

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tepkinly 4 mg/0,8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z 0,8 ml koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera 4 mg epkorytamabu o stężeniu 5 mg/ml.

Każda fiolka zawiera nadmiar, który umożliwia pobranie wskazanej ilości.

Epkorytamab jest humanizowaną immunoglobuliną G1 (IgG1) – przeciwciałem bispecyficznym skierowanym przeciwko antygenom CD3 i CD20, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka produktu leczniczego Tepkinly zawiera 21,9 mg sorbitolu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (koncentrat jałowy)

Roztwór bezbarwny do lekko żółtego, pH 5,5 i osmolalność około 211 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tepkinly w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Tepkinly musi być podawany wyłącznie pod nadzorem osoby należącej do wykwalifikowanego personelu medycznego mającej doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Przed podaniem epkorytamabu w cyklu 1. dostępna powinna być co najmniej 1 dawka tocilizumabu w celu zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS). Należy zapewnić dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania poprzedniej dawki tocilizumabu.

Dawkowanie

Zalecana premedykacja i schemat dawkowania

Produkt leczniczy Tepkinly należy podawać w cyklach 28-dniowych, zgodnie z poniższym schematem dawkowania określonym w Tabeli 1.

Tabela 1 Schemat dawkowania

Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dni	Dawka epkorytamabu (mg) ^a
Co tydzień	Cykl 1.	1	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)
		8	0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)
		15	48 mg (pierwsza pełna dawka)
		22	48 mg
Co tydzień	Cykle 2.-3.	1, 8, 15, 22	48 mg
Co dwa tygodnie	Cykle 4.-9.	1, 15	48 mg
Co cztery tygodnie	Cykle 10.+	1	48 mg
^a 0,16 mg to dawka początkowa, 0,8 mg jest dawką pośrednią, a 48 mg to pełna dawka.			

Produkt leczniczy Tepkinly należy podawać do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Szczegółowe informacje na temat zalecanej premedykacji w związku z zespołem uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) zawarte są w Tabeli 2.

Tabela 2 Premedykacja przed podaniem epkorytamabu

Cykl	Pacjent wymagający premedykacji	Premedykacja	Sposób podawania
Cykl 1.	Wszyscy pacjenci	Prednizolon (100 mg doustnie lub dożylnie) lub deksametazon (15 mg doustnie lub dożylnie) lub równoważny produkt leczniczy	<ul style="list-style-type: none"> • 30-120 minut przed każdym cotygodniowym podaniem epkorytamabu • Następnie przez trzy kolejne dni po każdym cotygodniowym podaniu epkorytamabu w cyklu 1.
		<ul style="list-style-type: none"> • Difenhydramina (50 mg doustnie lub dożylnie) lub równoważny produkt leczniczy • Paracetamol (650 do 1 000 mg doustnie) 	<ul style="list-style-type: none"> • 30-120 minut przed każdym cotygodniowym podaniem epkorytamabu
Cykl 2. i kolejne	Pacjenci, u których wystąpił CRS stopnia 2. lub 3. ^a przy poprzedniej dawce	Prednizolon (100 mg doustnie lub dożylnie) lub deksametazon (15 mg doustnie lub dożylnie) lub równoważny produkt leczniczy	<ul style="list-style-type: none"> • 30-120 minut przed kolejnym podaniem epkorytamabu po zdarzeniu CRS stopnia 2. lub 3.^a • I przez trzy następne dni po kolejnym podaniu epkorytamabu. Postępowanie należy powtarzać podczas kolejnych cykli, do momentu podania epkorytamabu bez wystąpienia zdarzenia CRS w stopniu 2. lub wyższym.
^a W przypadku wystąpienia zdarzenia CRS o nasileniu stopnia 4. należy zakończyć leczenie epkorytamabem.			

Zdecydowanie rekomenduje się stosowanie leków profilaktycznych przeciwko zapaleniu płuc wywołanym przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP) i zakażeniu wirusem opryszczki, zwłaszcza u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują kortykosteroidy.

Produkt leczniczy Tepkinly należy podawać pacjentom odpowiednio nawodnionym. Zaleca się, aby pacjenci, którzy mają podwyższone ryzyko wystąpienia klinicznego zespołu rozpadu guza (ang. *clinical tumour lysis syndrome*, CTLS), byli nawadniani i profilaktycznie otrzymywali produkt leczniczy obniżający stężenie kwasu moczowego.

Po podaniu epkorytamabu należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS i (lub) zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS). Pacjenci powinni być hospitalizowani przez 24 godziny po podaniu dawki 48 mg w 15. dniu cyklu 1. w celu monitorowania objawów przedmiotowych i podmiotowych wystąpienia CRS i (lub) ICANS. Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z CRS i ICANS oraz o konieczności zgłoszenia się po natychmiastową pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych w dowolnym momencie terapii (patrz punkt 4.4).

Modyfikacje dawki i postępowanie w przypadku działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

U pacjentów leczonych epkorytamabem może wystąpić CRS.

Należy ocenić inne przyczyny gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia oraz podjąć ich leczenie.

W przypadku podejrzenia CRS należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w Tabeli 3.

Pacjentów, u których wystąpił CRS, należy częściej monitorować podczas kolejnego zaplanowanego podania epkorytamabu.

Tabela 3 Stopnie CRS i wytyczne dotyczące postępowania

Stopień ^a	Zalecane leczenie	Modyfikacja dawki epkorytamabu
Stopień 1. <ul style="list-style-type: none"> Gorączka (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) 	<p>Zapewnić leczenie wspomagające, takie jak zastosowanie leków przeciwgorączkowych i nawadnianie dożyłne</p> <p>Można wdrożyć leczenie deksametazonem^b</p> <p>W przypadku zaawansowanego wieku, dużej masy guza, krążących komórek nowotworowych, gorączki odpornej na leki przeciwgorączkowe</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy rozważyć terapię antycytokinową, tocilizumab^d <p>W przypadku CRS z jednoczesnym ICANS należy odnieść się do informacji w Tabeli 4</p>	Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia CRS
Stopień 2. <ul style="list-style-type: none"> Gorączka (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) <p>i</p> <ul style="list-style-type: none"> Niedociśnienie niewymagające podania leków 	<p>Zapewnić leczenie wspomagające, takie jak zastosowanie leków przeciwgorączkowych i nawadnianie dożyłne</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie deksametazonu^b</p> <p>Zaleca się zastosowanie terapii antycytokinowej, tocilizumabu^d</p>	Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia CRS

<p>wywołujących skurcz naczyń krwionośnych</p> <p>i (lub)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedotlenienie wymagające podania tlenu o niskim przepływie^e za pośrednictwem kaniuli nosowej lub bezpośredniego strumienia kierowanego na twarz/przedmuchiwanie 	<p>Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy podawać dożylnie alternatywne leki immunosupresyjne^g i metyloprednizolon w dawce 1 000 mg/dobę, aż do uzyskania poprawy klinicznej <p>W przypadku CRS z jednoczesnym ICANS należy odnieść się do informacji w Tabeli 4</p>	
<p>Stopień 3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gorączka (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) <p>i</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedociśnienie wymagające podania leku wywołującego skurcz naczyń krwionośnych z wazopresyną lub bez wazopresyny <p>i (lub)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedotlenienie wymagające podania tlenu o wysokim przepływie^f za pośrednictwem kaniuli nosowej, maski na twarz, maski tlenowej z workiem lub maski Venturiego 	<p>Zapewnić leczenie wspomagające, takie jak zastosowanie leków przeciwgorączkowych i nawadnianie dożylnie</p> <p>Należy podać deksametazon^c</p> <p>Zaleca się zastosowanie terapii antycytokinowej, tocilizumabu^d</p> <p>Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy podawać dożylnie alternatywne leki immunosupresyjne^g i metyloprednizolon w dawce 1 000 mg/dobę aż do uzyskania poprawy klinicznej <p>W przypadku CRS z jednoczesnym ICANS należy odnieść się do informacji w Tabeli 4</p>	<p>Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia CRS</p> <p>Jeśli zdarzenie CRS o nasileniu stopnia 3. trwa dłużej niż 72 godziny, należy zakończyć stosowanie epkorytamabu</p> <p>Jeśli wystąpią więcej niż 2 oddzielne zdarzenia CRS o nasileniu stopnia 3., nawet jeśli nasilenie każdego zdarzenia ustąpiło do stopnia 2. w ciągu 72 godzin, należy zakończyć stosowanie epkorytamabu</p>
<p>Stopień 4.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gorączka (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) <p>i</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedociśnienie wymagające ≥ 2 leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych (z wyłączeniem wazopresyny) <p>i (lub)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedotlenienie wymagające wentylacji z dodatnim ciśnieniem (np. CPAP, BiPAP, intubacji i wentylacji mechanicznej) 	<p>Zapewnić leczenie wspomagające, takie jak zastosowanie leków przeciwgorączkowych i nawadnianie dożylnie</p> <p>Należy podać deksametazon^c</p> <p>Zaleca się zastosowanie terapii antycytokinowej, tocilizumabu^d</p> <p>Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy podawać dożylnie alternatywne leki immunosupresyjne^g i metyloprednizolon w dawce 1 000 mg/dobę aż do uzyskania poprawy klinicznej <p>W przypadku CRS z jednoczesnym ICANS należy odnieść się do informacji w Tabeli 4</p>	<p>Zakończyć leczenie epkorytamabem</p>
<p>^aStopnie CRS zgodnie z konsensusem przyjętym przez Amerykańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. <i>American Society for Transplant and Cellular Therapy, ASTCT</i>)</p>		

^bNależy podać deksametazon w dawce 10-20 mg na dobę (lub równoważny produkt leczniczy)

^cNależy podawać deksametazon dożylnie w dawce 10-20 mg co 6 godzin

^dTocilizumab 8 mg/kg mc. dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczać 800 mg w jednej dawce). W razie potrzeby powtórzyć podanie tocilizumabu po co najmniej 8 godzinach. Maksymalnie 2 dawki w ciągu 24 godzin

^eTlen o niskim przepływie definiuje się jako tlen dostarczany z szybkością < 6 l/minutę

^fTlen o wysokim przepływie definiuje się jako tlen dostarczany z szybkością ≥ 6 l/minutę

^gRiegler L i wsp. (2019)

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ICANS. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. W przypadku podejrzenia ICANS należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w Tabeli 4.

Tabela 4 Stopnie ICANS i wytyczne dotyczące postępowania

Stopień ^a	Zalecane leczenie	Modyfikacja dawki epkorytamabu
Stopień 1.^b Wynik ICE ^c 7-9 ^b lub obniżony poziom świadomości ^b : pacjent budzi się spontanicznie	Leczenie deksametazonem ^d Rozważyć niesedacyjne leki przeciwdrgawkowe (np. lewetyracetam) do czasu ustąpienia ICANS Bez jednoczesnego występowania CRS: <ul style="list-style-type: none">• Nie zaleca się terapii antycytokinowej W przypadku, gdy ICANS występuje jednocześnie z CRS: <ul style="list-style-type: none">• Leczenie deksametazonem^d• Jeśli to możliwe, wybrać leki immunosupresyjne^e alternatywne dla tocilizumabu	Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia
Stopień 2.^b Wynik ICE ^c 3-6 lub obniżony poziom świadomości ^b : pacjent budzi się po usłyszeniu głosu	Leczenie deksametazonem ^f Rozważyć niesedacyjne leki przeciwdrgawkowe (np. lewetyracetam) do czasu ustąpienia ICANS Bez jednoczesnego występowania CRS: <ul style="list-style-type: none">• Nie zaleca się terapii antycytokinowej W przypadku, gdy ICANS występuje jednocześnie z CRS: <ul style="list-style-type: none">• Leczenie deksametazonem^d• Jeżeli to możliwe, wybrać leki immunosupresyjne^e alternatywne dla tocilizumabu	Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia
Stopień 3.^b Wynik ICE ^c 0-2	Leczenie deksametazonem ^g <ul style="list-style-type: none">• W przypadku braku odpowiedzi rozpocząć podawanie	Zakończyć leczenie epkorytamabem

Stopień ^a	Zalecane leczenie	Modyfikacja dawki epkorytamabu
<p>lub obniżony poziom świadomości^b: pacjent budzi się tylko po zastosowaniu bodźca dotykowego lub</p> <p>napad drgawkowy^b, albo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek napad, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje, <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • napady niedrgawkowe widoczne na elektroencefalogramie (EEG), które ustępują po interwencji, lub <p>podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe: ogniskowy/miejscowy obrzęk^b w badaniu neuroobrazowania^c</p>	<p>metyloprednizolonu w dawce 1 000 mg/dobę</p> <p>Rozważyć niesedacyjne leki przeciwdrgawkowe (np. lewetyracetam) do czasu ustąpienia ICANS</p> <p>Bez jednoczesnego występowania CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się terapii antycytokinowej <p>W przypadku, gdy ICANS występuje jednocześnie z CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie deksametazonem <ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku braku odpowiedzi rozpocząć podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 000 mg/dobę • Jeżeli to możliwe, wybrać leki immunosupresyjne^e alternatywne dla tocilizumabu 	
<p>Stopień 4.^b Wynik ICE^c: ^b 0</p> <p>lub obniżony poziom świadomości^b, albo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent nie reaguje na bodźce lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych, aby się obudzić, lub • stupor lub śpiączka, lub <p>napad drgawkowy^b, albo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zagrażający życiu przedłużający się napad (> 5 minut), lub • powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do stanu wyjściowego pomiędzy nimi, lub <p>objawy motoryczne^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • głębokie ogniskowe osłabienie motoryczne, takie jak niedowład połowiczny lub niedowład poprzeczny, lub <p>podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe/obrzęk mózgu^b z objawami przedmiotowymi/podmiotowymi, takimi jak:</p>	<p>Leczenie deksametazonem^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku braku odpowiedzi rozpocząć podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 000 mg/dobę <p>Rozważyć niesedacyjne leki przeciwdrgawkowe (np. lewetyracetam) do czasu ustąpienia ICANS</p> <p>Bez jednoczesnego występowania CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się terapii antycytokinowej <p>W przypadku, gdy ICANS występuje jednocześnie z CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie deksametazonem <ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku braku odpowiedzi rozpocząć podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 000 mg/dobę • Jeżeli to możliwe, wybrać leki immunosupresyjne^e alternatywne dla tocilizumabu 	<p>Zakończyć leczenie epkorytamabem</p>

Stopień ^a	Zalecane leczenie	Modyfikacja dawki epkorytamabu
<ul style="list-style-type: none"> rozlany obrzęk mózgu w badaniu neuroobrazowym lub pozycja ciała w odmóżdzeniu lub odkorowaniu, lub <ul style="list-style-type: none"> porażenie VI nerwu czaszkowego, lub tarcza zastoinowa, lub triada Cushinga 		
<p>^aStopnie ICANS zgodnie z konsensusem przyjętym przez Amerykańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. <i>American Society for Transplant and Cellular Therapy, ASTCT</i>)</p> <p>^bStopień ICANS jest określany na podstawie najpoważniejszego zdarzenia (wynik ICE, poziom świadomości, napady drgawkowe, objawy motoryczne, podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe/obrzęk mózgu), którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie</p> <p>^cJeśli pacjent jest wybudzony i jest w stanie wykonać ocenę encefalopatii immunologicznych komórek efektorowych (ang. <i>Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE</i>), należy wziąć pod uwagę: orientację (orientuje się co do roku, miesiąca, miasta, szpitala = 4 punkty); nazewnictwo (nazwij 3 przedmioty, np. wskaż na zegar, długopis, guzik = 3 punkty); wykonywanie poleceń: (np. „pokaż mi 2 palce” lub „zamknij oczy i wystaw język” = 1 punkt); umiejętność pisania (umiejętność pisania standardowego zdania = 1 punkt) oraz uwagę (liczy wstecz od 100 przez dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent jest nieprzytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (Stopień 4. ICANS) = 0 punktów.</p> <p>^dNależy podawać deksametazon dożylnie w dawce 10 mg co 12 godzin</p> <p>^eRiegler L i wsp. (2019)</p> <p>^fDeksametazon dożylnie w dawce 10-20 mg co 12 godzin</p> <p>^gDeksametazon dożylnie w dawce 10-20 mg co 6 godzin</p>		

Tabela 5 Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych

Działanie niepożądane ¹	Nasilenie ¹	Postępowanie
Zakażenia (patrz punkt 4.4)	Stopnie 1.-4.	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać stosowanie epkorytamabu u pacjentów z czynnym zakażeniem do czasu ustąpienia zakażenia W przypadku nasilenia stopnia 4. należy rozważyć zakończenie leczenia produktem leczniczym Tepkinly
Neutropenia lub gorączka neutropeniczna (patrz punkt 4.8)	Bezwzględna liczba neutrofilii mniejsza niż $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać stosowanie epkorytamabu do czasu uzyskania bezwzględnej liczby neutrofilii równej $0,5 \times 10^9/l$ lub wyższej
Małopłytkowość (patrz punkt 4.8)	Liczba płytek krwi mniejsza niż $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać stosowanie epkorytamabu do czasu uzyskania liczby płytek krwi równej $50 \times 10^9/l$ lub wyższej
Inne działania niepożądane (patrz punkt 4.8)	Stopień 3. lub wyższy	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać stosowanie epkorytamabu do czasu, gdy nasilenie objawów toksyczności zmniejszy się do stopnia 1. lub osiągnięty zostanie stan wyjściowy
¹ Na podstawie klasyfikacji nasilenia działań niepożądanych (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)</i>), wersja 5.0.		

Pominięcie lub opóźnienie dawki

Należy ponownie rozpocząć podawanie epkorytamabu zgodnie z zasadami opisanymi dla cyklu 1. (ze stopniowym zwiększaniem dawki i profilaktyką CRS) w następujących sytuacjach:

- Jeśli między dawką początkową (0,16 mg) a dawką pośrednią (0,8 mg) upłynęło więcej niż 8 dni, lub
- Jeśli między dawką pośrednią (0,8 mg) a pierwszą pełną dawką (48 mg) upłynęło więcej niż 14 dni, lub
- Jeśli między podaniem pełnych dawek (48 mg) upłynęło więcej niż 6 tygodni.

Po ponownym podaniu epkorytamabu zgodnie z zasadami dla cyklu 1. pacjent powinien wznowić leczenie w dniu 1. następnego zaplanowanego cyklu leczenia (po cyklu, w którym przyjęto dawkę z opóźnieniem).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Uważa się, że dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek. Nie przeprowadzono badań dotyczących epkorytamabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek.

Nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Uważa się, że dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących epkorytamabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako stężenie bilirubiny całkowitej > 3 razy górna granica normy (GGN) i dowolna wartość AspAT), a dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako stężenie bilirubiny całkowitej > 1,5- do 3 razy GGN i dowolna wartość AspAT) są ograniczone. Nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tepkinly u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tepkinly jest przeznaczony do podania podskórnego i należy go podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, najlepiej w dolną część brzucha lub udo. Zaleca się zmianę miejsca wstrzyknięcia z lewej na prawą stronę lub odwrotnie, zwłaszcza podczas cotygodniowego schematu podawania (tj. cykli 1.-3.).

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

U pacjentów otrzymujących epkorytamab wystąpił zespół uwalniania cytokin (CRS), który może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Do najczęstszych objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS należą gorączka, niedociśnienie i niedotlenienie. Inne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, które wystąpiły u więcej niż dwóch pacjentów, obejmują dreszcze, tachykardię, ból głowy i duszność.

Większość zdarzeń CRS wystąpiła w trakcie cyklu 1. i była związana z podaniem pierwszej pełnej dawki epkorytamabu. Należy podawać profilaktycznie kortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia CRS (patrz punkt 4.2).

Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS po podaniu epkorytamabu. Pacjenci powinni być hospitalizowani przez 24 godziny po podaniu dawki 48 mg w 15 dniu cyklu 1. w celu monitorowania objawów przedmiotowych i podmiotowych wystąpienia CRS. W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS należy rozpocząć leczenie podtrzymujące tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, w zależności od sytuacji (patrz punkt 4.2, Tabela 3). Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z CRS oraz o konieczności zgłoszenia się po natychmiastową pomoc medyczną w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych w dowolnym momencie terapii. Postępowanie w przypadku wystąpienia CRS zależy od stopnia jego nasilenia i może wymagać tymczasowego opóźnienia podania epkorytamabu lub zakończenia leczenia (patrz punkt 4.2).

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

U pacjentów otrzymujących epkorytamab wystąpiły przypadki ICANS, w tym zdarzenie zakończone zgonem. ICANS może objawiać się afazją, zmienionym poziomem świadomości, upośledzeniem zdolności poznawczych, osłabieniem motorycznym, napadami drgawkowymi i obrzękiem mózgu.

Większość przypadków ICANS miała miejsce w trakcie 1. cyklu leczenia epkorytamabem, przy czym niektóre wystąpiły z opóźnieniem.

Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ICANS po podaniu epkorytamabu. Pacjenci powinni być hospitalizowani przez 24 godziny po podaniu dawki 48 mg w 15. dniu cyklu 1. w celu monitorowania objawów przedmiotowych i podmiotowych wystąpienia ICANS. W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych ICANS należy rozpocząć leczenie odpowiednio kortykosteroidami i lekami przeciwdrgawkowymi, które nie mają działania uspokajającego (patrz punkt 4.2). Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z ICANS oraz o możliwości wystąpienia tych zdarzeń z opóźnieniem. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się po natychmiastową pomoc medyczną w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych w dowolnym momencie terapii. Należy opóźnić lub zakończyć leczenie epkorytamabem zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 4.2).

Ciężkie zakażenia

Leczenie epkorytamabem może prowadzić do zwiększonego ryzyka zakażeń. W badaniach klinicznych obserwowano ciężkie lub śmiertelne zakażenia u pacjentów leczonych epkorytamabem (patrz punkt 4.8).

Należy unikać podawania epkorytamabu pacjentom, u których występują klinicznie istotne aktywne zakażenia ogólnoustrojowe.

W razie potrzeby należy podać profilaktycznie leki przeciwdrobnoustrojowe przed i podczas leczenia epkorytamabem (patrz punkt 4.2). Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed i po podaniu epkorytamabu, a także odpowiednio leczyć. W przypadku gorączki neutropenicznej pacjentów należy ocenić pod kątem zakażenia i leczyć antybiotykami, płynami i z wykorzystaniem innego leczenia podtrzymującego, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Zespół rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS)

U pacjentów otrzymujących epkorytamab zgłaszano wystąpienie zespołu rozpadu guza (patrz punkt 4.8). Pacjentom ze zwiększonym ryzykiem TLS zaleca się nawodnienie i profilaktyczne leczenie produktem leczniczym obniżającym stężenie kwasu moczowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych TLS, zwłaszcza pacjentów z dużą masą guza lub szybko proliferującymi guzami oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów należy monitorować pod kątem wyników badań biochemicznych krwi, a nieprawidłowości należy szybko leczyć.

Zaostrzenie objawów nowotworu (ang. *tumour flare*)

U pacjentów leczonych epkorytamabem zgłaszano przypadki zaostrzenia objawów nowotworu (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować miejscowy ból i obrzęk. Zgodnie z mechanizmem działania epkorytamabu, zaostrzenie objawów nowotworu jest prawdopodobnie spowodowane napływem limfocytów T do miejsc w obrębie guza po podaniu epkorytamabu.

Nie zidentyfikowano specyficznych czynników ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów nowotworu, jednak istnieje zwiększone ryzyko pogorszenia stanu zdrowia i zachorowalności z powodu efektu masy, który jest zjawiskiem wtórnym do zaostrzenia objawów nowotworu u pacjentów z masywnymi guzami zlokalizowanymi w pobliżu dróg oddechowych i (lub) ważnego narządu. Pacjenci leczeni epkorytamabem powinni być monitorowani i oceniani pod kątem zaostrzenia objawów nowotworu w kluczowych lokalizacjach anatomicznych.

Choroba z utratą ekspresji CD20

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z DLBCL z negatywnym wynikiem ekspresji CD20 leczonych produktem leczniczym Tepkinly i jest możliwe, że pacjenci z tej grupy mogą odnosić mniejszą korzyść w porównaniu z pacjentami z DLBCL z pozytywną ekspresją DC20. Należy rozważyć potencjalne ryzyka i korzyści związane z leczeniem produktem leczniczym Tepkinly pacjentów z DLBCL z utratą ekspresji CD20.

Karta pacjenta

Lekarz musi poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia CRS i ICANS oraz wszelkich objawach przedmiotowych i podmiotowych CRS i ICANS. Pacjentów należy poinstruować, aby natychmiast zwrócili się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS i (lub) ICANS. Pacjenci powinni otrzymać kartę pacjenta i zostać poinstruowani, aby nosić kartę przez cały czas. Ta karta opisuje objawy CRS i ICANS, które jeśli wystąpią, powinny skłonić pacjenta do natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Immunizacja

Podczas terapii epkorytamabem nie należy podawać szczepionek żywych i (lub) żywych atenuowanych. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów, którzy otrzymali szczepionki żywe.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej fiołce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 21,9 mg sorbitolu w każdej fiołce, co odpowiada 27,33 mg/ml.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Przejściowe podwyższenie stężeń niektórych cytokin prozapalnych przez epkorytamab może hamować aktywność enzymu CYP450. Na początku leczenia epkorytamabem u pacjentów leczonych substratami CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym należy rozważyć monitorowanie leczenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia epkorytamabem i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Przed rozpoczęciem leczenia epkorytamabem należy sprawdzić czy pacjentki w wieku rozrodczym nie są w ciąży.

Ciąża

Ze względu na mechanizm działania, epkorytamab podawany kobietom w okresie ciąży może powodować uszkodzenie płodu, w tym limfocytopenię limfocytów B i zmiany w prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania epkorytamabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu epkorytamabu na reprodukcję. Przeciwciała IgG1, takie jak epkorytamab, mogą przedostawać się do łożyska, powodując narażenie płodu. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Epkorytamab nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy epkorytamab przenika do mleka ludzkiego lub ma wpływ na produkcję mleka. Ponieważ wiadomo, że immunoglobuliny IgG są obecne w mleku, narażenie noworodka na epkorytamab może nastąpić poprzez transfer w okresie laktacji. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia epkorytamabem i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu epkorytamabu na płodność (patrz punkt 5.3). Wpływ epkorytamabu na płodność u mężczyzn i kobiet jest nieznan.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Epkorytamab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS należy poinformować pacjentów o konieczności zachowania ostrożności podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych, jazdy na rowerze lub używania ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn (lub unikanie tych czynności w przypadku wystąpienia objawów).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Bezpieczeństwo stosowania epkorytamabu oceniano w nierandomizowanym jednoramiennym badaniu z udziałem 167 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie LBCL (ang. *large B-cell lymphoma*) po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej i obejmowało wszystkich pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do przyjmowania dawki 48 mg, i otrzymali co najmniej jedną dawkę epkorytamabu.

Mediana czasu trwania ekspozycji na epkorytamab wynosiła 3,7 miesiąca (zakres: 0 do 25 miesięcy).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były CRS, zmęczenie, neutropenia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból mięśniowo-szkieletowy, ból brzucha, gorączka, nudności i biegunka.

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 52% pacjentów. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym ($\geq 10\%$) był zespół uwalniania cytokin (31%). U siedmiu pacjentów (4,2%) wystąpiło śmiertelne działanie niepożądane (zapalenie płuc u 3 (1,8%) pacjentów, zakażenie wirusowe u 3 (1,8%) pacjentów i ICANS u 1 (0,6%) pacjenta).

Działania niepożądane, które doprowadziły do zakończenia leczenia, wystąpiły u 6,6% pacjentów. Zakończenie leczenia epkorytamabem z powodu zapalenia płuc wystąpiło u 6 (3,6%) pacjentów, z powodu zakażenia wirusowego u 3 (1,8%) pacjentów, i z powodu CRS, ICANS lub zmęczenia każde u 1 (0,6%) pacjenta.

Opóźnienia przyjęcia dawki z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 32% pacjentów. Działania niepożądane prowadzące do opóźnienia podania dawki ($\geq 3\%$) obejmowały zakażenia wirusowe (9,6%), CRS (7,2%), neutropenię (4,8%), gorączkę (3,0%) i małopłytkowość (3,0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane dotyczące epkorytamabu zgłaszane w ramach badań klinicznych (Tabela 6) wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są przedstawiane w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 6 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie LBCL leczonych epkorytamabem w badaniu GCT3013-01

Klasyfikacja układów i narządów/preferowana nazwa działania niepożądanego	Wszystkie stopnie	Stopień 3.-4.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenie wirusowe ^a	Bardzo często	Często
Zapalenie płuc ^b	Bardzo często	Często
Zakażenie górnych dróg oddechowych ^c	Często	Często
Zakażenia grzybicze ^d	Często	
Posocznica ^e	Często	Często
Zapalenie tkanki łącznej	Często	Często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		
Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu <i>tumour flare</i>)	Często	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Neutropenia ^f	Bardzo często	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów/preferowana nazwa działania niepożądanego	Wszystkie stopnie	Stopień 3.-4.
Niedokrwistość ^g	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość ^h	Bardzo często	Często
Limfopenia ⁱ	Często	Często
Gorączka neutropeniczna	Często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego		
Zespół uwalniania cytokin ^j	Bardzo często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Zmniejszony apetyt	Bardzo często	Niezbyt często
Hipofosfatemia	Często	Często
Hipokaliemia	Często	Niezbyt często
Hipomagnezemia	Często	
Zespół rozpadu guza ^k	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Bardzo często	Niezbyt często
Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego ^j	Często	
Zaburzenia serca		
Zaburzenia rytmu serca ^l	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Wysięk opłucnowy	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Ból brzucha ^m	Bardzo często	Często
Nudności	Bardzo często	Często
Biegunka	Bardzo często	
Wymioty	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka ⁿ	Często	
Świąd	Często	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból mięśniowo-szkieletowy ^o	Bardzo często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Zmęczenie ^p	Bardzo często	Często
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^q	Bardzo często	
Gorączka ^r	Bardzo często	Niezbyt często
Obrzęk ^s	Bardzo często	Często
Badania diagnostyczne		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	Często	Często
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często	
Zwiększone stężenie sodu we krwi ^t	Często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej	Często	

Stopień działania niepożądanego określono według wspólnej terminologii kryteriów dla zdarzeń niepożądanych (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), wersja 5.0

^aZakażenie wirusowe, w tym bezobjawowy COVID-19, COVID-19, zakażenie wywołane przez wirus cytomegalii, reaktywacja zakażenia wywołanego przez wirus cytomegalii, zapalenie jelit wywołane przez wirusy, opryszczka pospolita, półpasiec oraz opryszczka w jamie ustnej

^bZapalenie płuc, w tym zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 oraz zapalenie płuc

- ^cZakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie krtani, zapalenie gardła, zakażenie wywołane przez syncytialny wirus oddechowy, nieżyt nosa, zakażenie rinowirusem oraz zakażenie górnych dróg oddechowych
- ^dZakażenie grzybicze, w tym zakażenie wywołane *Candida*, kandydoza przełyku oraz kandydoza jamy ustnej
- ^ePosocznica, w tym bakteriemia, posocznica oraz wstrząs septyczny
- ^fNeutropenia, w tym neutropenia i zmniejszona liczba neutrofilii
- ^gNiedokrwistość obejmuje niedokrwistość i zmniejszone stężenie ferrytyny w surowicy
- ^hMałopłytkowość, w tym zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość
- ⁱLimfopenia, w tym zmniejszenie liczby limfocytów i limfopenia
- ^jStopnie nasilenia działań niepożądanych CRS i ICANS są zgodne z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT)
- ^kZespół rozpadu guza oceniono w oparciu o kryteria Cairo-Bishop
- ^lZaburzenia rytmu serca, w tym bradykardia, bradykardia zatokowa, tachykardia zatokowa, częstoskurcz nadkomorowy oraz tachykardia
- ^mBól brzucha, w tym dyskomfort w brzuchu, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu oraz tkliwość brzuszna
- ⁿWysypka, w tym wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa oraz wysypka krostkowa
- ^oBól mięśniowo-szkieletowy, w tym ból pleców, ból kości, ból w boku, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni (ang. *myalgia*), ból szyi, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, ból, ból w kończynie oraz ból kręgosłupa
- ^pZmęczenie, w tym osłabienie, zmęczenie oraz senność
- ^qReakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym zasiniaczenie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, hipertrofia w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, obrzmienie w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia oraz pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia
- ^rGorączka, w tym podwyższona temperatura ciała i gorączka
- ^sObrzęk, w tym obrzęk twarzy, obrzęk uogólniony, obrzęk, obrzęk obwodowy oraz opuchlizna obwodowa
- ^tZwiększone stężenie sodu we krwi, w tym zwiększone stężenie sodu we krwi i hiponatremia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

CRS jakiegokolwiek stopnia wystąpił u 51% (85/167) pacjentów leczonych epkorytamabem. CRS stopnia 1. wystąpił u 31% pacjentów, stopnia 2. u 17% pacjentów, a stopnia 3. u 3,0% pacjentów. CRS wystąpił ponownie u 17% pacjentów. CRS dowolnego stopnia wystąpił u 6,6% pacjentów po podaniu dawki początkowej (1. dzień cyklu 1.), u 13% po podaniu dawki pośredniej (8. dzień cyklu 1.), u 44% po podaniu pierwszej pełnej dawki (15. dzień cyklu 1.), u 4,6% po podaniu drugiej pełnej dawki (22. dzień cyklu 1.) oraz u 2,8% po podaniu trzeciej pełnej dawki (1. dzień cyklu 2.) lub później. Mediana czasu do wystąpienia CRS od ostatniej podanej dawki epkorytamabu wyniosła 2 dni (zakres: 1 do 11 dni). Mediana czasu do wystąpienia od podania pierwszej pełnej dawki wyniosła 20,2 godziny (zakres: 0,2 do 7 dni). CRS ustąpił u 100% pacjentów, a mediana czasu trwania zdarzeń CRS wyniosła 2 dni (zakres: 0,1 do 27 dni).

Spśród 85 pacjentów, u których wystąpił CRS, najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS obejmowały gorączkę 99%, niedociśnienie 31% i niedotlenienie 19%. Pozostałe objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, które wystąpiły u więcej niż dwóch pacjentów, obejmowały dreszcze (11%), tachykardię (w tym tachykardię zatokową (9%)), duszność (3,5%) i ból głowy (3,5%). Przemijająca zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AlAT lub AspAT > 3 x GGN) występowała jednocześnie z CRS u 2,4% pacjentów z CRS. Wytyczne na temat monitorowania i leczenia, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego

ICANS wystąpił u 6,0% pacjentów leczonych epkorytamabem, w tym u 4,2% - stopnia 1., a u 1,2% - stopnia 2. U jednego pacjenta (0,6%) wystąpiło zdarzenie ICANS stopnia 5. (śmiertelne). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia ICANS od rozpoczęcia leczenia epkorytamabem (1. dzień cyklu 1.) wyniosła 16,5 dnia (zakres: 8 do 141 dni). ICANS ustąpił u 90% (9/10) pacjentów po zastosowaniu leczenia podtrzymującego. Mediana czasu do ustąpienia ICANS wyniosła 5 dni (zakres: 1 do 9 dni). Spośród 10 pacjentów z ICANS, początek ICANS miał miejsce przed CRS u 20% pacjentów, jednocześnie z CRS u 40%, po wystąpieniu CRS u 10% i bez CRS u 30%.

Ciężkie zakażenia

Ciężkie zakażenia jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 25% pacjentów leczonych epkorytamabem. Najczęstsze ciężkie zakażenia obejmowały COVID-19 (6,6%), zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 (4,2%), zapalenie płuc (3,6%), posocznicę (2,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (1,8%), bakteriamię (1,2%) oraz wstrząs septyczny (1,2%). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego ciężkiego zakażenia od rozpoczęcia leczenia epkorytamabem (1. dzień cyklu 1.) wyniosła 56 dni (zakres: 4 do 631 dni), a mediana czasu trwania 15 dni (zakres: 4 do 125 dni). Zdarzenia stopnia 5. wystąpiły u 7 (4,2%) pacjentów.

Neutropenia

Neutropenia jakiegokolwiek stopnia wystąpiła u 31% pacjentów, z czego 23% zdarzeń było stopnia 3.-4. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia neutropenii/zmniejszenia liczby neutrofilii wyniosła 65 dni (zakres: 1 do 750 dni), a mediana czasu trwania 15 dni (zakres: 2 do 155 dni). Spośród 51 pacjentów, u których wystąpiły przypadki neutropenii/zmniejszenia liczby neutrofilii, 51% otrzymało G-CSF w celu leczenia zdarzeń.

Zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza (TLS) wystąpił u 1,8% pacjentów. U jednego pacjenta początek zdarzenia wystąpił w 14. dniu, a w 17. dniu zdarzenie ustąpiło. Dodatkowo u dwóch pacjentów początek wystąpił w 8. dniu i w 33. dniu i zdarzenia utrzymywały się u obu pacjentów do czasu zgonu; zgony były spowodowane postępowaniem choroby.

Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu tumour flare)

Zaostrzenie objawów nowotworu wystąpiło u 3,0% pacjentów. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie stopnia 2. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 17 dni (zakres 9 do 34 dni), a mediana czasu trwania wyniosła 15,5 dnia (zakres 1 do 50 dni).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy monitorować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych reakcji niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: jeszcze nie przydzielony

Mechanizm działania

Epkorytamab jest humanizowanym przeciwciałem bispecyficznym IgG1, które wiąże się ze specyficznym zewnątrzkomórkowym epitopem CD20 na limfocytach B i z CD3 na limfocytach T. Aktywność epkorytamabu zależy od jednoczesnego zaangażowania komórek nowotworowych wykazujących ekspresję CD20 i endogennych limfocytów T wykazujących ekspresję CD3 przez epkorytamab, który indukuje specyficzną aktywację limfocytów T i zabijanie komórek wykazujących ekspresję CD20 za pośrednictwem limfocytów T.

Region Fc epkorytamabu jest wyciszony, aby zapobiec aktywacji efektorowych mechanizmów odpornościowych niezależnych od celu, takich jak cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), cytotoksyczność komórkowa zależna od dopełniacza (ang. *complement-dependent cellular cytotoxicity*, CDC) i fagocytoza komórkowa zależna od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP).

Działanie farmakodynamiczne

Epkorytamab wywoływał szybki i trwały ubytek krążących limfocytów B (zdefiniowany jako liczba limfocytów B CD19 < 10 komórek/ μ l u pacjentów z wykrywalnymi limfocytami B na początku leczenia). U 21% pacjentów (n = 33) na początku leczenia wykryto krążące limfocyty B. Bezpośrednio po każdej dawce w cyklu 1. obserwowano przejściowe zmniejszenie liczby krążących limfocytów T, po którym następowała ekspansja limfocytów T w kolejnych cyklach.

Po podskórnym podaniu epkorytamabu wystąpiło przejściowe i niewielkie podwyższenie stężenia wybranych krążących cytokin (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 oraz IL-10), głównie po podaniu pierwszej pełnej dawki (48 mg), przy czym maksymalne stężenie odnotowano 1 do 4 dni po podaniu dawki. Wartości stężenia cytokin wróciły do punktu wyjściowego przed podaniem następnego pełnej dawki, jednak wzrost stężenia cytokin można było również zaobserwować po cyklu 1.

Immunogenność

Często wykrywano przeciwciała przeciwlkowe (ang. *anti-drug antibodies*, ADA). W badaniach GCT3013-01 i GCT3013-04 częstość występowania ADA pojawiających się w trakcie leczenia zatwierdzonym schematem dawkowania z użyciem dawki 48 mg w docelowej populacji pacjentów z DLBCL wynosiła odpowiednio 2,9% (2,9% wyników dodatnich, 2,9% wyników nieokreślonych i 94,3% wyników ujemnych, N = 140 pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie oceny) i 2,6% (2,6% wyników dodatnich, 2,6% wyników nieokreślonych i 94,9% wyników ujemnych, N = 39 pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie oceny). Nie stwierdzono wpływu ADA na farmakokinetykę, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania, jednak dane są nadal ograniczone. Nie oceniano przeciwciał neutralizujących.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie GCT3013-01 było prowadzonym metodą otwartej próby, wielokohortowym, wielośrodkowym, jednoramiennym badaniem, w którym oceniano stosowanie epkorytamabu w monoterapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B (ang. *large B-cell lymphoma*, LBCL) po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej, w tym z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL). Badanie obejmuje część dotyczącą zwiększania dawki i część podtrzymania dawki. Część podtrzymania dawki objęła kohortę z agresywnym chłoniakiem nie-Hodgkina (ang. *aggressive*

non-Hodgkin lymphoma, aNHL), kohortę z indolentnym chłoniakiem nie-Hodgkina (ang. *indolent non-Hodgkin lymphoma*, iNHL) oraz kohortę z chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle-cell lymphoma*, MCL). Główna kohorta aNHL obejmowała pacjentów z LBCL (N = 157), w tym pacjentów z DLBCL (N = 139, 12 pacjentów z rearanżacjami MYC, BCL2 i (lub) BCL6, tj. DH/TH), chłoniakiem o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (ang. *high-grade B-cell lymphoma*, HGBCL) (N = 9), chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (ang. *follicular lymphoma*, FL) (N = 5) oraz pacjentów z pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal B-cell lymphoma*, PMBCL) (N = 4). W kohorcie DLBCL, u 29% (40/139) pacjentów DLBCL rozwinął się w wyniku transformacji z indolentnego chłoniaka. Pacjenci włączani do badania klinicznego musieli mieć nowotwór z dojrzałych komórek B CD20+ zgodnie z klasyfikacją WHO 2016 lub klasyfikacją WHO 2008 udokumentowany na podstawie reprezentatywnego raportu patologicznego, niepowodzenie wcześniejszego autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) lub brak kwalifikacji do autologicznego HSCT, pacjenci, u których liczba limfocytów wynosiła $< 5 \times 10^9/l$ oraz pacjenci wcześniej leczeni co najmniej 1 terapią wykorzystującą przeciwciała monoklonalne przeciw antygenowi CD20.

Z badania wyłączono pacjentów z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez chłoniaka, którzy przeszli allogeniczne przeszczepienie HSCT lub przeszczepienie narządu litego, z przewlekłymi chorobami zakaźnymi, pacjentów z rozpoznaną upośledzoną odpornością limfocytów T, klirensiem kreatyniny wynoszącym mniej niż 45 ml/min, aminotransferazą alaninową wynoszącą > 3 razy górna granica normy, frakcją wyrzutową serca mniejszą niż 45% oraz rozpoznaną klinicznie istotną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Skuteczność oceniano u 139 pacjentów z DLBCL, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę epkorytamabu podskórnie (sc.) w cyklach co 4 tygodnie, tj. 28 dni. Monoterapię epkorytamabem stosowano w następujący sposób:

- Cykl 1.: 0,16 mg epkorytamabu w 1. dniu; 0,8 mg w 8. dniu; 48 mg w 15. dniu i 22. dniu
- Cykle 2.-3.: 48 mg epkorytamabu w 1., 8., 15. i 22. dniu
- Cykle 4.-9.: 48 mg epkorytamabu w 1. i 15. dniu
- Cykl 10. i kolejne: 48 mg epkorytamabu w 1. dniu

Pacjenci otrzymywali epkorytamab do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Dane demograficzne i charakterystykę wyjściową przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7 Dane demograficzne oraz charakterystyka wyjściowa pacjentów z DLBCL w badaniu GCT3013-01

Charakterystyka	(N = 139)
Wiek	
Mediana, lata (min., maks.)	66 (22, 83)
< 65 lat, n (%)	66 (47)
65 do < 75 lat, n (%)	44 (32)
≥ 75 lat, n (%)	29 (21)
Mężczyźni, n (%)	85 (61)
Rasa, n (%)	
Biała	84 (60)
Azjatycka	27 (19)
Inna	5 (4)
Nie zgłoszono	23 (17)
Status sprawności w skali ECOG, n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stopień zaawansowania choroby ^c przy wstępnej diagnozie, n (%)	
III	16 (12)

Charakterystyka	(N = 139)
IV	86 (62)
Liczba wcześniejszych linii terapii przeciwcłoniakowej	
Mediana (min., maks.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Historia choroby DLBCL, n (%)	
DLBCL <i>de novo</i>	97 (70)
DLBCL powstały w wyniku transformacji z chłoniaka indolentnego	40 (29)
Analiza FISH przeprowadzona przez centralne laboratorium ^d , N = 88	
Chłoniak z podwójną/potrójną translokacją (ang. <i>double/triple hit</i>), n (%)	12 (14)
Wcześniejsze autologiczne przeszczepienie HSCT	26 (19)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	
Wcześniejsza terapia CAR-T	53 (38)
Choroba pierwotnie oporna ^a	82 (59)
Oporność na ≥ 2 kolejne linie wcześniejszej terapii przeciwcłoniakowej ^b	104 (75)
Oporność na ostatnią linię ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej ^b	114 (82)
Oporność na wcześniejszą terapię anti-CD20	117 (84)
Oporność na terapię CAR-T	39 (28)
^a Pacjenta uważa się za pierwotnie opornego, jeśli jest oporny na terapię przeciwcłoniakową pierwszego rzutu. ^b Pacjenta uważa się za opornego na leczenie, jeśli wystąpi u niego progresja choroby w trakcie terapii lub w ciągu < 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Uważa się, że u pacjenta nastąpił nawrót choroby, jeśli choroba powróciła w ciągu ≥ 6 miesięcy po zakończeniu terapii. ^c Zaawansowanie według klasyfikacji z Ann Arbor. ^d Laboratorium centralne przeprowadziło analizę FISH <i>post hoc</i> dostępnych diagnostycznych wycinków tkanki guza pobranych w punkcie wyjściowym od 88 pacjentów z DLBCL.	

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) określony według kryteriów z Lugano (2014) zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (ang. *Independent Review Committee*, IRC). Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 10,7 miesiąca (zakres: 0,3 do 17,9 miesiąca). Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 4,1 miesiąca (zakres: 0 do 18 miesięcy).

Tabela 8 Wyniki skuteczności w badaniu GCT3013-01 u pacjentów z DLBCL^a

Punkt końcowy Ocena IRC	Epkorytamab (N = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53,3; 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16,3; 30,9)
DOR ^b	
Mediana (95% CI), miesiące	15,5 (9,7, NR)
DOCR ^b	

Punkt końcowy Ocena IRC	Epkorytamab (N = 139)
Mediana (95% CI), miesiące	NR (12,0, NR)
TTR, mediana (zakres), miesiące	1,4 (1; 8,4)
CI = przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>); CR = odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>); DOR = czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>); DOCR = czas trwania odpowiedzi całkowitej (ang. <i>duration of complete response</i>); IRC = niezależny komitet oceniający (ang. <i>independent review committee</i>); ORR = całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>); PR = odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>); TTR = czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>) ^a Określono według kryteriów z Lugano (2014) zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (IRC) ^b Obejmuje pacjentów z początkową progresją choroby (PD) według kryteriów z Lugano lub niejednoznaczną odpowiedzią (ang. <i>indeterminate response, IR</i>) według kryteriów LYRIC, u których później wystąpiła PR/CR	

Mediana czasu do uzyskania CR wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 1,2 do 10,2 miesiąca).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego epkorytamab w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów z dojrzałych komórek B, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji dotyczącej planu badań dzieci i młodzieży (ang. *Paediatric Investigation Plan, PIP*) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę populacyjną po podskórnym podaniu epkorytamabu opisano zgodnie z modelem dwuprzędziałowym zakładającym wchłanianie podskórne pierwszego rzędu oraz eliminację uzależnioną od miejsc wiążących lek. Obserwowano umiarkowaną do wysokiej zmienność farmakokinetyki epkorytamabu, która charakteryzowała się zmiennością międzyosobniczą (ang. *inter-individual variability, IIV*), przy czym współczynnik zmienności parametrów PK epkorytamabu wahał się od 25,7% do 137,5% (ang. *coefficient of variation, CV*).

W oparciu o ekspozycję oszacowaną indywidualnie przy użyciu modelowania farmakokinetyki populacyjnej po podaniu zalecanej dawki epkorytamabu 48 mg sc. średnia geometryczna (% CV) C_{max} epkorytamabu wynosi 10,8 $\mu\text{g/ml}$ (41,7%), a AUC_{0-7d} wynosi 68,9 doby* $\mu\text{g/ml}$ (45,1%) pod koniec tygodniowego schematu dawkowania. Wartość C_{trough} w 12. tygodniu wynosi 8,4 (53,3%) $\mu\text{g/ml}$.

Średnia geometryczna (% CV) C_{max} epkorytamabu wynosi 7,52 $\mu\text{g/ml}$ (41,1%), a AUC_{0-14d} wynosi 82,6 doby* $\mu\text{g/ml}$ (49,3%) pod koniec schematu podawania leku co 2 tygodnie (q2W). W przypadku schematu q2W wartość C_{trough} wynosi 4,1 (73,9%) $\mu\text{g/ml}$.

Średnia geometryczna (% CV) C_{max} epkorytamabu wynosi 4,76 $\mu\text{g/ml}$ (51,6%), a AUC_{0-28d} wynosi 74,3 doby* $\mu\text{g/ml}$ (69,5%) w stanie stacjonarnym w trakcie trwania schematu podawania leku co 4 tygodnie (q4W). W przypadku schematu q4W wartość C_{trough} wynosi 1,2 (130%) $\mu\text{g/ml}$.

Wchłanianie

Maksymalne wartości stężenia wystąpiły mniej więcej po 3-4 dniach (T_{max}) u pacjentów z LBCL otrzymujących pełną dawkę 48 mg.

Dystrybucja

Średnia geometryczna (% CV) centralnej objętości dystrybucji wynosi 8,27 l (27,5%), a pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 25,6 l (81,8%) na podstawie populacyjnego modelowania farmakokinetycznego.

Metabolizm

Szlak metaboliczny epkorytamabu nie został bezpośrednio zbadany. Jak w przypadku innych terapii białkowych, spodziewany jest rozkład epkorytamabu na małe peptydy i aminokwasy na szlakach katabolicznych.

Eliminacja

Oczekuje się, że klirens epkorytamabu jest nieliniowy i zależy od miejsc wiążących lek. Średnia geometryczna (% CV) klirensu (l/dobę) wynosi 0,441 (27,8%). Okres półtrwania epkorytamabu zależy od stężenia. Średnia geometryczna okresu półtrwania pełnej dawki epkorytamabu (48 mg) obliczona na podstawie modelu PK w populacji wynosiła 22 do 25 dni w zależności od częstości dawkowania.

Specjalne grupy pacjentów

Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę epkorytamabu (AUC cyklu 1. w granicach około 36%) w zależności od wieku (20 do 89 lat), płci, czy rasy/pochodzenia etnicznego (biała, azjatycka, inna), klirensu kreatyniny w przypadku łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (od $ClCr \geq 30$ ml/min do $ClCr < 90$ ml/min) i łagodnych zaburzeń czynności wątroby (bilirubina całkowita \leq GGN i AspAT $>$ GGN lub bilirubina całkowita 1 do 1,5 raza GGN i dowolna wartość AspAT) po uwzględnieniu różnic w masie ciała. Nie przebadano pacjentów z ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek ($ClCr < 30$ ml/min) ani ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $>$ 3 razy GGN i dowolna wartość AspAT). Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (bilirubina całkowita $>$ 1,5 do 3 razy GGN i dowolna wartość AspAT, N = 1). W związku z tym farmakokinetyka epkorytamabu w tych grupach pacjentów jest nieznana.

Podobnie, jak w przypadku innych białek terapeutycznych, masa ciała (39 do 144 kg) ma statystycznie istotny wpływ na farmakokinetykę epkorytamabu. Na podstawie analizy ekspozycji i odpowiedzi na lek oraz danych klinicznych, uwzględniających wartości ekspozycji u pacjentów o małej (np. 46 kg) lub dużej (np. 105 kg) masie ciała oraz w różnych przedziałach masy ciała (< 65 kg, $65- < 85$, ≥ 85), stwierdza się nieistotny klinicznie wpływ na ekspozycję.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono farmakokinetyki epkorytamabu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Farmakologia i (lub) toksykologia zwierząt

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu epkorytamabu na rozrodczość lub rozwój zwierząt. Obserwowany wpływ u małp *cynomolgus* był ogólnie spójny z farmakologicznym mechanizmem działania epkorytamabu. Obserwacje te obejmowały zależne od dawki niepożądane objawy kliniczne (w tym wymioty, zmniejszoną aktywność i śmiertelność przy dużych dawkach) oraz uwalnianie cytokin, odwracalne zmiany hematologiczne, odwracalne zmniejszenie liczby limfocytów B we krwi

obwodowej oraz odwracalne zmniejszenie liczby komórek limfoidalnych we wtórnych tkankach limfoidalnych.

Mutagenność

Nie przeprowadzono badań dotyczących mutagenności epkorytamabu.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości epkorytamabu.

Zaburzenia płodności

Nie przeprowadzono badań nad płodnością zwierząt z zastosowaniem epkorytamabu, jednak w trwającym 5 tygodni badaniu dotyczącym toksyczności ogólnej po podaniu dożylnym, epkorytamab nie powodował zmian toksykologicznych w narządach rozrodczych samców i samic małp *cynomolgus* w dawkach do 1 mg/kg mc./tydzień. Wartości ekspozycji AUC (wartość uśredniona w czasie z 7 dni) w dużej dawce u małp *cynomolgus* były podobne, jak u pacjentów (AUC_{0-7d}) przyjmujących zalecaną dawkę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny
Kwas octowy
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi i (lub) rozcieńczalnikami, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata

Rozcieńczony epkorytamab

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność po rozcieńczeniu w przypadku przechowywania przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, w tym do 12 godzin w temperaturze pokojowej (20-25°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie użyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania po rozcieńczeniu. Przechowywanie nie powinno zwykle trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Zminimalizować ekspozycję na światło dzienne. Przed podaniem należy odczekać, aż roztwór epkorytamabu osiągnie temperaturę pokojową. Wyrzucić nieużyty roztwór epkorytamabu po upływie dopuszczalnego czasu przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej z powłoką fluoropolimerową w miejscu styku, aluminiowym wieczkiem i z jasnoniebieskim odrywaniem kapslem typu *flip off* z tworzywa sztucznego, zawierająca 4 mg w 0,8 ml koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Każde pudełko zawiera jedną fiołkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Epkorytamab musi być przygotowany i podawany we wstrzyknięciu podskórnym przez osobę należącą do wykwalifikowanego personelu medycznego.

Każda fiołka epkorytamabu jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Każda fiołka zawiera nadmiar, który umożliwia pobranie wskazanej ilości.

Epkorytamab jest podawany w 28-dniowych cyklach zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w punkcie 4.2.

Przed podaniem epkorytamab należy sprawdzić wizualnie pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Koncentrat powinien być bezbarwny do lekko żółtego. Nie używać, jeśli roztwór zmieni zabarwienie, lub jest mętny, lub jeśli są obecne cząstki stałe.

Przygotowanie epkorytamabu

Epkorytamab musi być przygotowywany z zachowaniem zasad aseptyki. Filtrowanie rozcieńzonego roztworu nie jest wymagane.

Instrukcja przygotowania dawek 0,16 mg i 0,8 mg epkorytamabu

Instrukcja przygotowania dawki początkowej 0,16 mg – wymagane 2 rozcieńczenia

Na każdym etapie przenoszenia użyć strzykawki, fiolki i igły o odpowiednich rozmiarach.

1)	Przygotowanie fiolki z epkorytamabem a) Wyjąć z lodówki jedną fiolkę zawierającą 4 mg/0,8 ml epkorytamabu z jasnoniebieskim kapsłem. b) Odczekać, nie dłużej niż 1 godzinę, aż fiolka osiągnie temperaturę pokojową. c) Delikatnie obracać fiolkę z epkorytamabem. NIE NALEŻY mieszać zawartości fiolki, ani energicznie nią potrząsać.
2)	Przeprowadzanie pierwszego rozcieńczenia a) Oznaczyć pustą fiolkę o odpowiedniej pojemności jako „ rozcieńczenie A ”. b) Przenieść 0,8 ml epkorytamabu do fiolki „ rozcieńczenie A ”. c) Przenieść 4,2 ml jałowego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do fiolki „ rozcieńczenie A ”. Początkowy rozcieńczony roztwór zawiera 0,8 mg/ml epkorytamabu. d) Delikatnie obracać fiolkę oznaczoną jako „ rozcieńczenie A ” przez 30-45 sekund.
3)	Przeprowadzanie drugiego rozcieńczenia a) Oznaczyć pustą fiolkę o odpowiedniej pojemności jako „ rozcieńczenie B ”. b) Przenieść 2 ml roztworu z fiolki „ rozcieńczenie A ” do fiolki „ rozcieńczenie B ”. Fiolka „ rozcieńczenie A ” nie jest już potrzebna i należy ją wyrzucić. c) Przenieść 8 ml jałowego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do fiolki „ rozcieńczenie B ”, aby uzyskać końcowe stężenie 0,16 mg/ml. d) Delikatnie obracać fiolkę oznaczoną jako „ rozcieńczenie B ” przez 30-45 sekund.
4)	Pobieranie dawki Pobrać 1 ml rozcieńczonego epkorytamabu z fiolki „ rozcieńczenie B ” do strzykawki. Fiolka „ rozcieńczenie B ” nie jest już potrzebna i należy ją wyrzucić.
5)	Oznaczanie strzykawki Oznaczyć strzykawkę, wpisując na etykiecie nazwę produktu leczniczego, moc dawki (0,16 mg), datę i godzinę. Informacje dotyczące przechowywania rozcieńczonego epkorytamabu, patrz punkt 6.3
6)	Wyrzucić fiolkę i wszelkie niewykorzystane resztki epkorytamabu zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja przygotowania dawki pośredniej 0,8 mg – wymagane 1 rozcieńczenie

Na każdym etapie przenoszenia użyć strzykawki, fiolki i igły o odpowiednich rozmiarach.

1)	Przygotowanie fiolki z epkorytamabem a) Wyjąć z lodówki jedną fiolkę zawierającą 4 mg/0,8 ml epkorytamabu z jasnoniebieskim kapslem. b) Odczekać, nie dłużej niż 1 godzinę, aż fiolka osiągnie temperaturę pokojową. c) Delikatnie obracać fiolkę z epkorytamabem. NIE NALEŻY mieszać zawartości fiolki, ani energicznie nią potrząsać.
2)	Przeprowadzanie rozcieńczenia a) Oznaczyć pustą fiolkę o odpowiedniej pojemności jako „ rozcieńczenie A ”. b) Przenieść 0,8 ml epkorytamabu do fiolki „ rozcieńczenie A ”. c) Przenieść 4,2 ml jałowego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do fiolki „ rozcieńczenie A ”, aby uzyskać końcowe stężenie 0,8 mg/ml. d) Delikatnie obracać fiolkę oznaczoną jako „ rozcieńczenie A ” przez 30-45 sekund.
3)	Pobieranie dawki Pobrać 1 ml rozcieńczonego epkorytamabu z fiolki „ rozcieńczenie A ” do strzykawki. Fiolka „ rozcieńczenie A ” nie jest już potrzebna i należy ją wyrzucić.
4)	Oznaczanie strzykawki Oznaczyć strzykawkę, wpisując na etykiecie nazwę produktu leczniczego, moc dawki (0,8 mg), datę i godzinę. Informacje dotyczące przechowywania rozcieńczonego epkorytamabu, patrz punkt 6.3.
5)	Wyrzucić fiolkę i wszelkie niewykorzystane resztki epkorytamabu zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1759/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 września 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2023

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tepkinly 48 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z 0,8 roztworu do wstrzykiwań zawiera 48 mg epkorytamabu o stężeniu 60 mg/ml.

Każda fiolka zawiera nadmiar, który umożliwia pobranie wskazanej ilości.

Epkorytamab jest humanizowaną immunoglobuliną G1 (IgG1) – przeciwciałem bispecyficznym skierowanym przeciwko antygenom CD3 i CD20, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka produktu leczniczego Tepkinly zawiera 21,9 mg sorbitolu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

Roztwór bezbarwny do lekko żółtego, pH 5,5 i osmolalność około 211 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tepkinly w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Tepkinly musi być podawany wyłącznie pod nadzorem osoby należącej do wykwalifikowanego personelu medycznego mającej doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Przed podaniem epkorytamabu w cyklu 1. dostępna powinna być co najmniej 1 dawka tocilizumabu w celu zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS). Należy zapewnić dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania poprzedniej dawki tocilizumabu.

Dawkowanie

Zalecana premedykacja i schemat dawkowania

Produkt leczniczy Tepkinly należy podawać w cyklach 28-dniowych zgodnie z poniższym schematem dawkowania określonym w Tabeli 1.

Tabela 1 Schemat dawkowania

Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dni	Dawka epkorytamabu (mg) ^a
Co tydzień	Cykl 1.	1	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)
		8	0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)
		15	48 mg (pierwsza pełna dawka)
		22	48 mg
Co tydzień	Cykle 2.-3.	1, 8, 15, 22	48 mg
Co dwa tygodnie	Cykle 4.-9.	1, 15	48 mg
Co cztery tygodnie	Cykle 10.+	1	48 mg
^a 0,16 mg to dawka początkowa, 0,8 mg jest dawką pośrednią, a 48 mg to pełna dawka.			

Produkt leczniczy Tepkinly należy podawać do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Szczegółowe informacje na temat zalecanej premedykacji w związku z zespołem uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) zawarte są w Tabeli 2.

Tabela 2 Premedykacja przed podaniem epkorytamabu

Cykl	Pacjent wymagający premedykacji	Premedykacja	Sposób podawania
Cykl 1.	Wszyscy pacjenci	Prednizolon (100 mg doustnie lub dożylnie) lub deksametazon (15 mg doustnie lub dożylnie) lub równoważny produkt leczniczy	<ul style="list-style-type: none"> • 30-120 minut przed każdym cotygodniowym podaniem epkorytamabu • Następnie przez trzy kolejne dni po każdym cotygodniowym podaniu epkorytamabu w cyklu 1.
		<ul style="list-style-type: none"> • Difenhydramina (50 mg doustnie lub dożylnie) lub równoważny produkt leczniczy • Paracetamol (650 do 1 000 mg doustnie) 	<ul style="list-style-type: none"> • 30-120 minut przed każdym cotygodniowym podaniem epkorytamabu
Cykl 2. i kolejne	Pacjenci, u których wystąpił CRS stopnia 2. lub 3. ^a przy poprzedniej dawce	Prednizolon (100 mg doustnie lub dożylnie) lub deksametazon (15 mg doustnie lub dożylnie) lub równoważny produkt leczniczy	<ul style="list-style-type: none"> • 30-120 minut przed kolejnym podaniem epkorytamabu po zdarzeniu CRS stopnia 2. lub 3.^a • I przez trzy następne dni po kolejnym podaniu epkorytamabu. Postępowanie należy powtarzać podczas kolejnych cykli, do momentu podania epkorytamabu bez wystąpienia zdarzenia CRS w stopniu 2. lub wyższym.
^a W przypadku wystąpienia zdarzenia CRS o nasileniu stopnia 4. należy zakończyć leczenie epkorytamabem.			

Zdecydowanie rekomenduje się stosowanie leków profilaktycznych przeciwko zapaleniu płuc wywoływanym przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP) i zakażeniu wirusem opryszczki, zwłaszcza u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują kortykosteroidy.

Produkt leczniczy Tepkinly należy podawać pacjentom odpowiednio nawodnionym. Zaleca się, aby pacjenci, którzy mają podwyższone ryzyko wystąpienia klinicznego zespołu rozpadu guza (ang. *clinical tumour lysis syndrome*, CTLS), byli nawadniani i profilaktycznie otrzymywali produkt leczniczy obniżający stężenie kwasu moczowego.

Po podaniu epkorytamabu należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS i (lub) zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS). Pacjenci powinni być hospitalizowani przez 24 godziny po podaniu dawki 48 mg w 15. dniu cyklu 1. w celu monitorowania objawów przedmiotowych i podmiotowych wystąpienia CRS i (lub) ICANS. Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z CRS i ICANS oraz o konieczności zgłoszenia się po natychmiastową pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych w dowolnym momencie terapii (patrz punkt 4.4).

Modyfikacje dawki i postępowanie w przypadku działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

U pacjentów leczonych epkorytamabem może wystąpić CRS.

Należy ocenić inne przyczyny gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia oraz podjąć ich leczenie.

W przypadku podejrzenia CRS należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w Tabeli 3.

Pacjentów, u których wystąpił CRS, należy częściej monitorować podczas kolejnego zaplanowanego podania epkorytamabu.

Tabela 3 Stopnie CRS i wytyczne dotyczące postępowania

Stopień ^a	Zalecane leczenie	Modyfikacja dawki epkorytamabu
Stopień 1. <ul style="list-style-type: none"> Gorączka (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) 	<p>Zapewnić leczenie wspomagające, takie jak zastosowanie leków przeciwgorączkowych i nawadnianie dożylnie</p> <p>Można wdrożyć leczenie deksametazonem^b</p> <p>W przypadku zaawansowanego wieku, dużej masy guza, krążących komórek nowotworowych, gorączki odpornej na leki przeciwgorączkowe</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy rozważyć terapię antycytokinową, tocilizumab^d <p>W przypadku CRS z jednoczesnym ICANS należy odnieść się do informacji w Tabeli 4</p>	Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia CRS
Stopień 2. <ul style="list-style-type: none"> Gorączka (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) 	<p>Zapewnić leczenie wspomagające, takie jak zastosowanie leków przeciwgorączkowych i nawadnianie dożylnie</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie deksametazonu^b</p>	Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia CRS

Stopień ^a	Zalecane leczenie	Modyfikacja dawki epkorytamabu
<ul style="list-style-type: none"> • Niedociśnienie niewymagające podania leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych <p>i (lub)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedotlenienie wymagające podania tlenu o niskim przepływie^e za pośrednictwem kaniuli nosowej lub bezpośredniego strumienia kierowanego na twarz/przedmuchiwanie 	<p>Zaleca się zastosowanie terapii antycytokinowej, tocilizumabu^d</p> <p>Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy podawać dożylnie alternatywne leki immunosupresyjne^g i metyloprednizolon w dawce 1 000 mg/dobę aż do uzyskania poprawy klinicznej <p>W przypadku CRS z jednoczesnym ICANS należy odnieść się do informacji w Tabeli 4</p>	
<p>Stopień 3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gorączka (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) <p>i</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedociśnienie wymagające podania leku wywołującego skurcz naczyń krwionośnych z wazopresyną lub bez wazopresyny <p>i (lub)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedotlenienie wymagające podania tlenu o wysokim przepływie^f za pośrednictwem kaniuli nosowej, maski na twarz, maski tlenowej z workiem lub maski Venturiego 	<p>Zapewnić leczenie wspomagające, takie jak zastosowanie leków przeciwgorączkowych i nawadnianie dożylnie</p> <p>Należy podać deksametazon^c</p> <p>Zaleca się zastosowanie terapii antycytokinowej, tocilizumabu^d</p> <p>Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy podawać dożylnie alternatywne leki immunosupresyjne^g i metyloprednizolon w dawce 1 000 mg/dobę aż do uzyskania poprawy klinicznej <p>W przypadku CRS z jednoczesnym ICANS należy odnieść się do informacji w Tabeli 4</p>	<p>Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia CRS</p> <p>Jeśli zdarzenie CRS o nasileniu stopnia 3. trwa dłużej niż 72 godziny, należy zakończyć stosowanie epkorytamabu</p> <p>Jeśli wystąpią więcej niż 2 oddzielne zdarzenia CRS o nasileniu stopnia 3., nawet jeśli nasilenie każdego zdarzenia ustąpiło do stopnia 2. w ciągu 72 godzin, należy zakończyć stosowanie epkorytamabu</p>
<p>Stopień 4.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gorączka (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) <p>i</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedociśnienie wymagające ≥ 2 leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych (z wyłączeniem wazopresyny) <p>i (lub)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedotlenienie wymagające wentylacji z dodatnim ciśnieniem (np. CPAP, BiPAP, intubacji i wentylacji mechanicznej) 	<p>Zapewnić leczenie wspomagające, takie jak zastosowanie leków przeciwgorączkowych i nawadnianie dożylnie</p> <p>Należy podać deksametazon^c</p> <p>Zaleca się zastosowanie terapii antycytokinowej, tocilizumabu^d</p> <p>Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy podawać dożylnie alternatywne leki immunosupresyjne^g i metyloprednizolon w dawce 1 000 mg/dobę aż do uzyskania poprawy klinicznej <p>W przypadku CRS z jednoczesnym ICANS należy odnieść się do informacji w Tabeli 4</p>	<p>Zakończyć leczenie epkorytamabem</p>

Stopień ^a	Zalecane leczenie	Modyfikacja dawki epkorytamabu
^a Stopnie CRS zgodnie z konsensusem przyjętym przez Amerykańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. <i>American Society for Transplant and Cellular Therapy, ASTCT</i>) ^b Należy podać deksametazon w dawce 10-20 mg na dobę (lub równoważny produkt leczniczy) ^c Należy podawać deksametazon dożylnie w dawce 10-20 mg co 6 godzin ^d Tocilizumab 8 mg/kg mc. dożylnie przez 1 godzinę (nie przekraczać 800 mg w jednej dawce). W razie potrzeby powtórzyć podanie tocilizumabu po co najmniej 8 godzinach. Maksymalnie 2 dawki w ciągu 24 godzin ^e Tlen o niskim przepływie definiuje się jako tlen dostarczany z szybkością < 6 l/minutę ^f Tlen o wysokim przepływie definiuje się jako tlen dostarczany z szybkością ≥ 6 l/minutę ^g Riegler L i wsp. (2019)		

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ICANS. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. W przypadku podejrzenia ICANS należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w Tabeli 4.

Tabela 4 Stopnie ICANS i wytyczne dotyczące postępowania

Stopień ^a	Zalecane leczenie	Modyfikacja dawki epkorytamabu
Stopień 1.^b Wynik ICE ^c 7-9 ^b lub obniżony poziom świadomości ^b : pacjent budzi się spontanicznie	Leczenie deksametazonem ^d Rozważyć niesedacyjne leki przeciwdrgawkowe (np. lewetyracetam) do czasu ustąpienia ICANS Bez jednoczesnego występowania CRS: <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się terapii antycytokinowej W przypadku, gdy ICANS występuje jednocześnie z CRS: <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie deksametazonem^d • Jeśli to możliwe, wybrać leki immunosupresyjne^e alternatywne dla tocilizumabu 	Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia
Stopień 2.^b Wynik ICE ^c 3-6 lub obniżony poziom świadomości ^b : pacjent budzi się po usłyszaniu głosu	Leczenie deksametazonem ^f Rozważyć niesedacyjne leki przeciwdrgawkowe (np. lewetyracetam) do czasu ustąpienia ICANS Bez jednoczesnego występowania CRS: <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się terapii antycytokinowej W przypadku, gdy ICANS występuje jednocześnie z CRS: <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie deksametazonem^d • Jeżeli to możliwe, wybrać leki immunosupresyjne^e alternatywne dla tocilizumabu 	Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia

Stopień ^a	Zalecane leczenie	Modyfikacja dawki epkorytamabu
<p>Stopień 3.^b Wynik ICE^c 0-2 lub obniżony poziom świadomości^b: pacjent budzi się tylko po zastosowaniu bodźca dotykowego lub napad drgawkowy^b, albo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakikolwiek napad, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • napady niedrgawkowe widoczne na elektroencefalogramie (EEG), które ustępują po interwencji, lub podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe: ogniskowy/miejscowy obrzęk^b w badaniu neuroobrazowania^c 	<p>Leczenie deksametazonem^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku braku odpowiedzi rozpocząć podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 000 mg/dobę <p>Rozważyć niesedacyjne leki przeciwdrgawkowe (np. lewetyracetam) do czasu ustąpienia ICANS</p> <p>Bez jednoczesnego występowania CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się terapii antycytokinowej <p>W przypadku, gdy ICANS występuje jednocześnie z CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie deksametazonem <ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku braku odpowiedzi rozpocząć podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 000 mg/dobę • Jeżeli to możliwe, wybrać leki immunosupresyjne^e alternatywne dla tocilizumabu 	<p>Zakończyć leczenie epkorytamabem</p>
<p>Stopień 4.^b Wynik ICE^c: ^b 0</p> <p>lub obniżony poziom świadomości^b, albo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent nie reaguje na bodźce lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych, aby się obudzić, lub • stupor lub śpiączka, <p>lub napad drgawkowy^b, albo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zagrażający życiu przedłużający się napad (> 5 minut), lub • powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do stanu wyjściowego pomiędzy nimi, lub <p>objawy motoryczne^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • głębokie ogniskowe osłabienie motoryczne, takie jak niedowład połowiczny lub niedowład poprzeczny, lub podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe/obrzęk mózgu^b z objawami 	<p>Leczenie deksametazonem^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku braku odpowiedzi rozpocząć podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 000 mg/dobę <p>Rozważyć niesedacyjne leki przeciwdrgawkowe (np. lewetyracetam) do czasu ustąpienia ICANS</p> <p>Bez jednoczesnego występowania CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się terapii antycytokinowej <p>W przypadku, gdy ICANS występuje jednocześnie z CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie deksametazonem <ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku braku odpowiedzi rozpocząć podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 000 mg/dobę • Jeżeli to możliwe, wybrać leki immunosupresyjne^e alternatywne dla tocilizumabu 	<p>Zakończyć leczenie epkorytamabem</p>

Stopień ^a	Zalecane leczenie	Modyfikacja dawki epkorytamabu
przedmiotowymi/podmiotowymi, takimi jak: <ul style="list-style-type: none"> rozlany obrzęk mózgu w badaniu neuroobrazowym lub pozycja ciała w odmóżdzeniu lub odkorowaniu, lub <ul style="list-style-type: none"> porażenie VI nerwu czaszkowego, lub tarcza zastoinowa, lub triada Cushinga 		
<p>^aStopnie ICANS zgodnie z konsensusem przyjętym przez Amerykańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. <i>American Society for Transplant and Cellular Therapy</i>, ASTCT)</p> <p>^bStopień ICANS jest określany na podstawie najpoważniejszego zdarzenia (wynik ICE, poziom świadomości, napady drgawkowe, objawy motoryczne, podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe/obrzęk mózgu), którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie</p> <p>^cJeśli pacjent jest wybudzony i jest w stanie wykonać ocenę encefalopatii immunologicznych komórek efektorowych (ang. <i>Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy</i>, ICE), należy wziąć pod uwagę: orientację (orientuje się co do roku, miesiąca, miasta, szpitala = 4 punkty); nazewnictwo (nazwij 3 przedmioty, np. wskaż na zegar, długopis, guzik = 3 punkty); wykonywanie poleceń: (np. „pokaż mi 2 palce” lub „zamknij oczy i wystaw język” = 1 punkt); umiejętność pisania (umiejętność pisania standardowego zdania = 1 punkt) oraz uwagę (liczy wstecz od 100 przez dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent jest nieprzytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (Stopień 4. ICANS) = 0 punktów</p> <p>^dNależy podawać deksametazon dożylnie w dawce 10 mg co 12 godzin</p> <p>^eRiegler L i wsp. (2019)</p> <p>^fDeksametazon dożylnie w dawce 10-20 mg co 12 godzin</p> <p>^gDeksametazon dożylnie w dawce 10-20 mg co 6 godzin</p>		

Tabela 5 Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych

Działanie niepożądane ¹	Nasilenie ¹	Postępowanie
Zakażenia (patrz punkt 4.4)	Stopnie 1.-4.	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać stosowanie epkorytamabu u pacjentów z czynnym zakażeniem do czasu ustąpienia zakażenia W przypadku nasilenia stopnia 4. należy rozważyć zakończenie leczenia produktem leczniczym Tepkinly
Neutropenia lub gorączka neutropeniczna (patrz punkt 4.8)	Bezwzględna liczba neutrofilii mniejsza niż $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać stosowanie epkorytamabu do czasu uzyskania bezwzględnej liczby neutrofilii równej $0,5 \times 10^9/l$ lub wyższej
Małopłytkowość (patrz punkt 4.8)	Liczba płytek krwi mniejsza niż $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać stosowanie epkorytamabu do czasu uzyskania liczby płytek krwi równej $50 \times 10^9/l$ lub wyższej
Inne działania niepożądane (patrz punkt 4.8)	Stopień 3. lub wyższy	<ul style="list-style-type: none"> Wstrzymać stosowanie epkorytamabu do czasu, gdy nasilenie objawów toksyczności zmniejszy się do stopnia 1. lub osiągnięty zostanie stan wyjściowy.
¹ Na podstawie klasyfikacji nasilenia działań niepożądanych (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI CTCAE)), wersja 5.0.		

Pominięcie lub opóźnienie dawki

Należy ponownie rozpocząć podawanie epkorytamabu zgodnie z zasadami opisanymi dla cyklu 1. (ze stopniowym zwiększaniem dawki i profilaktyką CRS) w następujących sytuacjach:

- Jeśli między dawką początkową (0,16 mg) a dawką pośrednią (0,8 mg) upłynęło więcej niż 8 dni, lub
- Jeśli między dawką pośrednią (0,8 mg) a pierwszą pełną dawką (48 mg) upłynęło więcej niż 14 dni, lub
- Jeśli między podaniem pełnych dawek (48 mg) upłynęło więcej niż 6 tygodni.

Po ponownym podaniu epkorytamabu zgodnie z zasadami dla cyklu 1. pacjent powinien wznowić leczenie w dniu 1. następnego zaplanowanego cyklu leczenia (po cyklu, w którym przyjęto dawkę z opóźnieniem).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Uważa się, że dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek. Nie przeprowadzono badań dotyczących epkorytamabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek. Nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Uważa się, że dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących epkorytamabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako stężenie bilirubiny całkowitej > 3 razy górna granica normy (GGN) i dowolna wartość AspAT), a dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako stężenie bilirubiny całkowitej > 1,5- do 3 razy GGN i dowolna wartość AspAT) są ograniczone. Nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tepkinly u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tepkinly jest przeznaczony do podania podskórnego i należy go podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, najlepiej w dolną część brzucha lub udo. Zaleca się zmianę miejsca wstrzyknięcia z lewej na prawą stronę lub odwrotnie, zwłaszcza podczas cotygodniowego schematu podawania (tj. cykli 1.-3.).

Instrukcja dotycząca przygotowania dawki produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

U pacjentów otrzymujących epkorytamab wystąpił zespół uwalniania cytokin (CRS), który może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Do najczęstszych objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS należą gorączka, niedociśnienie i niedotlenienie. Inne objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, które wystąpiły u więcej niż dwóch pacjentów, obejmują dreszcze, tachykardię, ból głowy i duszność.

Większość zdarzeń CRS wystąpiła w trakcie cyklu 1. i była związana z podaniem pierwszej pełnej dawki epkorytamabu. Należy podawać profilaktycznie kortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia CRS (patrz punkt 4.2).

Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS po podaniu epkorytamabu. Pacjenci powinni być hospitalizowani przez 24 godziny po podaniu dawki 48 mg w 15 dniu cyklu 1. w celu monitorowania objawów przedmiotowych i podmiotowych wystąpienia CRS. W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS należy rozpocząć leczenie podtrzymujące tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, w zależności od sytuacji (patrz punkt 4.2, Tabela 3). Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z CRS oraz o konieczności zgłoszenia się po natychmiastową pomoc medyczną w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych w dowolnym momencie terapii. Postępowanie w przypadku wystąpienia CRS zależy od stopnia jego nasilenia i może wymagać tymczasowego opóźnienia podania epkorytamabu lub zakończenia leczenia (patrz punkt 4.2).

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

U pacjentów otrzymujących epkorytamab wystąpiły przypadki ICANS, w tym zdarzenie zakończone zgonem. ICANS może objawiać się afazją, zmienionym poziomem świadomości, upośledzeniem zdolności poznawczych, osłabieniem motorycznym, napadami drgawkowymi i obrzękiem mózgu.

Większość przypadków ICANS miała miejsce w trakcie 1. cyklu leczenia epkorytamabem, przy czym niektóre wystąpiły z opóźnieniem.

Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ICANS po podaniu epkorytamabu. Pacjenci powinni być hospitalizowani przez 24 godziny po podaniu dawki 48 mg w 15. dniu cyklu 1. w celu monitorowania objawów przedmiotowych i podmiotowych wystąpienia ICANS. W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych ICANS należy rozpocząć leczenie odpowiednio kortykosteroidami i lekami przeciwdrgawkowymi, które nie mają działania uspokajającego (patrz punkt 4.2). Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z ICANS oraz o możliwości wystąpienia tych zdarzeń z opóźnieniem. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się po natychmiastową pomoc medyczną w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych w dowolnym momencie terapii. Należy opóźnić lub zakończyć leczenie epkorytamabem zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 4.2).

Ciężkie zakażenia

Leczenie epkorytamabem może prowadzić do zwiększonego ryzyka zakażeń. W badaniach klinicznych obserwowano ciężkie lub śmiertelne zakażenia u pacjentów leczonych epkorytamabem (patrz punkt 4.8).

Należy unikać podawania epkorytamabu pacjentom, u których występują klinicznie istotne aktywne zakażenia ogólnoustrojowe.

W razie potrzeby należy podać profilaktycznie leki przeciwdrobnoustrojowe przed i podczas leczenia epkorytamabem (patrz punkt 4.2). Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed i po podaniu epkorytamabu, a także odpowiednio leczyć. W przypadku gorączki neutropenicznej pacjentów należy ocenić pod kątem zakażenia i leczyć antybiotykami, płynami i z wykorzystaniem innego leczenia podtrzymującego, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Zespół rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS)

U pacjentów otrzymujących epkorytamab zgłaszano wystąpienie zespołu rozpadu guza (patrz punkt 4.8). Pacjentom ze zwiększonym ryzykiem TLS zaleca się nawodnienie i profilaktyczne leczenie produktem leczniczym obniżającym stężenie kwasu moczowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych TLS, zwłaszcza pacjentów z dużą masą guza lub szybko proliferującymi guzami oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów należy monitorować pod kątem wyników badań biochemicznych krwi, a nieprawidłowości należy szybko leczyć.

Zaostrzenie objawów nowotworu (ang. *tumour flare*)

U pacjentów leczonych epkorytamabem zgłaszano przypadki zaostrzenia objawów nowotworu (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować miejscowy ból i obrzęk. Zgodnie z mechanizmem działania epkorytamabu, zaostrzenie objawów nowotworu jest prawdopodobnie spowodowane napływem limfocytów T do miejsc w obrębie guza po podaniu epkorytamabu.

Nie zidentyfikowano specyficznych czynników ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów nowotworu, jednak istnieje zwiększone ryzyko pogorszenia stanu zdrowia i zachorowalności z powodu efektu masy, który jest zjawiskiem wtórnym do zaostrzenia objawów nowotworu u pacjentów z masywnymi guzami zlokalizowanymi w pobliżu dróg oddechowych i (lub) ważnego narządu. Pacjenci leczeni epkorytamabem powinni być monitorowani i oceniani pod kątem zaostrzenia objawów nowotworu w kluczowych lokalizacjach anatomicznych.

Choroba z utratą ekspresji CD20

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z DLBCL z negatywnym wynikiem ekspresji CD20 leczonych produktem leczniczym Tepkinly i jest możliwe, że pacjenci z tej grupy mogą odnosić mniejszą korzyść w porównaniu z pacjentami z DLBCL z pozytywną ekspresją DC20. Należy rozważyć potencjalne ryzyka i korzyści związane z leczeniem produktem leczniczym Tepkinly pacjentów z DLBCL z utratą ekspresji CD20.

Karta pacjenta

Lekarz musi poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia CRS i ICANS oraz wszelkich objawach przedmiotowych i podmiotowych CRS i ICANS. Pacjentów należy poinstruować, aby natychmiast zwrócili się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS i (lub) ICANS. Pacjenci powinni otrzymać kartę pacjenta i zostać poinstruowani, aby nosić kartę przez cały czas. Ta karta opisuje objawy CRS i ICANS, które jeśli wystąpią, powinny skłonić pacjenta do natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Immunizacja

Podczas terapii epkorytamabem nie należy podawać szczepionek żywych i (lub) żywych atenuowanych. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów, którzy otrzymali szczepionki żywe.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej fiołce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 21,9 mg sorbitolu w każdej fiołce, co odpowiada 27,33 mg/ml.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Przejściowe podwyższenie stężeń niektórych cytokin prozapalnych przez epkorytamab może hamować aktywność enzymu CYP450. Na początku leczenia epkorytamabem u pacjentów leczonych substratami CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym należy rozważyć monitorowanie leczenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia epkorytamabem i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Przed rozpoczęciem leczenia epkorytamabem należy sprawdzić czy pacjentki w wieku rozrodczym nie są w ciąży.

Ciąża

Ze względu na mechanizm działania, epkorytamab podawany kobietom w okresie ciąży może powodować uszkodzenie płodu, w tym limfocytopenię limfocytów B i zmiany w prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania epkorytamabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu epkorytamabu na reprodukcję. Przeciwciała IgG1, takie jak epkorytamab, mogą przedostawać się do łożyska, powodując narażenie płodu. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Epkorytamab nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy epkorytamab przenika do mleka ludzkiego lub ma wpływ na produkcję mleka. Ponieważ wiadomo, że immunoglobuliny IgG są obecne w mleku, narażenie noworodka na epkorytamab może nastąpić poprzez transfer w okresie laktacji. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia epkorytamabem i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu epkorytamabu na płodność (patrz punkt 5.3). Wpływ epkorytamabu na płodność u mężczyzn i kobiet jest nieznan.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Epkorytamab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS należy poinformować pacjentów o konieczności zachowania ostrożności podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych, jazdy na rowerze lub używania ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn (lub unikanie tych czynności w przypadku wystąpienia objawów).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Bezpieczeństwo stosowania epkorytamabu oceniano w nierandomizowanym jednoramiennym badaniu z udziałem 167 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie LBCL (ang. *large B-cell lymphoma*) po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej i obejmowało wszystkich pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do przyjmowania dawki 48 mg, i otrzymali co najmniej jedną dawkę epkorytamabu.

Mediana czasu trwania ekspozycji na epkorytamab wynosiła 3,7 miesiąca (zakres: 0 do 25 miesięcy).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były CRS, zmęczenie, neutropenia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból mięśniowo-szkieletowy, ból brzucha, gorączka, nudności i biegunka.

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 52% pacjentów. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym ($\geq 10\%$) był zespół uwalniania cytokin (31%). U siedmiu pacjentów (4,2%) wystąpiło śmiertelne działanie niepożądane (zapalenie płuc u 3 (1,8%) pacjentów, zakażenie wirusowe u 3 (1,8%) pacjentów i ICANS u 1 (0,6%) pacjenta).

Działania niepożądane, które doprowadziły do zakończenia leczenia, wystąpiły u 6,6% pacjentów. Zakończenie leczenia epkorytamabem z powodu zapalenia płuc wystąpiło u 6 (3,6%) pacjentów, z powodu zakażenia wirusowego u 3 (1,8%) pacjentów i z powodu CRS, ICANS lub zmęczenia każde u 1 (0,6%) pacjenta.

Opóźnienia przyjęcia dawki z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 32% pacjentów. Działania niepożądane prowadzące do opóźnienia podania dawki ($\geq 3\%$) obejmowały zakażenia wirusowe (9,6%), CRS (7,2%), neutropenię (4,8%), gorączkę (3,0%) i małopłytkowość (3,0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane dotyczące epkorytamabu zgłaszane w ramach badań klinicznych (Tabela 6) wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są przedstawiane w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 6 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie LBCL leczonych epkorytamabem w badaniu GCT3013-01

Klasyfikacja układów i narządów/preferowana nazwa działania niepożądanego	Wszystkie stopnie	Stopień 3.-4.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenie wirusowe ^a	Bardzo często	Często
Zapalenie płuc ^b	Bardzo często	Często
Zakażenie górnych dróg oddechowych ^c	Często	Często
Zakażenia grzybicze ^d	Często	
Posocznica ^e	Często	Często
Zapalenie tkanki łącznej	Często	Często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		
Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu <i>tumour flare</i>)	Często	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Neutropenia ^f	Bardzo często	Bardzo często

Niedokrwistość ^g	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość ^h	Bardzo często	Często
Limfopenia ⁱ	Często	Często
Gorączka neutropeniczna	Często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego		
Zespół uwalniania cytokin ^j	Bardzo często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Zmniejszony apetyt	Bardzo często	Niezbyt często
Hipofosfatemia	Często	Często
Hipokaliemia	Często	Niezbyt często
Hipomagnezemia	Często	
Zespół rozpadu guza ^k	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Bardzo często	Niezbyt często
Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego ^j	Często	
Zaburzenia serca		
Zaburzenia rytmu serca ^l	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Wysięk opłucnowy	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Ból brzucha ^m	Bardzo często	Często
Nudności	Bardzo często	Często
Biegunka	Bardzo często	
Wymioty	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka ⁿ	Często	
Świąd	Często	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból mięśniowo-szkieletowy ^o	Bardzo często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Zmęczenie ^p	Bardzo często	Często
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^q	Bardzo często	
Gorączka ^r	Bardzo często	Niezbyt często
Obrzęk ^s	Bardzo często	Często
Badania diagnostyczne		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	Często	Często
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często	
Zwiększone stężenie sodu we krwi ^t	Często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej	Często	

Stopień działania niepożądanego określono według wspólnej terminologii kryteriów dla zdarzeń niepożądanych (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), wersja 5.0

^aZakażenie wirusowe, w tym bezobjawowy COVID-19, COVID-19, zakażenie wywołane przez wirus cytomegalii, reaktywacja zakażenia wywołanego przez wirus cytomegalii, zapalenie jelit wywołane przez wirusy, opryszczka pospolita, półpasiec oraz opryszczka w jamie ustnej

^bZapalenie płuc, w tym zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 oraz zapalenie płuc

^cZakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie krtani, zapalenie gardła, zakażenie wywołane przez syncytialny wirus oddechowy, nieżyt nosa, zakażenie rinowirusem oraz zakażenie górnych dróg oddechowych

^dZakażenie grzybicze, w tym zakażenie wywołane *Candida*, kandydoza przelyku oraz kandydoza jamy

ustnej

^ePosocznica, w tym bakteriemia, posocznica oraz wstrząs septyczny

^fNeutropenia, w tym neutropenia i zmniejszona liczba neutrofilii

^gNiedokrwistość obejmuje niedokrwistość i zmniejszone stężenie ferrytyny w surowicy

^hMałopłytkowość, w tym zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość

ⁱLimfopenia, w tym zmniejszenie liczby limfocytów i limfopenia

^jStopnie nasilenia działań niepożądanych CRS i ICANS są zgodne z kryteriami Amerykańskiego Towarzystwa ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT)

^kZespół rozpadu guza oceniono w oparciu o kryteria Cairo-Bishop

^lZaburzenia rytmu serca, w tym bradykardia, bradykardia zatokowa, tachykardia zatokowa, częstoskurcz nadkomorowy oraz tachykardia

^mBól brzucha, w tym dyskomfort w brzuchu, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu oraz tkliwość brzuszna

ⁿWysypka, w tym wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa oraz wysypka krostkowa

^oBól mięśniowo-szkieletowy, w tym ból pleców, ból kości, ból w boku, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni (ang. *myalgia*), ból szyi, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, ból, ból w kończynie oraz ból kręgosłupa

^pZmęczenie, w tym osłabienie, zmęczenie oraz senność

^qReakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym zasiniaczenie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, hipertrofia w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, obrzmienie w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia oraz pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia

^rGorączka, w tym podwyższona temperatura ciała i gorączka

^sObrzęk w tym obrzęk twarzy, obrzęk uogólniony, obrzęk, obrzęk obwodowy oraz opuchlizna obwodowa

^tZwiększone stężenie sodu we krwi, w tym zwiększone stężenie sodu we krwi i hiponatremia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

CRS jakiegokolwiek stopnia wystąpił u 51% (85/167) pacjentów leczonych epkorytamabem. CRS stopnia 1. wystąpił u 31% pacjentów, stopnia 2. u 17% pacjentów, a stopnia 3. u 3,0% pacjentów. CRS wystąpił ponownie u 17% pacjentów. CRS dowolnego stopnia wystąpił u 6,6% pacjentów po podaniu dawki początkowej (1. dzień cyklu 1.), u 13% po podaniu dawki pośredniej (8. dzień cyklu 1.), u 44% po podaniu pierwszej pełnej dawki (15. dzień cyklu 1.), u 4,6% po podaniu drugiej pełnej dawki (22. dzień cyklu 1.) oraz u 2,8% po podaniu trzeciej pełnej dawki (1. dzień cyklu 2.) lub później. Mediana czasu do wystąpienia CRS od ostatniej podanej dawki epkorytamabu wyniosła 2 dni (zakres: 1 do 11 dni). Mediana czasu do wystąpienia od podania pierwszej pełnej dawki wyniosła 20,2 godziny (zakres: 0,2 do 7 dni). CRS ustąpił u 100% pacjentów, a mediana czasu trwania zdarzeń CRS wyniosła 2 dni (zakres: 0,1 do 27 dni).

Spośród 85 pacjentów, u których wystąpił CRS, najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS obejmowały gorączkę 99%, niedociśnienie 31% i niedotlenienie 19%. Pozostałe objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, które wystąpiły u więcej niż dwóch pacjentów, obejmowały dreszcze (11%), tachykardię (w tym tachykardię zatokową (9%)), duszność (3,5%) i ból głowy (3,5%). Przemijająca zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AlAT lub AspAT > 3 x GGN) występowała jednocześnie z CRS u 2,4% pacjentów z CRS. Wytyczne na temat monitorowania i leczenia, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego

ICANS wystąpił u 6,0% pacjentów leczonych epkorytamabem, w tym u 4,2% - stopnia 1., a u 1,2% - stopnia 2. U jednego pacjenta (0,6%) wystąpiło zdarzenie ICANS stopnia 5. (śmiertelne). Mediana

czasu do pierwszego wystąpienia ICANS od rozpoczęcia leczenia epkorytamabem (1. dzień cyklu 1.) wyniosła 16,5 dnia (zakres: 8 do 141 dni). ICANS ustąpił u 90% (9/10) pacjentów po zastosowaniu leczenia podtrzymującego. Mediana czasu do ustąpienia ICANS wyniosła 5 dni (zakres: 1 do 9 dni). Spośród 10 pacjentów z ICANS, początek ICANS miał miejsce przed CRS u 20% pacjentów, jednocześnie z CRS u 40%, po wystąpieniu CRS u 10% i bez CRS u 30%.

Ciężkie zakażenia

Ciężkie zakażenia jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 25% pacjentów leczonych epkorytamabem. Najczęstsze ciężkie zakażenia obejmowały COVID-19 (6,6%), zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 (4,2%), zapalenie płuc (3,6%), posocznicę (2,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (1,8%), bakteriamię (1,2%) oraz wstrząs septyczny (1,2%). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego ciężkiego zakażenia od rozpoczęcia leczenia epkorytamabem (1. dzień cyklu 1.) wyniosła 56 dni (zakres: 4 do 631 dni), a mediana czasu trwania 15 dni (zakres: 4 do 125 dni). Zdarzenia stopnia 5. wystąpiły u 7 (4,2%) pacjentów.

Neutropenia

Neutropenia jakiegokolwiek stopnia wystąpiła u 31% pacjentów, z czego 23% zdarzeń było stopnia 3.-4. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia neutropenii/zmniejszenia liczby neutrofilii wyniosła 65 dni (zakres: 1 do 750 dni), a mediana czasu trwania 15 dni (zakres: 2 do 155 dni). Spośród 51 pacjentów, u których wystąpiły przypadki neutropenii/zmniejszenia liczby neutrofilii, 51% otrzymało G-CSF w celu leczenia zdarzeń.

Zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza (TLS) wystąpił u 1,8% pacjentów. U jednego pacjenta początek zdarzenia wystąpił w 14. dniu, a w 17. dniu zdarzenie ustąpiło. Dodatkowo u dwóch pacjentów początek wystąpił w 8. dniu i w 33. dniu i zdarzenia utrzymywały się u obu pacjentów do czasu zgonu; zgony były spowodowane postępowaniem choroby.

Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu tumour flare)

Zaostrzenie objawów nowotworu wystąpiło u 3,0% pacjentów. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie stopnia 2. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 17 dni (zakres 9 do 34 dni), a mediana czasu trwania wyniosła 15,5 dnia (zakres 1 do 50 dni).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy monitorować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych reakcji niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: jeszcze nie przydzielony

Mechanizm działania

Epkorytamab jest humanizowanym przeciwciałem bispecyficznym IgG1, które wiąże się ze specyficznym zewnątrzkomórkowym epitopem CD20 na limfocytach B i z CD3 na limfocytach T. Aktywność epkorytamabu zależy od jednoczesnego zaangażowania komórek nowotworowych wykazujących ekspresję CD20 i endogennych limfocytów T wykazujących ekspresję CD3 przez epkorytamab, który indukuje specyficzną aktywację limfocytów T i zabijanie komórek wykazujących ekspresję CD20 za pośrednictwem limfocytów T.

Region Fc epkorytamabu jest wyciszony, aby zapobiec aktywacji efektorowych mechanizmów odpornościowych niezależnych od celu, takich jak cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), cytotoksyczność komórkowa zależna od dopełniacza (ang. *complement-dependent cellular cytotoxicity*, CDC) i fagocytoza komórkowa zależna od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP).

Działanie farmakodynamiczne

Epkorytamab wywoływał szybki i trwały ubytek krążących limfocytów B (zdefiniowany jako liczba limfocytów B CD19 < 10 komórek/ μ l u pacjentów z wykrywalnymi limfocytami B na początku leczenia). U 21% pacjentów (n = 33) na początku leczenia wykryto krążące limfocyty B. Bezpośrednio po każdej dawce w cyklu 1. obserwowano przejściowe zmniejszenie liczby krążących limfocytów T, po którym następowała ekspansja limfocytów T w kolejnych cyklach.

Po podskórnym podaniu epkorytamabu wystąpiło przejściowe i niewielkie podwyższenie stężenia wybranych krążących cytokin (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 oraz IL-10), głównie po podaniu pierwszej pełnej dawki (48 mg), przy czym maksymalne stężenie odnotowano 1 do 4 dni po podaniu dawki. Wartości stężenia cytokin wróciły do punktu wyjściowego przed podaniem następczej pełnej dawki, jednak wzrost stężenia cytokin można było również zaobserwować po cyklu 1.

Immunogenność

Często wykrywano przeciwciała przeciwlkowe (ang. *anti-drug antibodies*, ADA). W badaniach GCT3013-01 i GCT3013-04 częstość występowania ADA pojawiających się w trakcie leczenia zatwierdzonym schematem dawkowania z użyciem dawki 48 mg w docelowej populacji pacjentów z DLBCL wynosiła odpowiednio 2,9% (2,9% wyników dodatnich, 2,9% wyników nieokreślonych i 94,3% wyników ujemnych, N = 140 pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie oceny) i 2,6% (2,6% wyników dodatnich, 2,6% wyników nieokreślonych i 94,9% wyników ujemnych, N = 39 pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie oceny). Nie stwierdzono wpływu ADA na farmakokinetykę, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania, jednak dane są nadal ograniczone. Nie oceniano przeciwciał neutralizujących.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie GCT3013-01 było prowadzonym metodą otwartej próby, wielokohortowym, wielośrodkowym, jednoramiennym badaniem, w którym oceniano stosowanie epkorytamabu w monoterapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B (ang. *large B-cell lymphoma*, LBCL) po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej, w tym z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL). Badanie obejmuje część dotyczącą zwiększania dawki i część podtrzymania dawki. Część podtrzymania dawki objęła kohortę z agresywnym chłoniakiem nie-Hodgkina (ang. *aggressive*

non-Hodgkin lymphoma, aNHL), kohortę z indolentnym chłoniakiem nie-Hodgkina (ang. *indolent non-Hodgkin lymphoma*, iNHL) oraz kohortę z chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle-cell lymphoma*, MCL). Główna kohorta aNHL obejmowała pacjentów z LBCL (N = 157), w tym pacjentów z DLBCL (N = 139, 12 pacjentów z rearanżacjami MYC, BCL2 i (lub) BCL6, tj. DH/TH), chłoniakiem o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (ang. *high-grade B-cell lymphoma*, HGBCL) (N = 9), chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (ang. *follicular lymphoma*, FL) (N = 5) oraz pacjentów z pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal B-cell lymphoma*, PMBCL) (N = 4). W kohorcie DLBCL, u 29% (40/139) pacjentów DLBCL rozwinął się w wyniku transformacji z indolentnego chłoniaka. Pacjenci włączani do badania klinicznego musieli mieć nowotwór z dojrzałych komórek B CD20+ zgodnie z klasyfikacją WHO 2016 lub klasyfikacją WHO 2008 udokumentowany na podstawie reprezentatywnego raportu patologicznego, niepowodzenie wcześniejszego autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) lub brak kwalifikacji do autologicznego HSCT, pacjenci, u których liczba limfocytów wynosiła $< 5 \times 10^9/l$ oraz pacjenci wcześniej leczeni co najmniej 1 terapią wykorzystującą przeciwciała monoklonalne przeciw antygenowi CD20.

Z badania wyłączono pacjentów z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez chłoniaka, którzy przeszli allogeniczne przeszczepienie HSCT lub przeszczepienie narządu litego, przewlekłymi chorobami zakaźnymi, pacjentów z rozpoznaną upośledzoną odpornością limfocytów T, klirensiem kreatyniny wynoszącym mniej niż 45 ml/min, aminotransferazą alaninową wynoszącą > 3 razy górna granica normy, frakcją wyrzutową serca mniejszą niż 45% oraz rozpoznaną klinicznie istotną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Skuteczność oceniano u 139 pacjentów z DLBCL, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę epkorytamabu podskórną (sc.) w cyklach co 4 tygodnie, tj. 28 dni. Monoterapię epkorytamabem stosowano w następujący sposób:

- Cykl 1.: 0,16 mg epkorytamabu w 1. dniu; 0,8 mg w 8. dniu; 48 mg w 15. dniu i 22. dniu
- Cykle 2.-3.: 48 mg epkorytamabu w 1., 8., 15. i 22. dniu
- Cykle 4.-9.: 48 mg epkorytamabu w 1. i 15. dniu
- Cykl 10. i kolejne: 48 mg epkorytamabu w 1. dniu

Pacjenci otrzymywali epkorytamab do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Dane demograficzne i charakterystykę wyjściową przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7 Dane demograficzne oraz charakterystyka wyjściowa pacjentów z DLBCL w badaniu GCT3013-01

Charakterystyka	(N = 139)
Wiek	
Mediana, lata (min., maks.)	66 (22, 83)
< 65 lat, n (%)	66 (47)
65 do < 75 lat, n (%)	44 (32)
≥ 75 lat, n (%)	29 (21)
Mężczyźni, n (%)	85 (61)
Rasa, n (%)	
Biała	84 (60)
Azjatycka	27 (19)
Inna	5 (4)
Nie zgłoszono	23 (17)
Status sprawności w skali ECOG, n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stopień zaawansowania choroby ^c przy wstępnej diagnozie, n (%)	
III	16 (12)

Charakterystyka	(N = 139)
IV	86 (62)
Liczba wcześniejszych linii terapii przeciwcłoniakowej	
Mediana (min., maks.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Historia choroby DLBCL, n (%)	
DLBCL <i>de novo</i>	97 (70)
DLBCL powstały w wyniku transformacji z chłoniaka indolentnego	40 (29)
Analiza FISH przeprowadzona przez centralne laboratorium ^d , N = 88	
Chłoniak z podwójną/potrójną translokacją (ang. <i>double/triple hit</i>), n (%)	12 (14)
Wcześniejsze autologiczne przeszczepienie HSCT	26 (19)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	
Wcześniejsza terapia CAR-T	53 (38)
Choroba pierwotnie oporna ^a	82 (59)
Oporność na ≥ 2 kolejne linie wcześniejszej terapii przeciwcłoniakowej ^b	104 (75)
Oporność na ostatnią linię ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej ^b	114 (82)
Oporność na wcześniejszą terapię anti-CD20	117 (84)
Oporność na terapię CAR-T	39 (28)
^a Pacjenta uważa się za pierwotnie opornego, jeśli jest oporny na terapię przeciwcłoniakową pierwszego rzutu. ^b Pacjenta uważa się za opornego na leczenie, jeśli wystąpi u niego progresja choroby w trakcie terapii lub w ciągu < 6 miesięcy po zakończeniu terapii. Uważa się, że u pacjenta nastąpił nawrót choroby, jeśli choroba powróciła w ciągu ≥ 6 miesięcy po zakończeniu terapii. ^c Zaawansowanie według klasyfikacji z Ann Arbor. ^d Laboratorium centralne przeprowadziło analizę FISH <i>post hoc</i> dostępnych diagnostycznych wycinków tkanki guza pobranych w punkcie wyjściowym od 88 pacjentów z DLBCL.	

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) określony według kryteriów z Lugano (2014) zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (ang. *Independent Review Committee*, IRC). Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 10,7 miesiąca (zakres: 0,3 do 17,9 miesiąca). Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 4,1 miesiąca (zakres: 0 do 18 miesięcy).

Tabela 8 Wyniki skuteczności w badaniu GCT3013-01 u pacjentów z DLBCL^a

Punkt końcowy Ocena IRC	Epkorytamab (N = 139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53,3; 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16,3; 30,9)
DOR ^b	
Mediana (95% CI), miesiące	15,5 (9,7, NR)
DOCR ^b	
Mediana (95% CI), miesiące	NR (12,0, NR)
TTR, mediana (zakres), miesiące	1,4 (1; 8,4)
CI = przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>); CR = odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>); DOR = czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>); DOCR = czas trwania odpowiedzi całkowitej (ang. <i>duration of complete response</i>); IRC = niezależny komitet oceniający (ang. <i>independent review committee</i>); ORR = całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>); PR = odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>); TTR = czas do odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>) ^a Określono według kryteriów z Lugano (2014) zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (IRC) ^b Obejmuje pacjentów z początkową progresją choroby (PD) według kryteriów z Lugano lub niejednoznaczna odpowiedzią (ang. <i>indeterminate response</i> , IR) według kryteriów LYRIC, u których później wystąpiła PR/CR.	

Mediana czasu do uzyskania CR wynosiła 2,6 miesiąca (zakres: 1,2 do 10,2 miesiąca).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego epkorytamab w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów z dojrzałych komórek B, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji dotyczącej planu badań dzieci i młodzieży (ang. *Paediatric Investigation Plan*, PIP) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę populacyjną po podskórnym podaniu epkorytamabu opisano zgodnie z modelem dwuprzędziałowym zakładającym wchłanianie podskórne pierwszego rzędu oraz eliminację uzależnioną od miejsc wiążących lek. Obserwowano umiarkowaną do wysokiej zmienność farmakokinetyki epkorytamabu, która charakteryzowała się zmiennością międzyosobniczą (ang. *inter-individual variability*, IIV), przy czym współczynnik zmienności parametrów PK epkorytamabu wahał się od 25,7% do 137,5% (ang. *coefficient of variation*, CV).

W oparciu o ekspozycję oszacowaną indywidualnie przy użyciu modelowania farmakokinetyki populacyjnej po podaniu zalecanej dawki epkorytamabu 48 mg sc. średnia geometryczna (% CV) C_{max} epkorytamabu wynosi 10,8 µg/ml (41,7%), a AUC_{0-7d} wynosi 68,9 doby*µg/ml (45,1%) pod koniec tygodniowego schematu dawkowania. Wartość C_{trough} w 12. tygodniu wynosi 8,4 (53,3%) µg/ml.

Średnia geometryczna (% CV) C_{max} epkorytamabu wynosi 7,52 $\mu\text{g/ml}$ (41,1%), a AUC_{0-14d} wynosi 82,6 doby* $\mu\text{g/ml}$ (49,3%) pod koniec schematu podawania leku co 2 tygodnie (q2W). W przypadku schematu q2W wartość C_{trough} wynosi 4,1 (73,9%) $\mu\text{g/ml}$.

Średnia geometryczna (% CV) C_{max} epkorytamabu wynosi 4,76 $\mu\text{g/ml}$ (51,6%), a AUC_{0-28d} wynosi 74,3 doby* $\mu\text{g/ml}$ (69,5%) w stanie stacjonarnym w trakcie trwania schematu podawania co 4 tygodnie (q4W). W przypadku schematu q4W wartość C_{trough} wynosi 1,2 (130%) $\mu\text{g/ml}$.

Wchłanianie

Maksymalne wartości stężenia wystąpiły mniej więcej po 3-4 dniach (T_{max}) u pacjentów z LBCL otrzymujących pełną dawkę 48 mg.

Dystrybucja

Średnia geometryczna (% CV) centralnej objętości dystrybucji wynosi 8,27 l (27,5%), a pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 25,6 l (81,8%) na podstawie populacyjnego modelowania farmakokinetycznego.

Metabolizm

Szlak metaboliczny epkorytamabu nie został bezpośrednio zbadany. Jak w przypadku innych terapii białkowych, spodziewany jest rozkład epkorytamabu na małe peptydy i aminokwasy na szlakach katabolicznych.

Eliminacja

Oczekuje się, że klirens epkorytamabu jest nieliniowy i zależy od miejsc wiążących lek. Średnia geometryczna (% CV) klirensu (l/dobę) wynosi 0,441 (27,8%). Okres półtrwania epkorytamabu zależy od stężenia. Średnia geometryczna okresu półtrwania pełnej dawki epkorytamabu (48 mg) obliczona na podstawie modelu PK w populacji wynosiła 22 do 25 dni w zależności od częstości dawkowania.

Specjalne grupy pacjentów

Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę epkorytamabu (AUC cyklu 1. w granicach około 36%) w zależności od wieku (20 do 89 lat), płci, czy rasy/pochodzenia etnicznego (biała, azjatycka, inna), klirensu kreatyniny w przypadku łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (od $\text{ClCr} \geq 30 \text{ ml/min}$ do $\text{ClCr} < 90 \text{ ml/min}$) i łagodnych zaburzeń czynności wątroby (bilirubina całkowita $\leq \text{GGN}$ i $\text{AspAT} > \text{GGN}$ lub bilirubina całkowita 1 do 1,5 razy GGN i dowolna wartość AspAT) po uwzględnieniu różnic w masie ciała. Nie przebadano pacjentów z ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$) ani ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita > 3 razy GGN i dowolna wartość AspAT). Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (bilirubina całkowita $> 1,5$ do 3 razy GGN i dowolna wartość AspAT , $N = 1$). W związku z tym farmakokinetyka epkorytamabu w tych grupach pacjentów jest nieznana.

Podobnie, jak w przypadku innych białek terapeutycznych, masa ciała (39 do 144 kg) ma statystycznie istotny wpływ na farmakokinetykę epkorytamabu. Na podstawie analizy ekspozycji i odpowiedzi na lek oraz danych klinicznych, uwzględniających wartości ekspozycji u pacjentów o małej (np. 46 kg) lub dużej (np. 105 kg) masie ciała oraz w różnych przedziałach masy ciała ($< 65 \text{ kg}$, $65 < 85$, ≥ 85), stwierdza się nieistotny klinicznie wpływ na ekspozycję.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono farmakokinetyki epkorytamabu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Farmakologia i (lub) toksykologia zwierząt

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu epkorytamabu na rozrodczość lub rozwój zwierząt. Obserwowany wpływ u małp *cynomolgus* był ogólnie spójny z farmakologicznym mechanizmem działania epkorytamabu. Obserwacje te obejmowały zależne od dawki niepożądane objawy kliniczne (w tym wymioty, zmniejszoną aktywność i śmiertelność przy dużych dawkach) oraz uwalnianie cytokin, odwracalne zmiany hematologiczne, odwracalne zmniejszenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej oraz odwracalne zmniejszenie liczby komórek limfoidalnych we wtórnych tkankach limfoidalnych.

Mutagenność

Nie przeprowadzono badań dotyczących mutagenności epkorytamabu.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości epkorytamabu.

Zaburzenia płodności

Nie przeprowadzono badań nad płodnością zwierząt z zastosowaniem epkorytamabu, jednak w trwającym 5 tygodni badaniu dotyczącym toksyczności ogólnej po podaniu dożylnym, epkorytamab nie powodował zmian toksykologicznych w narządach rozrodczych samców i samic małp *cynomolgus* w dawkach do 1 mg/kg mc./tydzień. Wartości ekspozycji AUC (wartość uśredniona w czasie z 7 dni) w dużej dawce u małp *cynomolgus* były podobne, jak u pacjentów (AUC_{0-7d}) przyjmujących zalecaną dawkę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny
Kwas octowy
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi i (lub) rozcieńczalnikami, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata

Przygotowany epkorytamab

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność po przygotowaniu dawki w przypadku przechowywania przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, w tym do 12 godzin w temperaturze pokojowej (20-25°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie użyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania po przygotowaniu dawki. Przechowywanie nie powinno zwykle trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Zminimalizować ekspozycję na światło dzienne. Przed podaniem należy odczekać, aż roztwór epkorytamabu osiągnie temperaturę pokojową. Wyrzucić nieużyty roztwór epkorytamabu po upływie dopuszczalnego czasu przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu dawki/pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej z powłoką fluoropolimerową w miejscu styku, aluminiowym wieczkiem i z pomarańczowym odrywanym kapslem typu *flip off* z tworzywa sztucznego zawierająca 48 mg w 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań.

Każde pudełko zawiera jedną fiołkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Epkorytamab musi być przygotowany i podawany we wstrzyknięciu podskórnym przez osobę należącą do wykwalifikowanego personelu medycznego.

Każda fiołka epkorytamabu jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Każda fiołka zawiera nadmiar, który umożliwia pobranie wskazanej ilości.

Epkorytamab jest podawany w 28-dniowych cyklach zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w punkcie 4.2.

Przed podaniem epkorytamab należy sprawdzić wizualnie pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Roztwór do wstrzykiwań powinien być bezbarwny do lekko żółtego.

Nie używać, jeśli roztwór zmieni zabarwienie, lub jest mętny, lub jeśli są obecne cząstki stałe.

Instrukcja przygotowania pełnej dawki 48 mg - rozcieńczanie nie jest wymagane

Fiolka produktu leczniczego Tepkinly 48 mg jest dostarczana w postaci gotowego do użycia roztworu, który nie wymaga rozcieńczania przed podaniem.

Epkorytamab należy przygotowywać z zachowaniem zasad aseptyki. Filtrowanie roztworu nie jest wymagane.

1)	Przygotowanie fiolki z epkorytamabem a) Wyjąć z lodówki jedną fiolkę zawierającą 48 mg epkorytamabu z pomarańczowym wieczkiem. b) Odczekać, nie dłużej niż 1 godzinę, aż fiolka osiągnie temperaturę pokojową. c) Delikatnie obracać fiolkę z epkorytamabem. NIE NALEŻY mieszać zawartości fiolki, ani energicznie nią potrząsać.
2)	Pobieranie dawki Pobrać 0,8 ml epkorytamabu do strzykawki.
3)	Oznaczanie strzykawki Oznaczyć strzykawkę, wpisując na etykiecie nazwę produktu leczniczego, moc dawki (48 mg), datę i godzinę. Informacje dotyczące przechowywania przygotowanego epkorytamabu, patrz punkt 6.3.
4)	Wyrzucić fiolkę i wszelkie niewykorzystane resztki epkorytamabu zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1759/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 września 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2023