stundas (diapazons: no <0,1 līdz 7 dienām). CRS tika novērsts 99% pacientu, un CRS notikumu ilguma mediāna bija 2 dienas (diapazons no 1 līdz 54 dienām).

No 171 pacienta, kuram radās CRS, visbiežākās CRS pazīmes un simptomi bija pireksija 99%, hipotensija 32% un hipoksija 16%. Citas CRS pazīmes un simptomi, kas tika novēroti ≥3% pacientu, bija drebuļi (11%), tahikardija (tostarp sinusa tahikardija (11%), galvassāpes (8,2%), slikta dūša (4,7%) un vemšana (4,1%). Pārejoši paaugstināti aknu enzīmu līmeņi (ALAT vai ASAT > 3x ULN) bija vienlaikus ar CRS 4,1% pacientu ar CRS. Norādījumus par uzraudzību un ārstēšanu skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

*Trīs soļu devas palielināšanas shēma (folikulāra limfoma)*
Pētījumā GCT3013-01 jebkuras pakāpes CRS radās 49% (42/86) pacientu, kuri tika ārstēti ar epkoritamabu, izmantojot folikulārajai limfomai ieteicamo trīs soļu devas palielināšanas shēmu. 1. pakāpes sastopamība bija 40%, 2. pakāpes sastopamība – 9%. Netika ziņots par ≥ 3. pakāpes CRS notikumiem. Recidivējošs CRS radās 23% pacientu. Lielākā daļa CRS notikumu radās 1. ciklā, kurā 48% pacientu pieredzēja notikumu. 1. ciklā CRS radās 12% pacientu pēc sākotnējās devas (1. cikla 1. diena), 5.9% pēc starpposma devas (1. cikla 8. diena), 15% pēc otrās starpposma devas (1. cikla 15. diena) un 37% pēc pirmās pilnās devas (1. cikla 22. diena). Laika mediāna no pēdējās ievadītās epkoritamaba devas līdz CRS sākumam bija 59 stundas (diapazons: no 1 līdz 8 dienām). CRS sākuma laika mediāna pēc pirmās pilnās devas bija 61 stunda (diapazons: no 1 līdz 8 dienām). CRS tika novērsts 100% pacientu, un CRS notikumu ilguma mediāna bija 2 dienas (diapazons no 1 līdz 14 dienām).

Nopietnas CRS izraisītas blakusparādības radās 28% pacientu, kuri saņēma epkoritamabu. Devas aizkavēšanās CRS dēļ radās 19% pacientu, kuri saņēma epkoritamabu.

No 42 pacientiem, kuriem radās CRS, izmantojot ieteicamo devu, visbiežākās (≥ 10%) CRS pazīmes un simptomi bija pireksija (100%) un hipotensija (14%). CRS notikumu ārstēšanai papildu kortikosteroīdiem 12% pacientu tika izmantots tocilizumabs.

*Imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīts neirotoksicitātes sindroms*
Pētījumā GCT3013-01 ICANS tika novērots 4,7% (18/382) pacientu, kas tika ārstēti ar epkoritamabu, 3,1% bija 1. pakāpe un 1,3% bija 2. pakāpe. Vienam pacientam (0,3%) bija ICANS 5. pakāpes notikums (letāls). Laika mediāna no ārstēšanas ar epkoritamabu sākuma (1. cikla 1. diena) līdz pirmā ICANS sākumam bija 18 dienas (diapazons: no 8 līdz 141 dienai). ICANS tika novērsts 94% (17/18) pacientu ar atbalstošo aprūpi. Laika mediāna līdz ICANS novēršanai bija 2 dienas (diapazons: no 1 līdz 9 dienām). No 18 pacientiem ar ICANS, 11% pacientu tā sākums bija pirms CRS, vienlaikus ar CRS – 44%, pēc CRS sākuma – 17%, bet bez CRS – 28%.

*Nopietnas infekcijas*
*Lielo B šūnu limfoma*
Pētījumā GCT3103-01 jebkuras pakāpes nopietnas infekcijas tika novērotas 25% (41/167)pacientu ar lielo B šūnu limfomu, kuri ārstēti ar epkoritamabu. Visbiežāko nopietno infekciju skaitā bija COVID-19 (6,6%), COVID-19 pneimonija (4,2%), pneimonija (3,6%), sepse (2,4%), augšējo elpceļu infekcija (1,8%), bakteriēmija (1,2%) un septiskais šoks (1,2%). Laika mediāna līdz pirmās nopietnās infekcijas

sākumam no epkoritamaba terapijas sākuma (1. cikls, 1. diena) bija 56 dienas (diapazons: no 4 līdz 631 dienām), bet ilguma mediāna – 15 dienas (diapazons: no 4 līdz 125 dienām). 5. pakāpes infekciju notikumi radās 7 (4,2%) pacientiem.

*Folikulāra limfoma*
Pētījumā GCT3103-01 jebkuras pakāpes nopietnas infekcijas tika novērotas 32% (68/215) pacientu ar folikulāru limfomu, kuri tika ārstēti ar epkoritamabu. Visbiežāko nopietno infekciju skaitā bija COVID-19 (8,8%), COVID-19 pneimonija (5,6%), pneimonija (3,7%), urīnceļu infekcija (1,9%) un *pneumocystis jirovecii* pneimonija (1,4%). Laika mediāna līdz pirmās nopietnās infekcijas sākumam no epkoritamaba terapijas sākuma (1. cikls, 1. diena) bija 81 diena (diapazons: no 1 līdz 636 dienām), bet ilguma mediāna – 18 dienas (diapazons: no 4 līdz 249 dienām). 5. pakāpes infekciju notikumi radās 8 (3,7%) pacientiem, no kuriem 6 (2,8%) tika saistīti ar COVID-19 vai COVID-19 pneimoniju.

*Neitropēnija*
Pētījumā GCT3013-01 jebkuras pakāpes neitropēnija tika novērota 28% (105/382) pacientu, tajā skaitā 23% 3.–4. pakāpes notikumu. Laika mediāna līdz neitropēnijas / samazināta neitrofilo leikocītu skaita notikuma sākumam bija 65 dienas (diapazons: no 2 līdz 750 dienām), bet ilguma mediāna – 15 dienas (diapazons: no 2 līdz 415 dienām). No 105 pacientiem, kuriem bija neitropēnijas / samazināta neitrofilo leikocītu skaita notikumi, 61% saņēma G-CSF, lai to ārstētu.

*Audzēja sabrukšanas sindroms*
Pētījumā GCT3013-01 TLS tika novērots 1,0% (4/382) pacientu, Laika mediāna līdz notikuma sākumam bija 18 dienas (diapazons: no 8 līdz 33 dienām), un ilguma mediāna – 3 dienas (diapazons: no 2 līdz 4 dienām).

*Audzēja uzliesmojums*
Pētījumā GCT3013-01 audzēja uzliesmojums tika novērots 1,6% (6/382) pacientu, un tie visi bija 2. smaguma pakāpes gadījumi. Laika mediāna līdz to sākšanās brīdim bija 19,5 dienas (diapazons: no 9 līdz 34 dienām), un ilguma mediāna bija 9 dienas (diapazons: no 1 līdz 50 dienām).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### 4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā jānovēro, vai pacientam nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāuzsāk atbilstoša atbalstošā ārstēšana.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01FX27

Darbības mehānisms

Epkoritamabs ir humanizēta bispecifiska IgG1 antiviela, kas saistās ar specifisku CD20 ekstracelulāro epitopu uz B šūnām un ar CD3 uz T šūnām. Epkoritamaba aktivitāte ir atkarīga no CD20 ekspresējošo vēža šūnu un CD3 ekspresējošo endogēno T šūnu vienlaicīgas saistīšanās ar epkoritamabu, kas ierosina specifisku T šūnu aktivizāciju un T šūnu mediētu CD20 ekspresējošo šūnu nogalināšanu.

Epkoritamaba Fc reģions ir apslāpēts, lai novērstu no mērķa neatkarīgos imūno efektoru mehānismus, piemēram, no antivielām atkarīgo šūnu citotoksicitāti (*antibody-dependent cellular cytotoxicity –*

ADCC), no komplementa atkarīgo šūnu toksicitāti (*complement-dependent cellular cytotoxicity* – CDC) un no antivielām atkarīgo šūnu fagocitozi (*antibody-dependent cellular phagocytosis* – ADCP).

Farmakodinamiskā iedarbība

Epkoritamabs ierosināja cirkulējošo B šūnu skaita strauju un ilgstošu samazināšanos (definēta kā CD19 B šūnu skaits ≤ 10 šūnas/µl) pētāmajām personām, kurām ārstēšanas sākumā bija nosakāmas B šūnas. 21% pacientu (N = 33) ar DLBCL un 50% pacientu (n = 56) ar FL ārstēšanas sākumā bija nosakāmas cirkulējošas B-šūnas. Uzreiz pēc katras devas 1. ciklā tika novērota cirkulējošo T šūnu skaita samazināšanās, kam sekoja T šūnu skaita palielināšanās nākamajos ciklos.

Pētījumā GCT3013-01 lielākoties pēc pirmās pilnās devas (48 mg) pēc epkoritamaba subkutānas ievadīšanas, izmantojot ieteicamo divu soļu devas palielināšanas shēmu, pacientiem ar LBCL, pārejoši un mēreni paaugstinājās atsevišķu citokīnu (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 un IL-10) līmenis asinsritē, un maksimālo līmeni novēroja no 1. līdz 4. dienai pēc devas ievadīšanas. Pirms nākamās pilnās devas atjaunojās sākotnējais citokīnu līmenis, tomēr citokīnu līmeņa paaugstināšanos var novērot arī pēc 1. cikla.
Pētījumā GCT3013-01 pēc subkutānas epkoritamaba devas ievadīšanas, izmantojot ieteicamo trīs soļu devas palielināšanas shēmu, pacientiem ar FL mediānais IL-6 līmenis, kas saistīts ar CRS risku, saglabājās konsekventi zems pēc katras devas 1. ciklā un turpmākajos ciklos, it īpaši pēc pirmās pilnās devas, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma divu soļu devu palielināšanas shēmu.

Imūngenitāte

Bieži ir konstatētas antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies* – ADA). Ārstēšanas izraisītu ADA veidošanos ar divu soļu devu palielināšanas shēmu (0,16/0,8/48 mg) apvienotajā DLBCL un FL populācijā novēroja 3,4% pacientu (3,4% pozitīvi, 93,9% negatīvi un 2,7% nenosakāmi, N = 261 izvērtējamie pacienti) un 3,3% (3,3% pozitīvi, 95% negatīvi un 1,7% nenosakāmi, N = 60 izvērtējamie pacienti) attiecīgi pētījumos GCT3013-01 un GCT3013-04.
Pētījumā GCT3013-01 ārstēšanas izraisīta ADA veidošanās ar trīs soļu devu palielināšanas shēmu (0,16/0,8/3/48 mg) FL optimizācijas kohortā bija 7% (7% pozitīvi, 91,5% negatīvi un 1,4% nenosakāmi, N = 71 izvērtējamie pacienti). Pētāmā persona tika klasificēta kā nenosakāma, ja tai bija apstiprinātas ADA sākotnējā stāvoklī, bet nebija apstiprinātas ADA ārstēšanas ierakstā, vai ja apstiprināto ADA skaits titrā ārstēšanas ierakstā bija vienāds vai mazāks par sākotnējo līmeni.

ADA ietekme uz šo zāļu farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu netika novērota, tomēr dati joprojām ir ierobežoti. Neitralizējošās antivielas netika vērtētas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Difūza lielo B šūnu limfoma*
GCT3013-01 pētījums bija atklāts, vairāku kohortu, daudzcentru, vienas grupas pētījums, kurā novērtēja epkoritamabu kā monoterapiju pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru lielo B šūnu limfomu (*large B-cell lymphoma* – LBCL) pēc divām vai vairākām sistēmiskas terapijas līnijām, tajā skaitā difūzo lielo B šūnu limfomu (*diffuse large B-cell lymphoma* – DLBCL). Pētījums sastāvēja no devu palielināšanas daļas un grupu paplašināšanas daļas. Pētījuma grupu paplašināšanas daļa ietvēra agresīvu nehodžkina limfomas (NHL) kohortu, lēni progresējošas NHL kohortu un mantijas šūnu limfomas (*mantle-cell lymphoma* – MCL) kohortu. Galvenajā agresīvas NHL kohortā bija pacienti ar LBCL (N = 157), tajā skaitā pacienti ar DLBCL (N = 139, 12 no šiem pacientiem bija MYC, BCL2 un/vai BCL6 pārkārtošanās, t. i., DH/TH), ar augstas pakāpes B šūnu limfomu (*high-grade B-cell lymphoma* – HGBCL) (N = 9), ar folikulāras limfomas 3.B pakāpi (FL) (N = 5) un pacienti ar primāro videnes B šūnu limfomu (*primary mediastinal B-cell lymphoma* – PMBCL) (N = 4). DLBCL kohortā, 29% (40/139) pacientu bija transformēts DLBCL, kas izveidojies no lēni progresējošas limfomas. Pacientiem, kuri tika iekļauti pētījumā bija jābūt dokumentētai CD20+ nobriedušai B-šūnu neoplazmai saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas 2016. vai 2008. gada klasifikācijas sistēmu, pamatojoties uz reprezentatīvu patoloģijas ziņojumu, iepriekš nesekmīgai autologo hematopoētisko cilmes šūnu transplantācijai (*hematopoietic stem cell transplantation* – HSCT) vai kuri nebija piemēroti autologai

HSCT, pacienti, kuriem limfocītu skaits bija < $5\times10^9$/l, un pacienti ar vismaz 1 iepriekšēju anti-CD20 monoklonālo antivielu saturošo terapiju.
Pētījumā netika iekļauti pacienti ar centrālo nervu sistēmu (CNS) iekļaujošu limfomu, iepriekšēju ārstēšanu ar alogēno HSCT vai norobežotu orgānu transplantāciju, hroniskām esošām infekcijas slimībām, un visi pacienti ar zināmiem T šūnu imunitātes traucējumiem, kreatinīna klīrensu zem 45 ml/min, alanīnaminotransferāzi > 3 reizes no normālās augšējās robežas, sirds izsviedes frakciju zem 45% un zināmu klīniski nozīmīgu sirds-asinsvadu slimību. Efektivitāte tika novērtēta 139 pacientiem ar DLBCL, kuri saņēma vismaz vienu epkoritamaba s.c. devu 4 nedēļu ciklos, t. i., 28 dienas. Epkoritamaba monoterapija ieteicamajā divu soļu devu palielināšanas shēmā tika ievadīta šādi:

- 1. cikls: 0,16 mg epkoritamaba 1. dienā, 0,8 mg 8. dienā, 48 mg 15. dienā un 22. dienā,
- 2.–3. cikls: 48 mg epkoritamaba 1., 8., 15. un 22. dienā,
- 4.–9. cikls: 48 mg epkoritamaba 1. un 15. dienā,
- Sākot no 10. cikla: 48 mg epkoritamaba 1. dienā.

Pacienti turpināja saņemt epkoritamabu līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Demogrāfiskie dati un sākotnējā stāvokļa raksturlielumi ir parādīti 8. tabulā.

**8. tabula. Demogrāfiskie dati un sākotnējā stāvokļa raksturlielumi pacientiem ar DLBCL GCT3013-01 pētījumā**

| **Raksturlielumi** | **(N = 139)** |
|---|---|
| Vecums | |
| Mediāna, gadi (min., maks.) | 66 (22, 83) |
| < 65 gadi, n (%) | 66 (47) |
| 65 līdz < 75 gadi, n (%) | 44 (32) |
| ≥ 75 gadi, n (%) | 29 (21) |
| Vīrieši, n (%) | 85 (61) |
| Rase, n (%) | |
| Baltie | 84 (60) |
| Aziāti | 27 (19) |
| Citi | 5 (4) |
| Nav norādīts | 23 (17) |
| ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funkcionālā statusa skala; n (%) | |
| 0 | 67 (48) |
| 1 | 67 (48) |
| 2 | 5 (4) |
| Slimības stadija[c] pie sākotnējās diagnozes, n (%) | |
| III | 16 (12) |
| IV | 86 (62) |
| Iepriekšējo pretlimfomas terapiju skaits | |
| Mediāna (min., maks.) | 3 (2, 11) |
| 2, n (%) | 41 (30) |
| 3, n (%) | 47 (34) |
| ≥ 4, n (%) | 51 (37)_ |
| DLBCL slimības vēsture, n (%) | |
| *De Novo* DLBCL | 97 (70) |
| DLBCL transformēšanās no lēni noritošas limfomas | 40 (29) |
| *FISH* analīze no centrālās laboratorijas[d], N = 88 | |
| Divu translokāciju/ trīs translokāciju limfoma, n (%) | 12 (14) |
| Iepriekšēja autologu HSCT | 26 (19) |
| Iepriekšējā terapija; n (%) | |

| Raksturlielumi | (N = 139) |
|---|---|
| Iepriekšēja CAR-T (chimeric antigen receptor T-cell) | 53 (38) |
| Primāra refraktāra slimība[a] | 82 (59) |
| Refraktārs uz ≥ 2 secīgām pretlimfomas terapijām[b] | 104 (75) |
| Refraktārs uz pēdējo sistēmisko antineoplastisko līdzekļu terapiju[b] | 114 (82) |
| Refraktārs uz iepriekšējo anti-CD20 terapiju | 117 (84) |
| Refraktārs uz CAR-T | 39 (28) |

[a]Pacienta stāvoklis uzskatāms par primāri refraktāru, ja pacienta stāvoklis ir refraktārs uz sākotnējo pretlimfomas terapiju.
[b]Pacienta stāvoklis uzskatāms par refraktāru, ja pacientam ir vai nu slimības progresēšana terapijas laikā, vai slimības progresēšana < 6 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas. Pacienta stāvoklis uzskatāms par recidivējošu, ja pacientam slimība ir radusies atkārtoti ≥ 6 mēnešu laikā pēc terapijas pabeigšanas.
[c]Pēc *Ann Arbor* klasifikācijas.
[d]*Post hoc* centrālās laboratorijas *FISH* analīze tika veikta pieejamām diagnozes sākotnējā stāvokļa audzēja audu sadaļām no 88 DLBCL pacientiem.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate* – ORR), kas noteikts pēc Lugano kritērijiem (2014.), ko novērtējusi neatkarīga vērtēšanas komiteja (*Independent Review Committee* – IRC). Novērošanas ilguma mediāna bija 15,7 mēneši (diapazons: no 0,3 līdz 23,5 mēnešiem). Iedarbības ilguma mediāna bija 4,1 mēnesis (diapazons: no 0 līdz 23 mēnešiem).

**9. tabula. Efektivitātes rezultāti GCT3013-01 pētījumā pacientiem ar DLBCL[a]**

| Mērķa kritērijs<br>IRC novērtējums | Epkoritamabs<br>(N = 139) |
|---|---|
| ORR[b], n (%) | 86 (62) |
| (95% TI) | (53,3; 70) |
| CR[b], n (%) | 54 (39) |
| (95% TI) | (30,7; 47,5) |
| PR, n (%) | 32 (23) |
| (95% TI) | (16,3; 30,9) |
| DOR[b] | |
| Mediāna (95% TI), mēneši | 15,5 (9,7; NR) |
| DOCR[b] | |
| Mediāna (95% TI), mēneši | NR (12,0; NR) |
| TTR, mediāna (diapazons), mēneši | 1,4 (1; 8,4) |

TI = ticamības intervāls; CR (*complete response*) = pilnīga atbildes reakcija; DOR (*duration of response*) = atbildes reakcijas ilgums; DOCR (*duration of complete response*) = pilnīgas atbildes reakcijas ilgums; IRC (*independent review committee*) = neatkarīga vērtēšanas komiteja; ORR (*overall response rate*) = kopējais atbildes reakcijas rādītājs; PFS (*progression-free survival*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas; PR (*partial response*) = daļēja atbildes reakcija; TTR (*time to response*) = laiks līdz atbildes reakcijai
[a]Noteikts pēc Lugano kritērijiem (2014.), ko novērtējusi neatkarīga vērtēšanas komiteja (*Independent Review Committee* – IRC)
[b]Ietverti pacienti ar sākotnējo FD pēc Lugano vai IR pēc LYRIC, kuri vēlāk iegūst PR/CR.

Ilguma mediāna līdz CR bija 2,6 mēneši (diapazons: no 1,2 līdz 10,2 mēnešiem).

*Folikulāra limfoma*

GCT3013-01 pētījums bija atklāts, vairāku kohortu, daudzcentru, vienas grupas pētījums, kurā novērtēja epkoritamabu kā monoterapiju pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru folikulāru limfomu (FL) pēc divām vai vairākām sistēmiskas terapijas līnijām. Pētījums sastāvēja no devu palielināšanas daļas, grupu paplašināšanas daļas un trīs soļu devu palielināšanas optimizācijas daļas. Pētījuma grupu paplašināšanas daļa ietvēra agresīvu nehodžkina limfomas (NHL) kohortu, lēni progresējošas NHL kohortu un mantijas šūnu limfomas (*mantle-cell lymphoma* – MCL) kohortu. Galvenajā lēni progresējošas NHL kohortā bija pacienti ar FL. Pacientiem, kuri tika iekļauti pētījumā bija jābūt dokumentētai CD20+ nobriedušai B-šūnu neoplazmai saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas 2016. vai 2008. gada klasifikācijas sistēmu, pamatojoties uz reprezentatīvu patoloģijas ziņojumu, histoloģiski apstiprinātu sākotnējo diagnozi (1.–3.A stadijas FL) bez klīniskiem vai patoloģiskiem pierādījumiem par transformāciju. Visiem pacientiem bija recidivējoša vai refraktāra slimība pēc pēdējās iepriekšējās terapijas līnijas saņemšanas un viņi iepriekš bija ārstēti ar vismaz 2 sistēmisku antineoplastisko līdzekļu terapijas līnijām, tostarp vismaz vienu anti-CD20 monoklonālo antivielu saturošu terapiju un alkilējošo līdzekli vai lenalidomīdu. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar centrālo nervu sistēmu (CNS) iekļaujošu limfomu, iepriekšēju ārstēšanu ar alogēno HSCT vai norobežotu orgānu transplantāciju, esošām aktīvām infekcijas slimībām, un visi pacienti ar zināmiem T šūnu imunitātes traucējumiem, kreatinīna klīrensu mazāku par 45 ml/min, alanīnaminotransferāzi > 3 reizes virs normas augšējās robežas, sirds izsviedes frakciju mazāku par 45%. Efektivitāte tika novērtēta 128 pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu epkoritamaba devu subkutāni (s.c.) 4 nedēļu ciklos, t.i., 28 dienas. Epkoritamaba monoterapija ieteicamajā divu soļu devu palielināšanas shēmā tika ievadīta šādi:

- 1. cikls: 0,16 mg epkoritamaba 1. dienā, 0,8 mg 8. dienā, 48 mg 15. dienā un 22. dienā,
- 2.–3. cikls: 48 mg epkoritamaba 1., 8., 15. un 22. dienā,
- 4.–9. cikls: 48 mg epkoritamaba 1. un 15. dienā,
- Sākot no 10. cikla: 48 mg epkoritamaba 1. dienā.

Pacienti turpināja saņemt epkoritamabu līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Uzsākto ciklu skaita mediāna bija 8 un 60% saņēma 6 ciklus.

Demogrāfiskie dati un sākotnējā stāvokļa raksturlielumi ir parādīti 10. tabulā.

**10. tabula. Demogrāfiskie dati un sākotnējā stāvokļa raksturlielumi pacientiem ar FL GCT3013-01 pētījumā**

| **Raksturlielumi** | (N = 128) |
|---|---|
| Vecums | |
| Mediāna, gadi (min., maks.) | 65 (39, 84) |
| < 65 gadi, n (%) | 61 (48) |
| 65 līdz < 75 gadi, n (%) | 50 (39) |
| ≥ 75 gadi, n (%) | 17 (13) |
| Vīrieši, n (%) | 79 (62) |
| Rase, n (%) | |
| Baltie | 77 (60) |
| Aziāti | 7 (6) |
| Citi | 2 (1,6) |
| Nav norādīts | 42 (33) |
| ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funkcionālā statusa skala; n (%) | |
| 0 | 70 (55) |
| 1 | 51 (40) |
| 2 | 7 (6) |
| Iepriekšējo terapijas līniju skaits, n (%) | |

| **Raksturlielumi** | (N = 128) |
|---|---|
| Mediāna (min., maks.) | 3 (2, 9) |
| 2 | 47 (37) |
| 3 | 41 (32) |
| ≥ 4 | 40 (31) |
| *Ann Arbor* klasifikācija (%) | |
| III/IV stadija | 109 (85) |
| FLIPI sākumstāvoklī, n (%) | |
| 2 | 31 (24) |
| 3–5 | 78 (61) |
| Apjomīgi audzēji, n (%) | 33 (26) |
| | |
| Iepriekšēja terapija; n (%) | |
| Autologo cilmes šūnu transplantācija | 24 (19) |
| Himērisko antigēnu receptora (CAR)-T šūnu terapija | 6 (5) |
| Rituksimaba un lenalidomīda terapija | 27 (21) |
| PI3K inhibitors | 29 (23) |
| Slimības progresēšana 24 mēnešu laikā pēc pirmās sistēmiskās terapijas | 67 (52) |
| Refraktāra uz: | |
| ≥ 2 secīgām iepriekšējām pretlimfomas terapiju līnijām | 70 (55) |
| pēdējo sistēmisko antineoplastisko līdzekļu terapijas līniju | 88 (69) |
| iepriekšējo anti-CD20 monoklonālo antivielu terapiju | 101 (79) |
| anti-CD20 monoklonālo antivielu un alkilējošā līdzekļa terapiju | 90 (70) |

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate* – ORR), kas noteikts pēc Lugano kritērijiem (2014.), ko novērtējusi neatkarīga vērtēšanas komiteja (*Independent Review Committee* – IRC). Atbildes reakcijas ilguma (*duration of* response – DOR) novērošanas ilguma mediāna bija 16 mēneši. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 11. tabulā.

**11. tabula. Efektivitātes rezultāti GCT3013-01 pētījumā pacientiem ar FL**

| **Mērķa kritērijs[a]<br>IRC novērtējums** | **Epkoritamabs<br>(N = 128)** |
|---|---|
| ORR[b], n (%) | 106 (83) |
| (95% TI) | (75,1; 88,9) |
| CR[b], n (%) | 81 (63) |
| (95% TI) | (54,3; 71,6) |
| PR[b], n (%) | 25 (20) |
| (95% TI) | (13,1; 27,5) |
| DOR[b] | |
| Mediāna (95% TI), mēneši | 21,4 (13,7; NR) |
| DOCR[b] | |
| Mediāna (95% TI), mēneši | NR (21,4; NR) |
| 12 mēnešu novērtējums, % (95% TI) | 78,6 (67,3; 86,4) |
| TTR, mediāna (diapazons), mēneši | 1,4 (1; 3) |
| TI = ticamības intervāls; CR (*complete response*) = pilnīga atbildes reakcija; DOR (*duration of response*) = atbildes reakcijas ilgums; DOCR (*duration of complete response*) = pilnīgas atbildes reakcijas ilgums; IRC (*independent review committee*) = neatkarīga vērtēšanas komiteja; ORR (*overall response rate*) = kopējais atbildes reakcijas rādītājs; PFS (*progression-free survival*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas; TTR (*time to response*) = laiks līdz atbildes reakcijai<br>[a] Noteikts pēc Lugano kritērijiem (2014.), ko novērtējusi neatkarīga vērtēšanas komiteja (*Independent Review Committee* – IRC) | |

| Mērķa kritērijs[a] IRC novērtējums | Epkoritamabs (N = 128) |
|---|---|
| [b] Ietverti pacienti ar sākotnējo FD pēc Lugano vai IR pēc LYRIC, kuri vēlāk iegūst PR/CR. | |

Laika mediāna līdz CR bija 1,5 mēneši (diapazons: no 1,2 līdz 11,1 mēnešiem).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus epkoritamaba vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās nobriedušu B šūnu ļaundabīgo audzēju ārstēšanā saskaņā ar pediatriskā izpētes plāna (PIP) lēmumu pieteiktajai indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Apstiprinājums ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Populācijas farmakokinētiku pēc epkoritamaba subkutānas ievadīšanas raksturoja divu nodalījumu modelis ar pirmās kārtas subkutāno absorbciju un mērķa mediēto zāļu elimināciju. Epkoritamabam novērots vidējs līdz augsts farmakokinētiskais mainīgums, un tam raksturīgs starpindivīdu mainīgums (*inter-individual variability* – IIV) diapazonā no 25,7% līdz 137,5% variācijas koeficienta (*coefficient of variability* – CV) attiecībā uz epkoritamaba FK parametriem.

Pacientiem ar LBCL pētījumā GCT3013-01, pamatojoties uz individuāli novērtētajām iedarbībām, izmantojot populācijas farmakokinētisku modelēšanu, pēc ieteiktās divu soļu devu palielināšanas shēmas epkoritamaba 48 mg s.c. devas ģeometriskais vidējais (% CV) $C_{max}$ epkoritamabam ir 10,8 mμ/ml (41,7%) un $AUC_{0\text{-}7d}$ ir 68,9 dienas*mμ/ml (45,1%) iknedēļas devu shēmas beigās. $C_{trough}$ 12. nedēļā ir 8,4 (53,3%) mμ/ml.

Ģeometriskais vidējais (% CV) $C_{max}$ epkoritamabam ir 7,52 mμ/ml (41,1%), un $AUC_{0\text{-}14d}$ ir 82,6 dienas*mμ/ml (49,3%) reizi 2 nedēļās shēmas beigās. $C_{trough}$ reizi 2 nedēļās shēmai ir 4,1 (73,9%) mμ/ml.

Ģeometriskais vidējais (% CV) $C_{max}$ epkoritamabam ir 4,76 mμ/ml (51,6%), un $AUC_{0\text{-}28d}$ ir 74,3 dienas*mμ/ml (69,5%) līdzsvara stāvoklī reizi 4 nedēļās shēmas laikā. $C_{trough}$ reizi 4 nedēļās shēmai ir 1,2 (130%) mμ/ml.

Epkoritamaba iedarbības parametri pacientiem ar FL atbilda iedarbības parametriem, kurus novēroja pacientiem ar LBCL. Epkoritamaba iedarbība bija līdzīga pacientiem ar FL, kuri saņēma trīs soļu devu palielināšanas shēmu un divu soļu devas palielināšanas shēmu, izņemot attiecībā uz sagaidāmo pārejoši zemāku zemākā līmeņa koncentrāciju 1. cikla 15. dienā pēc otrās starpposma devas (3 mg) trīs soļu devu palielināšanas shēmā, salīdzinot ar pirmo pilno 48 mg devu divu soļu devu palielināšanas shēmā.

Uzsūkšanās

Maksimālās koncentrācijas radās aptuveni 3–4 dienu laikā ($T_{max}$) pacientiem ar LBCL, kuri saņēma 48 mg pilnu devu.

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas FK modelēšanu, ģeometriskais vidējais (% CV) centrālais izkliedes tilpums ir 8,27 l (27,5%), un šķietamais izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 25,6 l (81,8%).

Biotransformācija

Epkoritamaba metabolisma ceļš nav tieši pētīts. Tāpat kā citas olbaltumvielu terapijas, paredzams, ka epkoritamabs sadalīsies nelielos peptīdos un aminoskābēs, izmantojot kataboliskos ceļus.

Eliminācija

Paredzams, ka epkoritamabs tiks pakļauts piesātināmam mērķa mediācijas klīrensam. Ģeometriskais vidējais (% CV) klīrenss (l/dienā) ir 0,441 (27,8%). Epkoritamaba eliminācijas pusperiods ir atkarīgs no koncentrācijas. No populācijas FK modeļa atvasinātais ģeometriskais vidējais eliminācijas pusperiods pilnas devas epkoritamabam (48 mg) bija diapazonā no 22 līdz 25 dienām, atkarībā no devu biežuma.

Īpašas pacientu grupas

Netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz epkoritamaba farmakokinētiku (1. cikla AUC aptuveni 36%), ņemot vērā vecumu (no 20 līdz 89 gadiem), dzimumu vai rasi/etnisko piederību (baltais, aziāts un cits), vieglu vai vidēji smagu nieru darbības traucējumu kreatinīna klīrensu (no CLcr ≥ 30 ml/min līdz CLcr < 90 ml/min) un vieglus aknu darbības traucējumus (kopējais bilirubīns ≤ ULN un ASAT > ULN vai kopējais bilirubīns no 1 līdz 1,5 reizei ULN un jebkāds ASAT) pēc tam, kad ir ņemtas vērā ķermeņa masas atšķirības. Netika pētīti pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību beigu stadijā (CLcr < 30 ml/min) vai smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīna līmenis > 3 reizes ULN un jebkāds ASAT). Ir pieejami ļoti ierobežoti dati par vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīna līmenis > 1,5 līdz 3 reizes ULN un jebkāds ASAT, N = 1). Tāpēc šai populācijai epkoritamaba farmakokinētika nav zināma.

Tāpat kā citām terapeitiskajām olbaltumvielām, ķermeņa masai (no 39 līdz 172 kg) ir statistiski nozīmīga ietekme uz epkoritamaba farmakokinētiku. Balstoties uz iedarbības un atbildes reakcijas analīzi un klīniskajiem datiem, ņemot vērā iedarbību pacientiem ar nelielu ķermeņa masu (piemēram, 46 kg) vai lielu ķermeņa masu (piemēram, 105 kg) un starp ķermeņa masas kategorijām (< 65 kg, 65 līdz 85, ≥ 85), ietekme uz iedarbību nav klīniski būtiska.

Pediatriskā populācija

Epkoritamaba farmakokinētika pediatriskajiem pacientiem nav noteikta.

## 5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Dzīvnieku farmakoloģija un/vai toksikoloģija

Nav veikti dzīvnieku reprodukcijas vai attīstības toksicitātes pētījumi ar epkoritamabu.
Makaka sugas pērtiķiem tika novērota iedarbība, kas kopumā atbilst epkoritamaba farmakoloģiskajam darbības mehānismam. Šīs atrades ietvēra ar devu saistītus nevēlamos klīniskos simptomus (tostarp vemšanu, samazinātu aktivitāti un mirstību pie lielām devām) un citokīna atbrīvošanos, atgriezeniskas hematoloģijas izmaiņas, atgriezenisku B šūnu samazināšanos perifērajās asinīs un atgriezenisku samazinātu limfoīdo šūnu daudzveidību sekundārajos limfoīdu audos.

Mutagenitāte

Nav veikti dzīvnieku mutagenitātes pētījumi ar epkoritamabu.

Kancerogenitāte

Nav veikti dzīvnieku kancerogenitātes pētījumi ar epkoritamabu.

Fertilitātes traucējumi

Nav veikti dzīvnieku fertilitātes pētījumi ar epkoritamabu, tomēr epkoritamabs neizraisīja toksikoloģiskas izmaiņas makaka sugas pērtiķu tēviņu un mātīšu reproduktīvajos orgānos pie devām līdz 1 mg/kg/nedēļā 5 nedēļu ilgā vispārīgās toksicitātes pētījumā, ievadot zāles intravenozi. AUC iedarbība (vidējais laiks ilgāks par 7 dienām) pie lielas devas makaka sugas pērtiķiem bija līdzīga tai, kāda novērota pacientiem (AUC0-7d), kuri saņēma ieteikto devu.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija acetāta trihidrāts
Etiķskābe
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

### 6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm un/vai atšķaidītājiem, izņemot tos, kas norādīti 6.6. apakšpunktā.

### 6.3 Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

2 gadi.

Sagatavots epkoritamabs

Ķīmiskā un fiziskā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, iekļaujot līdz 12 stundām istabas temperatūrā (20–25 °C).

No mikrobioloģiskā viedokļa šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad sagatavošana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Samaziniet pakļaušanu dienas gaismai. Ļaujiet epkoritamaba šķīdumam uzsilt līdz istabas temperatūrai pirms ievadīšanas. Izmetiet neizmantoto epkoritamaba šķīdumu, kam beidzies pieļaujamais uzglabāšanas laiks.

### 6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2 °C – 8 °C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Uzglabāšanas nosacījumus pēc pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### 6.5 Iepakojuma veids un saturs

I tipa stikla flakons ar brombutila gumijas aizbāzni, kas pārklāts ar fluorpolimēru kontaktvietā un alumīnija plombi ar oranžu noņemamu plastmasas vāciņu, kas satur 48 mg uz 0,8 ml koncentrāta injekciju šķīduma pagatavošanai.

Katrā kastītē ir viens flakons.

### 6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Epkoritamabs ir jāsagatavo un jāievada veselības aprūpes speciālistam, veicot subkutānu injekciju. Katrs epkoritamaba flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Katrā flakonā ir papildu šķīduma tilpums, kas ļauj iegūt marķēto daudzumu.

Epkoritamaba ievadīšana notiek 28 dienu ciklu laikā, ievērojot 4.2. apakšpunktā minēto devu shēmu.

Epkoritamabs pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Šķīdumam injekcijām jābūt bezkrāsainam vai viegli iedzeltenam šķīdumam. Nelietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, ir duļķains vai ja tajā ir svešķermeņu daļiņas.

<u>48 mg pilnas devas sagatavošanas norādījumi – **atšķaidīšana nav nepieciešama**</u>
**Tepkinly 48 mg flakons tiek piegādāts kā šķīdums, kas ir gatavs lietošanai un pirms ievadīšanas nav jāatšķaida.**
Epkoritamabs jāsagatavo, izmantojot aseptisku metodi. Šķīduma filtrēšana nav nepieciešama.

| |
|---|
| 1) Sagatavojiet epkoritamaba flakonu<br>a) No ledusskapja izņemiet vienu 48 mg epkoritamaba flakonu ar **oranžu** vāciņu.<br>b) Ļaujiet flakonam sasilt līdz istabas temperatūrai ne ilgāk kā 1 stundu.<br>c) Saudzīgi pagroziet epkoritamaba flakonu.<br>**NEVEICIET** flakona purināšanu vai sparīgu kratīšanu. |
| 2) Izvelciet devu<br>Izvelciet **0,8 ml epkoritamaba** šļircē. |
| 3) Marķējiet šļirci<br>Marķējiet šļirci ar zāļu nosaukumu, devas stiprumu (48 mg), datumu un diennakts laiku. Informāciju par sagatavota epkoritamaba uzglabāšanu skatīt 6.3. apakšpunktā. |
| 4) Izmetiet flakonu un neizlietoto epkoritamaba daļu atbilstoši vietējām prasībām. |

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

## 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/23/1759/002

## 9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 22. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 17. jūlijs

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu

## II PIELIKUMS

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

## A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Papildu riska mazināšanas pasākumi, ar kuriem samazina svarīgus identificētos CRS un ICANS riskus, sastāv no pacienta kartītes, kas paredzēta pacientiem ārstētiem ar epkoritamabu.

Pirms epkoritamaba laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par pacienta kartītes saturu un formātu, tai skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkādiem citiem programmas aspektiem.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kur epkoritamabs tiek tirgots, visi veselības aprūpes speciālisti, kuri paraksta epkoritamabu, un pacienti, kurus ārstē ar epkoritamabu, var piekļūt/tiek izsniegta pacienta kartīte, kurā pacientiem ir sniegta un izskaidrota informācija par CRS un ICANS riskiem.

**Pacienta kartītē ir iekļauta tālāk norādītā galvenā informācija:**

- Informācija par CRS un ICANS simptomiem.
- Brīdinājums pacientiem nekavējoties sazināties ar veselības aprūpes speciālistu / neatliekamās aprūpes dienestu, ja tiek novēroti jebkādi CRS un ICANS simptomi.
- Brīdinājuma ziņojums veselības aprūpes speciālistiem, kuri ārstē pacientu jebkurā laikā, tajā skaitā neatliekamā situācijā, ka pacients lieto epkoritamabu.
- Epkoritamaba parakstītāja kontaktinformācija.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

RAĪ noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi:

| **Apraksts** | **Izpildes termiņš** |
|---|---|
| PAES: RAĪ jāiesniedz atjaunināts CSR pētījuma GCT3013-01 eskalācijas daļai. | 2023. gada 22. decembris |

## E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

| **Apraksts** | **Izpildes termiņš** |
|---|---|
| Lai apstiprinātu epkoritamaba drošumu un efektivitāti, ārstējot recidivējošu/refraktāru DLBCL pēc divām vai vairākām sistēmiskas terapijas līnijām, jāiesniedz pētījuma GCT3013-05 primārais (tostarp galīgā OS analīze) un galīgais klīniskā pētījuma ziņojums (*clinical study report*, CSR).<br>– primārā CSR analīzes rezultāti (tostarp OS galīgā analīze) līdz 2026. gada 2. ceturksnim;<br>– galīgais CSR līdz 2029. gada 1. ceturksnim. | 2026. gada 2. ceturksnis<br>2029. gada 1. ceturksnis |
| Lai apstiprinātu epkoritamaba drošumu un efektivitāti recidivējošas vai refraktāras DLBCL ārstēšanā pēc divām vai vairākām sistēmiskas terapijas līnijām, RAĪ ir jāiesniedz galīgais CSR par galveno agresīvas NHL kohortu GCT3013-01 pētījumā. | 2026. gada 3. ceturksnis |
| Lai apstiprinātu epkoritamaba drošumu un efektivitāti recidivējošas/refraktāras FL ārstēšanā pēc divām vai vairākām sistēmiskas | 2028. gada 2. ceturksnis |

| Apraksts | Izpildes termiņš |
|---|---|
| terapijas līnijām, galvenajai lēni progresējošas NHL paplašinājuma kohortai pētījumā GCT3013-01 un FL optimizācijas kohortai pētījumā GCT3013-01 jāiesniedz:<br>- galīgais CSR galvenajai lēni progresējošas NHL paplašinājuma kohortai līdz 2028. gada 2. ceturksnim;<br>- galīgais CSR FL optimizācijas kohortai līdz 2029. gada 3. ceturksnim. | 2029. gada<br>3. ceturksnis |
| Lai apstiprinātu epkoritamaba ieguvumu recidivējošas/refraktāras FL ārstēšanā, RAĪ veic 3. fāzes pētījumu (pētījums M20-638), lai novērtētu epkoritamaba drošumu un efektivitāti kombinācijā ar R2, salīdzinot ar R2 monoterapijā, pacientiem ar recidivējošu/refraktāru FL pēc vismaz vienas iepriekšējas anti-CD20 saturošas ķīmijimūnterapijas shēmas. Tiks iesniegts galīgais CSR līdz 2030. gada 4. ceturksnim. | 2030. gada<br>4. ceturksnis |

## III PIELIKUMS

## MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

## A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tepkinly 4 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām
*epcoritamabum*

## 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 4 mg epkoritamaba 0,8 ml šķīduma, 5 mg/ml koncentrācijā.

## 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija acetāta trihidrāts, etiķskābe, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām.
Plašāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

## 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
4 mg/0,8 ml
1 flakons

## 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Tikai vienreizējai lietošanai.

**Devām 0,16 mg un 0,8 mg atšķaidīt pirms subkutānas ievadīšanas. Atšķaidīšana nav nepieciešama 3 mg devai.**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Atvērt šeit

Lai iegūtu plašāku informāciju un palīdzību par Tepkinly, apmeklējiet www.tepkinly.eu vai skenējiet šo kodu.
Jāiekļauj QR kods

## 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

## 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

## 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

## 12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1759/001

## 13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

## 14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

## 15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

## 16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

## 17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

## 18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**FLAKONA ETIĶETE**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

## 2. LIETOŠANAS VEIDS

## 3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

## 4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

## 5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,8 ml

## 6. CITA

AbbVie (kā logotips)

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tepkinly 48 mg šķīdums injekcijām
*epcoritamabum*

## 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 48 mg epkoritamaba 0,8 ml šķīduma, 60 mg/ml koncentrācijā.

## 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija acetāta trihidrāts, etiķskābe, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām.
Plašāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

## 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 flakons

## 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Atvērt šeit

Lai iegūtu plašāku informāciju un palīdzību par Tepkinly, apmeklējiet www.tepkinly.eu vai skenējiet šo kodu.
Jāiekļauj QR kods

## 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

## 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

## 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

## 12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1759/002

## 13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

## 14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

## 15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

## 16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

## 17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

## 18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**FLAKONA ETIĶETE**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tepkinly 48 mg injekcija
*epcoritamabum*
s.c.

## 2. LIETOŠANAS VEIDS

## 3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

## 4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

## 5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,8 ml

## 6. CITA

AbbVie (kā logotips)

# B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

**Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

**Tepkinly 4 mg/0,8 ml šķīdums injekcijām**
*epcoritamabum*

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
  - Ārsts Jums izsniegs pacienta kartīti. Uzmanīgi izlasiet to un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus. Vienmēr nēsājiet šo kartīti sev līdzi.
  - Vienmēr uzrādiet pacienta kartīti ārstam vai medmāsai vizītes laikā vai dodoties uz slimnīcu.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**


1. Kas ir Tepkinly un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tepkinly lietošanas
3. Kā Tepkinly tiks ievadītas
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tepkinly
6. Iepakojuma saturs un cita informācija


## 1. Kas ir Tepkinly un kādam nolūkam tās lieto

### Kas ir Tepkinly

Tepkinly ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu epkoritamabu. Tepkinly lieto vienu pašu (monoterapijā), lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir asins vēzis (to sauc par difūzu lielo B šūnu limfomu (DLBCL)) vai folikulāru limfomu (FL), kad slimība ir atgriezusies vai nav reaģējusi uz iepriekšējo ārstēšanu pēc vismaz divām iepriekšējām terapijām.

### Kā Tepkinly darbojas

Epkoritamabs ir īpaši izstrādāts, lai palīdzētu Jūsu organisma imūnsistēmai uzbrukt vēža (limfomas) šūnām. Epkoritamabs iedarbojas, piesaistoties Jūsu organisma imūnsistēmas šūnām un vēža šūnām, apvienojot tās tā, lai Jūsu imūnsistēma varētu iznīcināt vēža šūnas.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Tepkinly lietošanas

### Nelietojiet Tepkinly šādos gadījumos:

Ja Jums ir alerģija pret epkoritamabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
Ja neesat pārliecināts, pirms Tepkinly ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tepkinly lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums:
- ir esošas vai bijušas problēmas ar nervu sistēmu – piemēram, krampju lēkmes;
- ir infekcija;

- ir jāvakcinējas vai ir ieplānota vakcinācija tuvākajā laikā.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai neesat drošs), pirms Tepkinly ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāds no tālāk minēto blakusparādību simptomiem ārstēšanas ar Tepkinly laikā vai pēc ārstēšanas. Jums var būt nepieciešama papildu medicīniskā ārstēšana.

- **Citokīnu atbrīvošanās sindroms** – dzīvībai bīstams stāvoklis, kas izraisa drudzi, vemšanu, apgrūtinātu elpošanu/elpas trūkumu, drebuļus, ātru sirdsdarbību, galvassāpes un reiboni vai apreibumu, kas saistīti ar zālēm, kuras stimulē T šūnas.
  - Pirms katras injekcijas zem ādas Jums var tikt dotas zāles, kas mazina iespējamās citokīnu atbrīvošanās sindroma blakusparādības.
- **Imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīts neirotoksicitātes sindroms** – simptomi var būt valodas lietošanas problēmas (tai skaitā grūtības runāt, izprast, rakstīt un lasīt), miegainība, apjukums/dezorientācija, vājums muskuļos, krampju lēkmes, galvas smadzeņu daļas pietūkums un atmiņas zudums.
- **Infekcijas** – Jums var rasties infekcijas simptomi, piemēram, drudzis 38 °C vai augstāka temperatūra, drebuļi, klepus vai sāpes urinējot, kas var atšķirties atkarībā no infekcijas vietas organismā.
- **Audzēja sabrukšanas sindroms –** dažiem cilvēkiem var rasties neparasti augsts dažu sāļu līmenis asinīs, ko izraisa strauja vēža šūnu sabrukšana ārstēšanas laikā. To sauc par audzēja sabrukšanas sindromu.
  - Jūsu ārsts vai medmāsa veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums nav radies šis stāvoklis. Pirms katras subkutānas injekcijas Jums ir jābūt labi hidratētam, un Jūs varat saņemt citas zāles, kas var palīdzēt pazemināt augstu urīnskābes līmeni un mazināt iespējamo audzēja sabrukšanas sindroma ietekmi.
- **Audzēja uzliesmojums** – tā kā Jūsu vēzis tiek iznīcināts, tas var reaģēt un var šķietami pasliktināties – to sauc par "audzēja uzliesmojuma reakciju".

**Bērni un pusaudži**

Tepkinly nav ieteicamas bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadiem, jo nav informācijas par lietošanu šādā vecuma grupā.

**Citas zāles un Tepkinly**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas uz zālēm, kas iegādātas bez receptes, un augu izcelsmes ārstnieciskiem līdzekļiem.

**Grūtniecība**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nelietojiet Tepkinly grūtniecības laikā, jo zāles var ietekmēt Jūsu nedzimušo bērnu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts var lūgt veikt grūtniecības testu.

**Kontracepcija**

Ja esat sieviete, kurai var būt bērni, Jums ir jālieto efektīvas kontracepcijas metodes, lai izvairītos no grūtniecības Tepkinly lietošanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc Tepkinly pēdējās devas. Ja šajā laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.

Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu par piemērotākajām kontracepcijas metodēm.

**Barošana ar krūti**

Ārstēšanas ar Tepkinly laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas nedrīkst barot bērnu ar krūti. Nav zināms, vai Tepkinly nonāk mātes pienā un vai tas varētu ietekmēt mazuli.

**Fertilitāte**

Tepkinly ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav zināma.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Tā kā ir iespējami imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīta neirotoksicitātes sindroma simptomi, ir jābūt uzmanīgam transportlīdzekļa, velosipēda vadīšanas laikā vai smagu vai iespējami bīstamu iekārtu lietošanas laikā. Ja Jums šobrīd ir šādi simptomi, izvairieties no šīm aktivitātēm un sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Plašāku informāciju par blakusparādībām skatiet 4. punktā.

**Tepkinly satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

**Tepkinly satur sorbītu**

Šīs zāles satur 21,9 mg sorbīta katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 27,33 mg/ml.

**Tepkinly satur polisorbātu**

Šīs zāles satur 0,42 mg polisorbāta 80 katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,4 mg/ml. Polisorbāts 80 var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

## 3. Kā Tepkinly tiks ievadītas

Vēža ārstēšanā pieredzējis ārsts parūpēsies par Jūsu ārstēšanu. Ievērojiet Jūsu ārsta Jums izskaidroto ārstēšanas plānu.

Tepkinly Jums ievadīs ārsts vai medmāsa injekcijas veidā zem ādas.
Tepkinly Jums ievadīs 28 dienu ciklos, ievērojot devu shēmu, kuru noteicis ārsts.

Jums ievadīs Tepkinly atbilstoši tālāk norādītajai shēmai.

| Cikls | Devu shēma |
|---|---|
| No 1. līdz 3. ciklam | Katru nedēļu |
| No 4. līdz 9. ciklam | Reizi divās nedēļās |
| 10. cikls un tālāk | Reizi četrās nedēļās |

Pirms Tepkinly ievadīšanas var tikt dotas citas zāles. Tas tiks darīts, lai novērstu tādas reakcijas kā citokīnu atbrīvošanās sindroms un drudzis 1. ciklā (un iespējami turpmākajos ciklos).
Šīs zāles var būt:

- kortikosteroīdi – piemēram, deksametazons, prednizolons vai līdzvērtīgs;
- antihistamīns – piemēram, difenhidramīns;
- paracetamols.

Ja Jums ir difūza lielo B šūnu limfoma (*diffuse large B-cell lymphoma,* DLBCL)
Tepkinly pirmā pilnā deva (48 mg) Jums tiks ievadīta 1. cikla 15. dienā. Ārsts uzraudzīs, kā Jūsu terapija iedarbojas, un Jums lūgs pēc pirmās pilnās devas (48 mg) ievadīšanas 24 stundas palikt slimnīcā, jo tādas reakcijas kā citokīnu atbrīvošanās sindroms, imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīts neirotoksicitātes sindroms un drudzis, visticamāk, varētu rasties šajā laikā.

Ja Jums ir folikulāra limfoma (FL)
Tepkinly pirmā pilnā deva (48 mg) Jums tiks ievadīta 1. cikla 22. dienā

Jums tiks ievadīts Tepkinly tik ilgi, kamēr ārsts uzskata, ka Jums ārstēšana sniedz ieguvumu.

Jūsu ārsts var atlikt vai pilnībā apturēt ārstēšanu ar Tepkinly, ja Jums ir noteiktas blakusparādības.

**Ja esat aizmirsis lietot Tepkinly**
Ja esat aizmirsis vai izlaidis vizīti, nekavējoties vienojieties par citu vizīti. Lai ārstēšana būtu pilnībā efektīva, ir svarīgi neizlaist devu.

**Ja pārtraucat lietot Tepkinly**
Nepārtrauciet ārstēšanu ar Tepkinly, ja vien par to nav runāts ar ārstu. Ārstēšanas pārtraukšana var pasliktināt stāvokli.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nopietnas blakusparādības**

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat pamanījis tālāk norādīto nopietno blakusparādību simptomus. Jums var būt viens vai daži no šiem simptomiem.

**Citokīnu atbrīvošanās sindroms (ļoti bieži**: var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)
Iespējamie simptomi:
- drudzis;
- vemšana;
- reibonis vai apreibuma sajūta;
- drebuļi;
- ātra sirdsdarbība;
- grūtības elpot/elpas trūkums;
- galvassāpes.

**Imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīts neirotoksicitātes sindroms (bieži:** var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- ietekme uz nervu sistēmu, kuras simptomi var parādīties vairākas dienas vai nedēļas pēc injekcijas saņemšanas un tie sākotnēji var būt maz pamanāmi. Daži no tālāk minētajiem simptomiem var būt nopietnas imūnās reakcijas pazīmes, ko sauc par imūnsistēmas efektoro šūnu izraisītu neirotoksicitātes sindromu. Iespējamie simptomi:
  - grūtības runāt vai rakstīt;
  - miegainība;
  - apjukums/dezorientācija;
  - vājums muskuļos;
  - krampji;
  - atmiņas zudums.

**Audzēja sabrukšanas sindroms (bieži:** var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)
Iespējamie simptomi:
- drudzis;
- drebuļi;
- vemšana;
- apjukums;

- elpas trūkums;
- krampji;
- neregulāra sirdsdarbība;
- tumšs vai duļķains urīns;
- neparasts nogurums;
- muskuļu vai locītavu sāpes.

**Citas blakusparādības**

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja novērojat kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām vai ja tās pastiprinās:

**Ļoti bieži:** var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- vīrusu infekcija;
- pneimonija (plaušu infekcija);
- augšējo elpceļu infekcijas (elpceļu infekcija);
- samazināta izsalkuma sajūta;
- sāpes kaulos, locītavās, saitēs un muskuļos;
- sāpes vēdera apvidū;
- galvassāpes;
- slikta dūša;
- caureja;
- izsitumi;
- nogurums;
- reakcijas injekcijas vietās;
- drudzis;
- tūska.

Konstatēts asins analīzēs:

- noteiktu to leikocītu veida zems līmenis, kas cīnās ar infekcijām (neitropēnija);
- eritrocītu zems līmenis, kas var radīt nogurumu, bālu ādu un elpas trūkumu (anēmija);
- trombocītu zems līmenis, kas var izraisīt asiņošanu un zilumu veidošanos (trombocitopēnija);
- noteiktu balto asins šūnu, ko sauc par limfocītiem, skaita samazināšanās, kas var ietekmēt organisma spēju cīnīties pret infekcijām (limfopēnija).

**Bieži:** var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- infekcijas izraisīts drudzis, ja Jums ir zems leikocītu līmenis (febrila neitropēnija);
- jutīgi, pietūkuši limfmezgli, sāpes krūtīs, klepus vai apgrūtināta elpošana, sāpes audzēja vietā (audzēja simptomu paasināšanās);
- sēnīšu (noteikta veida mikroorganismu) izraisīta infekcija;
- ādas infekcijas;
- dzīvību apdraudoša organisma reakcija uz infekciju (sepse);
- strauja audzēja šūnu noārdīšanās, kas izraisa asiņu ķīmiskā sastāva pārmaiņas un orgānu, tostarp nieru, sirds un aknu, bojājumus (audzēja sabrukšanas sindroms);
- neregulāra sirdsdarbība;
- lieka šķidruma uzkrāšanās ap plaušām (pleiras izsvīdums), kas var apgrūtināt elpošanu;
- vemšana;
- nieze.

Konstatēts asins analīzēs:

- zems fosfātu, kālija vai magnija līmenis asinīs;
- paaugstināts kreatinīna (muskuļu audu sadalīšanās produkts) līmenis asinīs;

- paaugstināts aknu olbaltumvielu līmenis asinīs, kas var liecināt par aknu darbības traucējumiem.

**Ziņošana par blakusparādībām**
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Tepkinly

Tepkinly uzglabās ārsts, medmāsa vai farmaceits slimnīcā vai klīnikā. Lai pareizi uzglabātu Tepkinly:

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma un kartona kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2 °C – 8 °C).
- Nesasaldēt.
- Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Tepkinly 4 mg/0,8 ml ir šķīdums, kas ir jāatšķaida pirms lietošanas.
  - **Devām 0,16 mg un 0,8 mg atšķaidīt pirms subkutānas ievadīšanas.**
  - **Atšķaidīšana nav nepieciešama 3 mg devai.**
- Ja tas netiek lietots nekavējoties, sagatavoto šķīdumu var uzglabāt līdz 24 stundām 2 °C līdz 8 °C temperatūrā no sagatavošanas brīža.
- Šo 24 stundu laikā sagatavoto šķīdumu var uzglabāt līdz 12 stundām istabas temperatūrā (20–25 °C) no devas sagatavošanas sākuma līdz ievadīšanai.
- Ļaujiet šķīdumam pirms lietošanas uzsilt līdz istabas temperatūrai.

Jūsu ārsts, medmāsa vai farmaceits izmetīs visas neizlietotās zāles atbilstoši vietējām prasībām. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**Ko Tepkinly satur**
- Aktīvā viela ir epkoritamabs. Katrs 0,8 ml flakons satur 4 mg epkoritamaba 5 mg/ml koncentrācijā
- Citas palīgvielas ir nātrija acetāta trihidrāts, etiķskābe, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu “Tepkinly satur nātriju” un “Tepkinly satur sorbītu”).

**Tepkinly ārējais izskats un iepakojums**

Tepkinly ir šķīdums injekcijām. Tas ir bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums, kas ir pieejams stikla flakonā.

Katrā kartona kastītē ir 1 flakons.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

**Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā šī lietošanas instrukcija tiks atjaunināta.

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Jaunākā apstiprinātā šo zāļu lietošanas instrukcija un pacienta kartīte ir pieejama, skenējot ar viedtālruņa/ierīces palīdzību QR kodu, kas norādīts šajā instrukcijā un uz kastītes. Tāda pati informācija ir pieejama arī tālāk norādītajā tīmekļa vietnē: www.tepkinly.eu.

Jāiekļauj QR kods

Lai noklausītos vai pieprasītu šīs lietošanas instrukcijas eksemplāru <Braila rakstā>, <palielinātā drukā> vai <audio formātā>, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

---

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Epkoritamabs ir jāsagatavo un jāievada, veicot subkutānu injekciju.
Katrs epkoritamaba flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Katrā flakonā ir papildu šķīduma tilpums, kas ļauj iegūt marķēto daudzumu.

Epkoritamabs ir jāatšķaida un jāievada veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku metodi. Atšķaidītā šķīduma filtrēšana nav nepieciešama.

Epkoritamabs pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai tajās nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Šķīdumam injekcijām jābūt bezkrāsainam vai viegli iedzeltenam šķīdumam. Nelietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, ir duļķains vai ja tajā ir svešķermeņu daļiņas.

0,16 mg sākotnējās devas sagatavošanas norādījumi – **nepieciešamas 2 atšķaidīšanas**
Izmantojiet atbilstoša izmēra šļirci, flakonu un adatu katrai pārneses darbībai.

1) Sagatavojiet Tepkinly flakonu
   a) No ledusskapja izņemiet vienu 4 mg/0,8 ml Tepkinly flakonu ar **gaiši zilu** vāciņu.
   b) Ļaujiet flakonam sasilt līdz istabas temperatūrai ne ilgāk kā 1 stundu.
   c) Saudzīgi pagroziet Tepkinly flakonu.

**NEVEICIET** flakona purināšanu vai sparīgu kratīšanu.

2) Veiciet pirmo atšķaidīšanu
   a) Marķējiet atbilstoša izmēra tukšu flakonu kā "**A atšķaidījums**".
   b) Pārnesiet **0,8 ml Tepkinly** flakonā **A atšķaidījums**.
   c) Pārnesiet **4,2 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) sterila šķīduma** flakonā **A atšķaidījums**. Sākotnējais atšķaidītais šķīdums satur 0,8 mg/ml epkoritamaba.
   d) 30–45 sekundes saudzīgi pagroziet flakonu **A atšķaidījums**.

3) Veiciet otro atšķaidīšanu
   a) Marķējiet atbilstoša izmēra tukšu flakonu kā **"B atšķaidījums"**.
   b) Pārnesiet **2 ml šķīduma** no flakona **A atšķaidījums,** flakonā **B atšķaidījums**. Flakons **A atšķaidījums**, vairs nav nepieciešams un to var izmest.
   c) Pārnesiet **8 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) sterila šķīduma** flakonā **B atšķaidījums**, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,16 mg/ml.
   d) 30–45 sekundes saudzīgi pagroziet flakonu **B atšķaidījums**.

4) Izvelciet devu
   a) Izvelciet **1 ml atšķaidītā epkoritamaba** no flakona **B atšķaidījums** šļircē. Flakons **B atšķaidījums** vairs nav nepieciešams un to var izmest.

5) Marķējiet šļirci
   Marķējiet šļirci ar zāļu nosaukumu, devas stiprumu (0,16 mg), datumu un diennakts laiku.

6) Izmetiet flakonu un neizlietoto Tepkinly daļu atbilstoši vietējām prasībām.

0,8 mg starpposma devas sagatavošanas norādījumi – **nepieciešama 1 atšķaidīšana**
Izmantojiet atbilstoša izmēra šļirci, flakonu un adatu katrai pārneses darbībai.

1) Sagatavojiet Tepkinly flakonu
   a) No ledusskapja izņemiet vienu 4 mg/0,8 ml Tepkinly flakonu ar **gaiši zilu** vāciņu
   b) Ļaujiet flakonam sasilt līdz istabas temperatūrai ne ilgāk kā 1 stundu.
   c) Saudzīgi pagroziet Tepkinly flakonu.

**NEVEICIET** flakona purināšanu vai sparīgu kratīšanu.

2) Veiciet atšķaidīšanu
   a) Marķējiet atbilstoša izmēra tukšu flakonu kā **"A atšķaidījums"**.
   b) Pārnesiet **0,8 ml Tepkinly** flakonā **A atšķaidījums**.
   c) Pārnesiet **4,2 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) sterila šķīduma** flakonā **A atšķaidījums**, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 0,8 mg/ml.
   d) 30–45 sekundes saudzīgi pagroziet flakonu, kas marķēts kā **A atšķaidījums**.

3) Izvelciet devu
   Izvelciet **1 ml atšķaidītā epkoritamaba** no flakona **A atšķaidījums,** šļircē. Flakons **A atšķaidījums** vairs nav nepieciešams un to var izmest.

4) Marķējiet šļirci
   Marķējiet šļirci ar zāļu nosaukumu, devas stiprumu (0,8 mg), datumu un diennakts laiku.

5) Izmetiet flakonu un neizlietoto Tepkinly daļu atbilstoši vietējām prasībām.

3 mg otrās starpposma devas sagatavošanas norādījumi (**atšķaidīšana nav nepieciešama**)

Epkoritamaba 3 mg deva ir nepieciešama tikai FL pacientiem.
1) Sagatavojiet epkoritamaba flakonu:
   a) No ledusskapja izņemiet vienu 4 mg/0,8 ml Tepkinly flakonu ar **gaiši zilu** vāciņu.
   b) Ļaujiet flakonam sasilt līdz istabas temperatūrai ne ilgāk kā 1 stundu.
   c) Saudzīgi pagroziet epkoritamaba flakonu.

**NEVEICIET** flakona purināšanu vai sparīgu kratīšanu.

2) Izvelciet devu
   Izvelciet **0,6 ml** epkoritamaba šļircē.

3) Marķējiet šļirci
   Marķējiet šļirci ar zāļu nosaukumu, devas stiprumu (3 mg), datumu un diennakts laiku.

4) Izmetiet flakonu un neizlietoto Tepkinly daļu atbilstoši vietējām prasībām.

Izsekojamība
Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

**Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

**Tepkinly 48 mg šķīdums injekcijām**
*epcoritamabum*

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
  - Ārsts Jums izsniegs pacienta kartīti. Uzmanīgi izlasiet to un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus. Vienmēr nēsājiet šo kartīti sev līdzi.
  - Vienmēr uzrādiet pacienta kartīti ārstam vai medmāsai vizītes laikā vai dodoties uz slimnīcu.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**


1. Kas ir Tepkinly un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tepkinly lietošanas
3. Kā Tepkinly tiks ievadītas
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tepkinly
6. Iepakojuma saturs un cita informācija


## 1. Kas ir Tepkinly un kādam nolūkam tās lieto

### Kas ir Tepkinly

Tepkinly ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu epkoritamabu. Tepkinly lieto vienu pašu (monoterapijā), lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir asins vēzis (to sauc par difūzu lielo B šūnu limfomu (DLBCL)) vai folikulāru limfomu (FL), kad slimība ir atgriezusies vai nav reaģējusi uz iepriekšējo ārstēšanu pēc vismaz divām iepriekšējām terapijām.

### Kā Tepkinly darbojas

Epkoritamabs ir īpaši izstrādāts, lai palīdzētu Jūsu organisma imūnsistēmai uzbrukt vēža (limfomas) šūnām. Epkoritamabs iedarbojas, piesaistoties Jūsu organisma imūnsistēmas šūnām un vēža šūnām, apvienojot tās tā, lai Jūsu imūnsistēma varētu iznīcināt vēža šūnas.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Tepkinly lietošanas

**Nelietojiet Tepkinly** šādos gadījumos:

Ja Jums ir alerģija pret epkoritamabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
Ja neesat pārliecināts, pirms Tepkinly ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tepkinly lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums:
- ir esošas vai bijušas problēmas ar nervu sistēmu – piemēram, krampju lēkmes;
- ir infekcija;

- ir jāvakcinējas vai ir ieplānota vakcinācija tuvākajā laikā.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai neesat drošs), pirms Tepkinly ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāds no tālāk minēto blakusparādību simptomiem ārstēšanas ar Tepkinly laikā vai pēc ārstēšanas. Jums var būt nepieciešama papildu medicīniskā ārstēšana.

- **Citokīnu atbrīvošanās sindroms** – dzīvībai bīstams stāvoklis, kas izraisa drudzi, vemšanu, apgrūtinātu elpošanu/elpas trūkumu, drebuļus, ātru sirdsdarbību, galvassāpes un reiboni vai apreibumu, kas saistīti ar zālēm, kuras stimulē T šūnas.
    - Pirms katras injekcijas zem ādas Jums var tikt dotas zāles, kas mazina iespējamās citokīnu atbrīvošanās sindroma blakusparādības.
- **Imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīts neirotoksicitātes sindroms** – simptomi var būt valodas lietošanas problēmas (tai skaitā grūtības runāt, izprast, rakstīt un lasīt), miegainība, apjukums/dezorientācija, vājums muskuļos, krampju lēkmes, galvas smadzeņu daļas pietūkums un atmiņas zudums.
- **Infekcijas** – Jums var rasties infekcijas simptomi, piemēram, drudzis 38 °C vai augstāka temperatūra, drebuļi, klepus vai sāpes urinējot, kas var atšķirties atkarībā no infekcijas vietas organismā.
- **Audzēja sabrukšanas sindroms** – dažiem cilvēkiem var rasties neparasti augsts dažu sāļu līmenis asinīs, ko izraisa strauja vēža šūnu sabrukšana ārstēšanas laikā. To sauc par audzēja sabrukšanas sindromu.
    - Jūsu ārsts vai medmāsa veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums nav radies šis stāvoklis. Pirms katras subkutānas injekcijas Jums ir jābūt labi hidratētam, un Jūs varat saņemt citas zāles, kas var palīdzēt pazemināt augstu urīnskābes līmeni un mazināt iespējamo audzēja sabrukšanas sindroma ietekmi.
- **Audzēja uzliesmojums** – tā kā Jūsu vēzis tiek iznīcināts, tas var reaģēt un var šķietami pasliktināties – to sauc par "audzēja uzliesmojuma reakciju".

**Bērni un pusaudži**

Tepkinly nav ieteicamas bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadiem, jo nav informācijas par lietošanu šādā vecuma grupā.

**Citas zāles un Tepkinly**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas uz zālēm, kas iegādātas bez receptes, un augu izcelsmes ārstnieciskiem līdzekļiem.

**Grūtniecība**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nelietojiet Tepkinly grūtniecības laikā, jo zāles var ietekmēt Jūsu nedzimušo bērnu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts var lūgt veikt grūtniecības testu.

**Kontracepcija**

Ja esat sieviete, kurai var būt bērni, Jums ir jālieto efektīvas kontracepcijas metodes, lai izvairītos no grūtniecības Tepkinly lietošanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc Tepkinly pēdējās devas. Ja šajā laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.

Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu par piemērotākajām kontracepcijas metodēm.

**Barošana ar krūti**

Ārstēšanas ar Tepkinly laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas nedrīkst barot bērnu ar krūti. Nav zināms, vai Tepkinly nonāk mātes pienā un vai tas varētu ietekmēt mazuli.

**Fertilitāte**

Tepkinly ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav zināma.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Tā kā ir iespējami imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīta neirotoksicitātes sindroma simptomi, ir jābūt uzmanīgam transportlīdzekļa, velosipēda vadīšanas laikā vai smagu vai iespējami bīstamu iekārtu lietošanas laikā. Ja Jums šobrīd ir šādi simptomi, izvairieties no šīm aktivitātēm un sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Plašāku informāciju par blakusparādībām skatiet 4. punktā.

**Tepkinly satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

**Tepkinly satur sorbītu**

Šīs zāles satur 21,9 mg sorbīta katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 27,33 mg/ml.

**Tepkinly satur polisorbātu**

Šīs zāles satur 0,42 mg polisorbāta 80 katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,4 mg/ml. Polisorbāts 80 var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

## 3. Kā Tepkinly tiks ievadītas

Vēža ārstēšanā pieredzējis ārsts parūpēsies par Jūsu ārstēšanu. Ievērojiet Jūsu ārsta Jums izskaidroto ārstēšanas plānu.
Tepkinly Jums ievadīs ārsts vai medmāsa injekcijas veidā zem ādas.
Tepkinly Jums ievadīs 28 dienu ciklos, ievērojot devu shēmu, kuru noteicis ārsts.

Jums ievadīs Tepkinly atbilstoši tālāk norādītajai shēmai.

| Cikls | Devu shēma |
|---|---|
| No 1. līdz 3. ciklam | Katru nedēļu |
| No 4. līdz 9. ciklam | Reizi divās nedēļās |
| 10. cikls un tālāk | Reizi četrās nedēļās |

Pirms Tepkinly ievadīšanas var tikt dotas citas zāles. Tas tiks darīts, lai novērstu tādas reakcijas kā citokīnu atbrīvošanās sindroms un drudzis 1. ciklā (un iespējami turpmākajos ciklos).
Šīs zāles var būt:

- kortikosteroīdi – piemēram, deksametazons, prednizolons vai līdzvērtīgs;
- antihistamīns – piemēram, difenhidramīns;
- paracetamols.

Ja Jums ir difūza lielo B šūnu limfoma (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL)
Tepkinly pirmā pilnā deva (48 mg) Jums tiks ievadīta 1. cikla 15. dienā. Ārsts uzraudzīs, kā Jūsu terapija iedarbojas, un Jums lūgs pēc pirmās pilnās devas (48 mg) ievadīšanas 24 stundas palikt slimnīcā, jo tādas reakcijas kā citokīnu atbrīvošanās sindroms, imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīts neirotoksicitātes sindroms un drudzis, visticamāk, varētu rasties šajā laikā.

Ja Jums ir folikulāra limfoma (FL)
Tepkinly pirmā pilnā deva (48 mg) Jums tiks ievadīta 1. cikla 22. dienā

Jums tiks ievadīts Tepkinly tik ilgi, kamēr ārsts uzskata, ka Jums ārstēšana sniedz ieguvumu.

Jūsu ārsts var atlikt vai pilnībā apturēt ārstēšanu ar Tepkinly, ja Jums ir noteiktas blakusparādības.

**Ja esat aizmirsis lietot Tepkinly**
Ja esat aizmirsis vai izlaidis vizīti, nekavējoties vienojieties par citu vizīti. Lai ārstēšana būtu pilnībā efektīva, ir svarīgi neizlaist devu.

**Ja pārtraucat lietot Tepkinly**
Nepārtrauciet ārstēšanu ar Tepkinly, ja vien par to nav runāts ar ārstu. Ārstēšanas pārtraukšana var pasliktināt stāvokli.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nopietnas blakusparādības**

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat pamanījis tālāk norādīto nopietno blakusparādību simptomus. Jums var būt viens vai daži no šiem simptomiem.

**Citokīnu atbrīvošanās sindroms (ļoti bieži**: var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)
Iespējamie simptomi:
- drudzis;
- vemšana;
- reibonis vai apreibuma sajūta;
- drebuļi;
- ātra sirdsdarbība;
- grūtības elpot/elpas trūkums;
- galvassāpes.

**Imūnsistēmas efektoro šūnu izraisīts neirotoksicitātes sindroms (bieži:** var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- ietekme uz nervu sistēmu, kuras simptomi var parādīties vairākas dienas vai nedēļas pēc injekcijas saņemšanas un tie sākotnēji var būt maz pamanāmi. Daži no tālāk minētajiem simptomiem var būt nopietnas imūnās reakcijas pazīmes, ko sauc par imūnsistēmas efektoro šūnu izraisītu neirotoksicitātes sindromu. Iespējamie simptomi:
  - grūtības runāt vai rakstīt;
  - miegainība;
  - apjukums/dezorientācija;
  - vājums muskuļos;
  - krampji;
  - atmiņas zudums.

**Audzēja sabrukšanas sindroms (bieži:** var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)
Iespējamie simptomi:
- drudzis;
- drebuļi;
- vemšana;
- apjukums;

- elpas trūkums;
- krampji;
- neregulāra sirdsdarbība;
- tumšs vai duļķains urīns;
- neparasts nogurums;
- muskuļu vai locītavu sāpes.

**Citas blakusparādības**

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja novērojat kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām vai ja tās pastiprinās:

**Ļoti bieži:** var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:
- vīrusu infekcija;
- pneimonija (plaušu infekcija);
- augšējo elpceļu infekcijas (elpceļu infekcija);
- samazināta izsalkuma sajūta;
- sāpes kaulos, locītavās, saitēs un muskuļos;
- sāpes vēdera apvidū;
- galvassāpes;
- slikta dūša;
- caureja;
- izsitumi;
- nogurums;
- reakcijas injekcijas vietās;
- drudzis;
- tūska.

Konstatēts asins analīzēs:
- noteiktu to leikocītu veida zems līmenis, kas cīnās ar infekcijām (neitropēnija);
- eritrocītu zems līmenis, kas var radīt nogurumu, bālu ādu un elpas trūkumu (anēmija);
- trombocītu zems līmenis, kas var izraisīt asiņošanu un zilumu veidošanos (trombocitopēnija);
- noteiktu balto asins šūnu, ko sauc par limfocītiem, skaita samazināšanās, kas var ietekmēt organisma spēju cīnīties pret infekcijām (limfopēnija).

**Bieži:** var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem:
- infekcijas izraisīts drudzis, ja Jums ir zems leikocītu līmenis (febrila neitropēnija);
- jutīgi, pietūkuši limfmezgli, sāpes krūtīs, klepus vai apgrūtināta elpošana, sāpes audzēja vietā (audzēja simptomu paasināšanās);
- sēnīšu (noteikta veida mikroorganismu) izraisīta infekcija;
- ādas infekcijas;
- dzīvību apdraudoša organisma reakcija uz infekciju (sepse);
- strauja audzēja šūnu noārdīšanās, kas izraisa asiņu ķīmiskā sastāva pārmaiņas un orgānu, tostarp nieru, sirds un aknu, bojājumus (audzēja sabrukšanas sindroms);
- neregulāra sirdsdarbība;
- lieka šķidruma uzkrāšanās ap plaušām (pleiras izsvīdums), kas var apgrūtināt elpošanu;
- vemšana;
- nieze.

Konstatēts asins analīzēs:
- zems fosfātu, kālija vai magnija līmenis asinīs;
- paaugstināts kreatinīna (muskuļu audu sadalīšanās produkts) līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu olbaltumvielu līmenis asinīs, kas var liecināt par aknu darbības traucējumiem.

**Ziņošana par blakusparādībām**
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Tepkinly

Tepkinly uzglabās ārsts, medmāsa vai farmaceits slimnīcā vai klīnikā. Lai pareizi uzglabātu Tepkinly:

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma un kartona kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2 °C – 8 °C).
- Nesasaldēt.
- Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Ja tas netiek lietots nekavējoties, sagatavoto šķīdumu var uzglabāt līdz 24 stundām 2 °C līdz 8 °C temperatūrā no sagatavošanas brīža.
- Šo 24 stundu laikā sagatavoto šķīdumu var uzglabāt līdz 12 stundām istabas temperatūrā (20–25 °C) no devas sagatavošanas sākuma līdz ievadīšanai.
- Ļaujiet šķīdumam pirms lietošanas uzsilt līdz istabas temperatūrai.

Jūsu ārsts, medmāsa vai farmaceits izmetīs visas neizlietotās zāles atbilstoši vietējām prasībām. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**Ko Tepkinly satur**
- Aktīvā viela ir epkoritamabs. Katrs 0,8 ml flakons satur 48 mg epkoritamaba 60 mg/ml koncentrācijā
- Citas palīgvielas ir nātrija acetāta trihidrāts, etiķskābe, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu “Tepkinly satur nātriju” un “Tepkinly satur sorbītu”).

**Tepkinly ārējais izskats un iepakojums**

Tepkinly ir šķīdums injekcijām. Tas ir bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums, kas ir pieejams stikla flakonā.

Katrā kartona kastītē ir 1 flakons.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

**Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

**Eesti**
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

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

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

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

**Ísland**
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

**Lietuva**
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

**Magyarország**
AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

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

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

**Norge**
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

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

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

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

**Latvija**
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā šī lietošanas instrukcija tiks atjaunināta.

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Jaunākā apstiprinātā šo zāļu lietošanas instrukcija un pacienta kartīte ir pieejama, skenējot ar viedtālruņa/ierīces palīdzību QR kodu, kas norādīts šajā instrukcijā un uz kastītes. Tāda pati informācija ir pieejama arī tālāk norādītajā tīmekļa vietnē: www.tepkinly.eu.

Jāiekļauj QR kods

Lai noklausītos vai pieprasītu šīs lietošanas instrukcijas eksemplāru <Braila rakstā>, <palielinātā drukā> vai <audio formātā>, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

---

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Epkoritamabs ir jāsagatavo un jāievada, veicot subkutānu injekciju.
Katrs epkoritamaba flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Katrā flakonā ir papildu šķīduma tilpums, kas ļauj iegūt marķēto daudzumu.

Epkoritamabs ir jāsagatavo un jāievada veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku metodi - **atšķaidīšana nav nepieciešama**.

**Tepkinly 48 mg flakons tiek piegādāts kā šķīdums, kas ir gatavs lietošanai un pirms ievadīšanas nav jāatšķaida.** Šķīduma filtrēšana nav nepieciešama.

Epkoritamabs pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai tajās nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Šķīdumam injekcijām jābūt bezkrāsainam vai viegli iedzeltenam šķīdumam. Nelietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu, ir duļķains vai ja tajā ir svešķermeņu daļiņas.

| |
|---|
| 1) Sagatavojiet Tepkinly flakonu<br>a) No ledusskapja izņemiet vienu 48 mg Tepkinly flakonu ar oranžo vāciņu.<br>b) Ļaujiet flakonam sasilt līdz istabas temperatūrai ne ilgāk kā 1 stundu.<br>c) Saudzīgi pagroziet Tepkinly flakonu.<br>**NEVEICIET** flakona purināšanu vai sparīgu kratīšanu. |
| 2) Izvelciet devu |

| | |
|---|---|
| | Izvelciet 0,8 ml Tepkinly šļircē. |
| 3) | Marķējiet šļirci<br>Marķējiet šļirci ar zāļu nosaukumu, devas stiprumu (48 mg), datumu un diennakts laiku. |
| 4) | Izmetiet flakonu un neizlietoto Tepkinly daļu atbilstoši vietējām prasībām. |

Sagatavota Tepkinly uzglabāšana

- Izmantojiet Tepkinly šķīdumu nekavējoties vai uzglabājiet to ledusskapī un aizsargājiet no gaismas līdz 24 stundām 2 °C līdz 8 °C temperatūrā no sagatavošanas brīža.
- Šo 24 stundu laikā Tepkinly šķīdumu var uzglabāt līdz 12 stundām istabas temperatūrā no devas sagatavošanas sākuma līdz ievadīšanai.
- Samaziniet pakļaušanu dienas gaismai.
- Ļaujiet Tepkinly šķīdumam izlīdzināties istabas temperatūrā pirms ievadīšanas.
- Izmetiet neizmantoto Tepkinly šķīdumu, kam beidzies pieļaujamais uzglabāšanas laiks.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.