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 roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z 0,8 ml 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 28,8 mg sorbitolu i 0,42 mg polisorbatu 80.
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.

Produkt leczniczy Tepkinly w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL).

Produkt leczniczy Tepkinly w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL) 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

Tepkinly w monoterapii

Produkt leczniczy Tepkinly należy podawać zgodnie z poniższym schematem zwiększania dawki w cyklach 28-dniowych, określonym w tabeli 1 dla pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B i w tabeli 2 dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

Tabela 1 Schemat dwupoziomowego zwiększania dawki produktu leczniczego Tepkinly u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B

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.			

Tabela 2 Schemat trzypoziomowego zwiększania dawki produktu leczniczego Tepkinly u pacjentów z chłoniakiem grudkowym

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	3 mg (zwiększenie dawki – poziom 3.)
		22	48 mg (pierwsza pełna dawka)
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, 3 mg jest drugą dawką pośrednią, a 48 mg to pełna dawka.			

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

Tepkinly w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

Produkt leczniczy Tepkinly należy podawać w 28-dniowych cyklach, łącznie przez 12 cykli lub do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Tabela 3. Schemat trzypoziomowego zwiększania dawki produktu leczniczego Tepkinly w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem u pacjentów z chłoniakiem grudkowym

Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dni	Dawka epkorytamabu (mg)
Co tydzień	Cykl 1.	1	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)
		8	0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)
		15	3 mg (zwiększenie dawki – poziom 3.)
		22	48 mg (pierwsza pełna dawka)
	Cykle 2. i 3.	1, 8, 15 i 22	48 mg
Co cztery tygodnie	Cykle 4. do 12.	1	48 mg

Produkt leczniczy Tepkinly należy podawać w skojarzeniu z lenalidomidem w dawce 20 mg doustnie raz na dobę (od 1. do 21. dnia) w cyklach 1. – 12. oraz z rytuksymabem w dawce 375 mg/m² dożylnie raz na tydzień w cyklu 1. (w dniach 1., 8., 15. i 22.) oraz co 4 tygodnie w cyklach 2. – 5. (w dniu 1.).

Więcej informacji, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) produktów lenalidomid i rytuksymab.

Premedykacja i profilaktyka

Szczegółowe informacje na temat zalecanej premedykacji w związku z zespołem uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) zawarte są w tabeli 4.

Tabela 4 Premedykacja przed podaniem epkorytamabu

Cykl	Pacjent wymagający premedykacji	Premedykacja[a]	Sposób podawania
Cykl 1.	Wszyscy pacjenci	Deksametazon (15 mg doustnie lub dożylnie) lub Prednizolon (100 mg doustnie lub dożylnie) lub równoważny produkt leczniczy • Deksametazon jest preferowanym kortykosteroidem stosowanym w profilaktyce zespołu uwalniania cytokin (CRS)[c]	• 30-120 minut przed każdym cotygodniowym podaniem epkorytamabu • Następnie przez trzy kolejne dni po każdym cotygodniowym podaniu epkorytamabu w cyklu 1.
		• Difenhydramina (50 mg doustnie lub dożylnie) lub równoważny produkt leczniczy • Paracetamol (650 do 1 000 mg doustnie)	• 30-120 minut przed każdym cotygodniowym podaniem epkorytamabu

Cykl 2. i kolejne	Pacjenci, u których wystąpił CRS stopnia 2. lub 3.[b] przy poprzedniej dawce	Deksametazon (15 mg doustnie lub dożylnie) lub Prednizolon (100 mg doustnie lub dożylnie) lub równoważny produkt leczniczy • Deksametazon jest preferowanym kortykosteroidem stosowanym w profilaktyce zespołu uwalniania cytokin (CRS)[c]	• 30-120 minut przed kolejnym podaniem epkorytamabu po zdarzeniu CRS stopnia 2. lub 3.[b] • I przez trzy następne dni po kolejnym podaniu epkorytamabu. Postępowanie należy powtarzać podczas kolejnych cykli, do momentu podania epkorytamabu bez wystąpienia zdarzenia CRS jakiegokolwiek stopnia.
[a]Premedykacja stosowana w przypadku leków stosowanych w terapii skojarzonej może służyć jako premedykacja przed leczeniem epkorytamabem, według uznania lekarza prowadzącego, pod warunkiem że podawane dawki są co najmniej równoważne. [b]W przypadku wystąpienia zdarzenia CRS o nasileniu stopnia 4. należy zakończyć leczenie epkorytamabem. [c]Jak wynika z badania GCT3013-01 dotyczącego optymalizacji dawkowania.			

W celu uzyskania dodatkowych informacji w zakresie odpowiednich zaleceń dotyczących premedykacji należy odwołać się do Charakterystyki Produktu Leczniczego lenalidomidu oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego rytuksymabu.

Zdecydowanie rekomenduje się stosowanie leków profilaktycznych przeciwko zapaleniu płuc wywoływanym przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP) i zakażeniu wirusem opryszczki u pacjentów przyjmujących epkorytamab.

Produkt leczniczy Tepkinly należy podawać pacjentom odpowiednio nawodnionym.

Zdecydowanie rekomenduje się, aby wszyscy pacjenci przestrzegali następujących wytycznych związanych z podażą płynów podczas cyklu 1., chyba że występują przeciwwskazania medyczne:
- Spożywanie 2-3 l płynów w ciągu 24 godzin przed każdym podaniem epkorytamabu
- Należy wstrzymać przyjmowanie leków przeciwnadciśnieniowych przez 24 godziny przed każdym podaniem epkorytamabu
- Podać 500 ml izotonicznych płynów dożylnych (*iv.*) w dniu podawania epkorytamabu przed podaniem dawki; ORAZ
- Spożywanie 2-3 l płynów w ciągu 24 godzin po każdym podaniu epkorytamabu.

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) i postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej. 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 5.

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

Tabela 5 Stopnie CRS i wytyczne dotyczące postępowania

Stopień[a]	**Zalecane leczenie**	**Modyfikacja dawki epkorytamabu**[h]
Stopień 1. • Gorączka (temperatura ≥ 38°C)	Zapewnić leczenie wspomagające, takie jak zastosowanie leków przeciwgorączkowych i nawadnianie dożylne Można wdrożyć leczenie deksametazonem[b] W przypadku zaawansowanego wieku, dużej masy guza, krążących komórek nowotworowych, gorączki opornej na leki przeciwgorączkowe • Należy rozważyć terapię antycytokinową, tocilizumab[d] Jeśli po 24 godzinach nie nastąpi poprawa, należy rozważyć zastosowanie tocilizumabu[d] W przypadku CRS z jednoczesnym ICANS należy odnieść się do informacji w **tabeli 6**	Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia CRS
Stopień 2. • Gorączka (temperatura ≥ 38°C) i • Niedociśnienie niewymagające podania leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych i (lub) • Niedotlenienie wymagające podania tlenu o niskim przepływie[e] za pośrednictwem kaniuli nosowej lub bezpośredniego strumienia kierowanego na twarz/przedmuchiwanie	Zapewnić leczenie wspomagające, takie jak zastosowanie leków przeciwgorączkowych i nawadnianie dożylne Należy rozważyć zastosowanie deksametazonu[b] Zaleca się zastosowanie terapii antycytokinowej, tocilizumabu[d] Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab: • Należy podawać dożylnie alternatywne leki immunosupresyjne[g] i metyloprednizolon w dawce 1 000 mg/dobę, aż do uzyskania poprawy klinicznej W przypadku CRS z jednoczesnym ICANS należy odnieść się do informacji w **tabeli 6**	Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia CRS
Stopień 3. • Gorączka (temperatura ≥ 38°C)	Zapewnić leczenie wspomagające, takie jak zastosowanie leków przeciwgorączkowych i nawadnianie dożylne	Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia CRS

Stopień[a]	**Zalecane leczenie**	**Modyfikacja dawki epkorytamabu**[h]
i • Niedociśnienie wymagające podania leku wywołującego skurcz naczyń krwionośnych z wazopresyną lub bez wazopresyny i (lub) • Niedotlenienie wymagające podania tlenu o wysokim przepływie[f] za pośrednictwem kaniuli nosowej, maski na twarz, maski tlenowej z workiem lub maski Venturiego	Należy podać deksametazon[c] Zaleca się zastosowanie terapii antycytokinowej, tocilizumabu[d] Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab: • Należy podawać dożylnie alternatywne leki immunosupresyjne[g] i metyloprednizolon w dawce 1 000 mg/dobę aż do uzyskania poprawy klinicznej W przypadku CRS z jednoczesnym ICANS należy odnieść się do informacji w **tabeli 6**	Jeśli zdarzenie CRS o nasileniu stopnia 3. trwa dłużej niż 72 godziny, należy zakończyć stosowanie epkorytamabu 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
Stopień 4. • Gorączka (temperatura ≥ 38°C) i • Niedociśnienie wymagające ≥ 2 leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych (z wyłączeniem wazopresyny) i (lub) • Niedotlenienie wymagające wentylacji z dodatnim ciśnieniem (np. CPAP, BiPAP, intubacji i wentylacji mechanicznej)	Zapewnić leczenie wspomagające, takie jak zastosowanie leków przeciwgorączkowych i nawadnianie dożylne Należy podać deksametazon[c] Zaleca się zastosowanie terapii antycytokinowej, tocilizumabu[d] Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab: • Należy podawać dożylnie alternatywne leki immunosupresyjne[g] i metyloprednizolon w dawce 1 000 mg/dobę aż do uzyskania poprawy klinicznej W przypadku CRS z jednoczesnym ICANS należy odnieść się do informacji w **tabeli 6**	Zakończyć leczenie epkorytamabem

[a]Stopnie CRS zgodnie z konsensusem przyjętym przez Amerykańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. *American Society for Transplant and Cellular Therapy*, ASTCT)
[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)
[h]W przypadku podawania epkorytamabu w leczeniu skojarzonym nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego (FL) należy rozważyć wstrzymanie podawania lenalidomidu do czasu ustąpienia zdarzenia

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 6.

Tabela 6 Stopnie ICANS i wytyczne dotyczące postępowania

Stopień[a]	**Zalecane leczenie**	**Modyfikacja dawki epkorytamabu[g]**
Stopień 1.[a] Wynik ICE[b] 7-9[a] lub obniżony poziom świadomości[a]: pacjent budzi się spontanicznie	Leczenie deksametazonem[c] Rozważyć niesedacyjne leki przeciwdrgawkowe (np. lewetyracetam) do czasu ustąpienia ICANS Bez jednoczesnego występowania CRS: • Nie zaleca się terapii antycytokinowej W przypadku, gdy ICANS występuje jednocześnie z CRS: • Leczenie deksametazonem[c] • Jeśli to możliwe, wybrać leki immunosupresyjne[d] alternatywne dla tocilizumabu	Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia
Stopień 2.[a] Wynik ICE[b] 3-6 lub obniżony poziom świadomości[a]: pacjent budzi się po usłyszeniu głosu	Leczenie deksametazonem[e] Rozważyć niesedacyjne leki przeciwdrgawkowe (np. lewetyracetam) do czasu ustąpienia ICANS Bez jednoczesnego występowania CRS*:* • Nie zaleca się terapii antycytokinowej W przypadku, gdy ICANS występuje jednocześnie z CRS*:* • Leczenie deksametazonem[e] • Jeżeli to możliwe, wybrać leki immunosupresyjne[d] alternatywne dla tocilizumabu	Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia
Stopień 3.[a] Wynik ICE[b] 0-2 lub obniżony poziom świadomości[a]: pacjent budzi się tylko po zastosowaniu bodźca dotykowego lub napad drgawkowy[a], albo: • jakikolwiek napad, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje,	Leczenie deksametazonem[f] • W przypadku braku odpowiedzi rozpocząć podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 000 mg/dobę Rozważyć niesedacyjne leki przeciwdrgawkowe (np. lewetyracetam) do czasu ustąpienia ICANS Bez jednoczesnego występowania CRS*:* • Nie zaleca się terapii antycytokinowej	Zakończyć leczenie epkorytamabem

Stopień[a]	Zalecane leczenie	Modyfikacja dawki epkorytamabu[g]
lub • napady niedrgawkowe widoczne na elektroencefalogramie (EEG), które ustępują po interwencji, lub podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe: ogniskowy/miejscowy obrzęk[a] w badaniu neuroobrazowania[b]	W przypadku, gdy ICANS występuje jednocześnie z CRS*:* • Leczenie deksametazonem[f] o W przypadku braku odpowiedzi rozpocząć podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 000 mg/dobę • Jeżeli to możliwe, wybrać leki immunosupresyjne[d] alternatywne dla tocilizumabu	
Stopień 4.[a] Wynik ICE[a, b] 0 lub obniżony poziom świadomości[a], albo: • pacjent nie reaguje na bodźce lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych, aby się obudzić, lub • stupor lub śpiączka, lub napad drgawkowy[a], albo: • zagrażający życiu przedłużający się napad (> 5 minut), lub • powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do stanu wyjściowego pomiędzy nimi, lub objawy motoryczne[a]: • głębokie ogniskowe osłabienie motoryczne, takie jak niedowład połowiczy lub niedowład poprzeczny, lub podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe/obrzęk mózgu[a] z objawami przedmiotowymi/podmiotowymi, takimi jak: • rozlany obrzęk mózgu w badaniu neuroobrazowym lub • pozycja ciała w odmóżdżeniu lub odkorowaniu, lub • porażenie VI nerwu czaszkowego, lub • tarcza zastoinowa, lub	Leczenie deksametazonem[f] • W przypadku braku odpowiedzi rozpocząć podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 000 mg/dobę Rozważyć niesedacyjne leki przeciwdrgawkowe (np. lewetyracetam) do czasu ustąpienia ICANS Bez jednoczesnego występowania CRS*:* • Nie zaleca się terapii antycytokinowej W przypadku, gdy ICANS występuje jednocześnie z CRS*:* • Leczenie deksametazonem[f] o W przypadku braku odpowiedzi rozpocząć podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 000 mg/dobę • Jeżeli to możliwe, wybrać leki immunosupresyjne[d] alternatywne dla tocilizumabu	Zakończyć leczenie epkorytamabem

Stopień[a]	Zalecane leczenie	Modyfikacja dawki epkorytamabu[g]
• triada Cushinga		

[a]Stopnie ICANS zgodnie z konsensusem przyjętym przez Amerykańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. *American Society for Transplant and Cellular Therapy,* ASTCT).Stopień 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
[b]Jeśli pacjent jest wybudzony i jest w stanie wykonać ocenę encefalopatii immunologicznych komórek efektorowych (ang. *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, 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 co dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent jest nieprzytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (Stopień 4. ICANS) = 0 punktów.
[c]Należy podawać deksametazon dożylnie w dawce 10 mg co 12 godzin
[d]Inne możliwości to anakinra lub siltuksymab. Riegler L i wsp. (2019)
[e]Deksametazon dożylnie w dawce 10-20 mg co 12 godzin
[f]Deksametazon dożylnie w dawce 10-20 mg co 6 godzin
[g]W przypadku podawania epkorytamabu w leczeniu skojarzonym nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego (FL) należy rozważyć wstrzymanie podawania lenalidomidu do czasu ustąpienia zdarzenia

Tabela 7 Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych

Działanie niepożądane[1]	Nasilenie[1]	Postępowanie
Zakażenia (patrz punkt 4.4)	Stopnie 1.-4.	• Wstrzymać stosowanie epkorytamabu u pacjentów z czynnym zakażeniem do czasu ustąpienia zakażenia • W przypadku nasilenia stopnia 4. należy rozważyć zakończenie leczenia epkorytamabem
Neutropenia lub gorączka neutropeniczna (patrz punkt 4.8)	Bezwzględna liczba neutrofili mniejsza niż 0,5 x 10^9/l	• Wstrzymać stosowanie epkorytamabu do czasu uzyskania bezwzględnej liczby neutrofili równej 0,5 x 10^9/l lub wyższej
Małopłytkowość (patrz punkt 4.8)	Liczba płytek krwi mniejsza niż 50 x 10^9/l	• Wstrzymać stosowanie epkorytamabu do czasu uzyskania liczby płytek krwi równej 50 x 10^9/l lub wyższej
Inne działania niepożądane (patrz punkt 4.8)	Stopień 3. lub wyższy	• 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. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE)), wersja 5.0.

W przypadku gorączki neutropenicznej oraz nawracającej neutropenii stopnia ≥ 3 należy rozważyć zastosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Szczegółowe wytyczne dotyczące dostosowania dawki w przypadku neutropenii znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego lenalidomidu. Zalecenia dotyczące oznaczania stężenia immunoglobulin znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego rytuksymabu.

Pominięcie lub opóźnienie dawki

Chłoniak rozlany z dużych komórek B
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).

Chłoniak grudkowy
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 drugą dawką pośrednią (3 mg) upłynęło więcej niż 8 dni, lub
- Jeśli między drugą dawką pośrednią (3 mg) a pierwszą pełną dawką (48 mg) upłynęło więcej niż 14 dni, lub
- Jeśli między podaniem dowolnych 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.

W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS należy rozpocząć leczenie wspomagające tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, w zależności od sytuacji (patrz punkt 4.2, tabela 5). 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).

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH)

U pacjentów otrzymujących epkorytamab zgłaszano wystąpienie limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH), w tym przypadki zakończone zgonem. HLH to zagrażający życiu zespół, charakteryzujący się gorączką, wysypką skórną, limfadenopatią, hepato- i/lub splenomegalią oraz cytopeniami. HLH należy wziąć pod uwagę, gdy objawy CRS są nietypowe lub długotrwałe. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych HLH. W przypadku podejrzenia

HLH, podawanie epkorytamabu należy przerwać w celu przeprowadzenia diagnostyki i rozpocząć leczenie HLH. Jeśli potwierdzono HLH, podawanie Tepkinly należy zakończyć.

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

U pacjentów otrzymujących epkorytamab wystąpiły przypadki ICANS, w tym zdarzenia 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.

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, tabela 6). 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 wspomagającego, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

U pacjentów przyjmujących epkorytamab notowano również hipogammaglobulinemię (patrz punkt 4.8). Stężenie immunoglobulin (Ig) należy kontrolować przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie. Pacjentów należy leczyć zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi, w tym wytycznymi dotyczącymi środków ostrożności w razie zakażeń i profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej.

Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy,* PML), w tym przypadki śmiertelne, u pacjentów leczonych epkorytamabem, którzy wcześniej byli również leczeni innymi lekami immunosupresyjnymi. Jeśli podczas leczenia epkorytamabem wystąpią objawy neurologiczne sugerujące PML, należy zakończyć stosowanie epkorytamabu i rozpocząć odpowiednie procedury diagnostyczne.

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 i pacjentów z chłoniakiem grudkowym z negatywnym wynikiem ekspresji CD20 leczonych epkorytamabem i jest możliwe, że pacjenci z tych grup mogą odnosić mniejszą korzyść w porównaniu, odpowiednio, z pacjentami z DLBCL z pozytywną ekspresją CD20 i z pacjentami z chłoniakiem grudkowym z pozytywną ekspresją CD20. Należy rozważyć potencjalne ryzyka i korzyści związane z leczeniem epkorytamabem pacjentów z DLBCL i chłoniakiem grudkowym 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 fiolce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 28,8 mg sorbitolu w każdej fiolce, co odpowiada 27,33 mg/ml.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,42 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce, co odpowiada 0,4 mg/ml. Polisorbat 80 może powodować reakcje alergiczne.

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 nieznany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Epkorytamab wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, u pacjentów otrzymujących epkorytamab istnieje ryzyko zmiany poziomu świadomości (patrz punkt 4.4). 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

Epkorytamab w monoterapii

Bezpieczeństwo stosowania epkorytamabu oceniano w nierandomizowanym jednoramiennym badaniu GCT3013-01 z udziałem 382 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B (ang. *large B-cell lymphoma*) (N = 167), chłoniakiem grudkowym (N = 129) i chłoniakiem grudkowym (z zastosowaniem trzypoziomowego schematu dawkowania ze stopniowym zwiększaniem dawki, N = 86) 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.
Następujące działania niepożądane zgłaszano podczas stosowania epkorytamabu w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Mediana czasu trwania ekspozycji na epkorytamab wynosiła 4,9 miesiąca (zakres: < 1 do 30 miesięcy).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥ 20%) były CRS, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, zakażenie wirusowe, neutropenia, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka i biegunka.

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 50% pacjentów. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym (≥ 10%) był zespół uwalniania cytokin (34%). U czternastu pacjentów (3,7%) wystąpiło śmiertelne działanie niepożądane (zapalenie płuc u 9 (2,4%) pacjentów, zakażenie wirusowe u 4 (1,0%) pacjentów i ICANS u 1 (0,3%) pacjenta).

Działania niepożądane, które doprowadziły do zakończenia leczenia, wystąpiły u 6,8% pacjentów. Zakończenie leczenia epkorytamabem z powodu zapalenia płuc wystąpiło u 14 (3,7%) pacjentów, z powodu zakażenia wirusowego u 8 (2,1%) pacjentów, z powodu zmęczenia u 2 (0,5%) pacjentów i z powodu CRS, ICANS lub biegunki każde u 1 (0,3%) pacjenta.

Opóźnienia przyjęcia dawki z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 42% pacjentów. Działania niepożądane prowadzące do opóźnienia podania dawki (≥ 3%) obejmowały zakażenia wirusowe (17%), CRS (11%), neutropenię (5,2%), zapalenie płuc (4,7%), zakażenie górnych dróg oddechowych (4,2%) i gorączkę (3,7%).

Epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

Bezpieczeństwo stosowania epkorytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu M20-638 prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) po jednej wcześniejszej linii leczenia. Pacjenci otrzymywali epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem (N=243) albo lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem (N=238).

Z wyjątkiem CRS i ICANS przedstawione niżej i w tabeli 9 wyniki dotyczące bezpieczeństwa opierają się na całkowitym zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących od 243 pacjentów, którzy otrzymywali epkorytamab zgodnie z dwupoziomowym schematem zwiększania dawki lub zalecanym trzypoziomowym schematem zwiększania dawki w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem. Dane przedstawione dla CRS i ICANS dotyczą 133 pacjentów, którzy otrzymywali epkorytamab zgodnie z zalecanym trzypoziomowym schematem zwiększania dawki w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem.

Zalecany trzypoziomowy schemat zwiększania dawki

W badaniu M20-638 zdarzenie CRS dowolnego stopnia wystąpiło u 26% (35/133) pacjentów leczonych epkorytamabem zgodnie z zalecanym trzypoziomowym schematem zwiększania dawki, w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem.

Ciężkie działania niepożądane spowodowane zdarzeniami CRS wystąpiły u 12% pacjentów, którzy otrzymywali epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem. Opóźnienia podania dawki (przerwy w dawkowaniu) epkorytamabu z powodu CRS wystąpiły u 11% pacjentów. Zdarzenie ICANS wystąpiło u 0,8% pacjentów, przy czym jedno zdarzenie zgłoszono jako zdarzenie stopnia 1.

Całkowita populacja bezpieczeństwa

Spośród 243 pacjentów, którzy otrzymywali epkorytamab zgodnie z dwupoziomowym schematem zwiększania dawki lub zalecanym trzypoziomowym schematem zwiększania dawki w skojarzeniu

z lenalidomidem i rytuksymabem, najczęściej występującymi (≥ 20%) działaniami niepożądanymi były neutropenia, wysypka, zakażenia górnych dróg oddechowych, zmęczenie, biegunka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, niedokrwistość, zaparcia, małopłytkowość, CRS, hipogammaglobulinemia, COVID-19, gorączka i zapalenie płuc.

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 44% pacjentów, którzy otrzymywali epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem. Ciężkie działania niepożądane u ≥ 5% pacjentów obejmowały CRS, zapalenie płuc, COVID-19 oraz gorączkę neutropeniczną.

Działania niepożądane, które doprowadziły do zakończenia leczenia, wystąpiły u 6,6% pacjentów, którzy otrzymywali epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem. Działania niepożądane, które doprowadziły do zakończenia leczenia epkorytamabem u więcej niż 1 pacjenta obejmowały zapalenie płuc, COVID-19, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz neutropenię.

Opóźnienia podania dawki epkorytamabu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 70% pacjentów, którzy otrzymywali epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem. Działania niepożądane, które doprowadziły do opóźnienia podania dawki (≥ 5%) obejmowały neutropenię, zakażenia górnych dróg oddechowych, COVID-19, zapalenie płuc, wysypkę i małopłytkowość.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące podczas stosowania epkorytamabu wymieniono w tabeli 8.

Działania niepożądane występujące podczas stosowania epkorytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem wymieniono w tabeli 9.

Działania niepożądane dotyczące epkorytamabu zgłaszane w ramach badań klinicznych (tabela 8 i tabela 9) wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 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 8 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie LBCL lub chłoniakiem grudkowym leczonych epkorytamabem

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]	Bardzo często	Często
Zakażenie 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 *tumour flare*)	Często	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Neutropenia[f]	Bardzo często	Bardzo często
Niedokrwistość[g]	Bardzo często	Często
Małopłytkowość[h]	Bardzo często	Często
Limfopenia[i]	Bardzo często	Często

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

[a]Zakażenie wirusowe, w tym COVID-19, zapalenie błony naczyniowej oka i siatkówki wywołane przez wirusa cytomegalii, zapalenie jelita grubego wywołane przez wirusa cytomegalii, zakażenie wirusem cytomegalii, reaktywacja zakażenia wirusem cytomegalii, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, wirus opryszczki zwykłej, reaktywacja wirusa opryszczki zwykłej, zakażenie wirusem opryszczki,

Klasyfikacja układów i narządów/preferowana nazwa działania niepożądanego	Wszystkie stopnie	Stopień 3.-4.
półpasiec, opryszczka jamy ustnej, zespół chorobowy po ostrym przebiegu COVID-19 oraz zakażenie wirusem wywołującym ospę wietrzną i półpasiec [b]Zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 oraz zapalenie płuc [c]Zakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie krtani, zapalenie gardła, zakażenie wywołane przez syncytialny wirus oddechowy, nieżyt nosa, zakażenie rinowirusem oraz zakażenie górnych dróg oddechowych [d]Zakażenie grzybicze, w tym zakażenie wywołane *Candida*, kandydoza przełyku, kandydoza jamy ustnej oraz kandydoza jamy ustnej i gardła [e]Posocznica, w tym bakteriemia, posocznica oraz wstrząs septyczny [f]Neutropenia, w tym neutropenia i zmniejszona liczba neutrofili [g]Niedokrwistość obejmuje niedokrwistość i zmniejszone stężenie ferrytyny w surowicy [h]Małopłytkowość, w tym zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość [i]Limfopenia, w tym zmniejszenie liczby limfocytów i limfopenia [j] Zdarzenia oceniano przy użyciu kryteriów konsensusu przyjętego przez Amerykańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy,* ASTCT) [k]Kliniczny zespół rozpadu guza oceniono w oparciu o kryteria Cairo-Bishop [l]Zaburzenia rytmu serca, w tym bradykardia, bradykardia zatokowa, tachykardia zatokowa, częstoskurcz nadkomorowy oraz tachykardia [m]Ból brzucha, w tym dyskomfort w brzuchu, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu oraz tkliwość brzuszna [n]Wysypka, w tym wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka swędząca, wysypka krostkowa oraz wysypka pęcherzykowa [o]Ból 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 [p]Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym zasiniaczenie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, hipertrofia w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, obrzmienie w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk 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 [q]Zmęczenie, w tym osłabienie, zmęczenie oraz senność [r]Gorączka, w tym podwyższona temperatura ciała i gorączka [s]Obrzęk, w tym obrzęk twarzy, obrzęk uogólniony, obrzęk, obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa, opuchlizna oraz opuchlizna twarzy [t]Zmniejszone stężenie sodu we krwi, w tym zmniejszone stężenie sodu we krwi i hiponatremia		

Tabela 9 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) leczonych epkorytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

Klasyfikacja układów i narządów/preferowana nazwa działania niepożądanego	Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenie górnych dróg oddechowych[a]	Bardzo często	Często
COVID-19[b]	Bardzo często	Często[#]
Zapalenie płuc[c]	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenie wirusem cytomegalii[d]	Często	Często[#]

Klasyfikacja układów i narządów/preferowana nazwa działania niepożądanego	Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zakażenie wirusem opryszczki[e]	Często	Niezbyt często[#]
Zakażenie grzybicze[f]	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Neutropenia[g]	Bardzo często	Bardzo często
Niedokrwistość[h]	Bardzo często	Często[#]
Małopłytkowość[i]	Bardzo często	Często
Limfopenia[j]	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka neutropeniczna	Często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego		
Zespół uwalniania cytokin[‡]	Bardzo często	
Hipogammaglobulinemia[k]	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne		
Bezsenność	Bardzo często	
Zaburzenia układu nerwowego		
Zmiany neurologiczne[l]	Bardzo często	
Ból głowy	Bardzo często	
Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego[‡]	Niezbyt często	
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	Bardzo często	Często[#]
Zaparcia	Bardzo często	Niezbyt często[#]
Nudności	Bardzo często	
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej[m]	Często	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka[n]	Bardzo często	Bardzo często[#]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Zmęczenie[o]	Bardzo często	Często[#]
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia[p]	Bardzo często	
Gorączka	Bardzo często	Niezbyt często[#]
Badania diagnostyczne		
Zmniejszone stężenie potasu we krwi[q]	Bardzo często	Często[#]
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	Często[#]
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Bardzo często	Często[#]

[§]Stopień działania niepożądanego określono według wspólnej terminologii kryteriów dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), wersja 5.0.
[‡]Stopień CRS i ICANS określono według wspólnych kryteriów ASTCT (Lee i wsp. 2019).
[#]Wystąpiły tylko działania niepożądane stopnia 3.
[a]Zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym ostre zapalenie zatok, zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zakażenie wywołane przez scyntialny wirus oddechowy, nieżyt nosa, zakażenie rinowirusem oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.
[b]COVID-19, w tym COVID-19, zapalenie płuc wywołane przez COVID-19, zakażenie koronawirusem, zapalenie płuc wywołane koronawirusem.
[c]Zapalenie płuc, w tym atypowe zapalenie płuc, aspergiloza oskrzelowo-płucna, infekcyjne zaostrzenie rozstrzeni oskrzeli, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, zapalenie płuc

Klasyfikacja układów i narządów/preferowana nazwa działania niepożądanego	Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
wywołane przez *Acinetobacter*, bakteryjne zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane wirusem cytomegalii, grzybicze zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus*, zapalenie płuc wywołane wirusem grypy, zapalenie płuc wywołane przez *Legionella*, zapalenie płuc wywołane przez *Mycoplasma*, zapalenie płuc wywołane wirusem paragrypy, pneumokokowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pseudomonas*, zapalenie płuc wywołane przez syncytialny wirus oddechowy, wirusowe zapalenie płuc. [d]Zakażenie wirusem cytomegalii, w tym zapalenie siatkówki i naczyniówki wywołane wirusem cytomegalii, zapalenie jelita grubego wywołane wirusem cytomegalii, zakażenie wirusem cytomegalii, reaktywację zakażenia wirusem cytomegalii, wiremia cytomegalowirusowa. [e]Zakażenie herpeswirusowe, w tym wrodzone zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, reaktywacja zakażenia wirusem opryszczki pospolitej, zakażenie wirusem opryszczki, półpasiec, opryszczka wargowa, zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca. [f]Zakażenie grzybicze, w tym zakażenie wywołane *Candida*, kandydoza jamy ustnej, kandydoza skóry, kandydoza sromu i pochwy. [g]Neutropenia, w tym neutropenia, zmniejszona liczba neutrofili. [h]Niedokrwistość, w tym niedokrwistość i zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy. [i]Małopłytkowość, w tym zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość. [j]Limfopenia, w tym zmniejszenie liczby limfocytów i limfopenia. [k]Hipogammaglobulinemia, w tym zmniejszenie stężenia immunoglobulin G we krwi, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, zmniejszenie stężenia immunoglobulin. [l]Zmiany neurologiczne, w tym zaburzenia równowagi, mgła mózgowa, zaburzenia poznawcze, stan splątania, zaburzenia koncentracji uwagi, dysfonia, drżenie samoistne, niedosłuch, zaburzenia pamięci, drżenia, zawroty głowy. [m]Zapalenie błony śluzowej, w tym owrzodzenie aftowe, owrzodzenie jamy ustnej, zakażenie błony śluzowej, zapalenie błony śluzowej, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej. [n]Wysypka, w tym wysypka w miejscu podania, pęcherz, wysypka w miejscu wyjścia cewnika, zapalenie skóry, rumień, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, wysypka swędząca, wysypka krostkowa, złuszczanie się skóry, reakcje skórne, toksykodermia, pokrzywka. [o]Zmęczenie, w tym astenia, zmęczenie, letarg, złe samopoczucie. [p]Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia. [q]Zmniejszenie stężenia potasu we krwi, w tym hipokaliemia.		

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

Epkorytamab w monoterapii

Dwupoziomowy schemat zwiększania dawki (chłoniak z dużych komórek B i chłoniak grudkowy)
W badaniu GCT3013-01 CRS jakiegokolwiek stopnia wystąpił u 58% (171/296) pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B i chłoniakiem grudkowym leczonych epkorytamabem z zastosowaniem dwupoziomowego schematu zwiększania dawki. CRS stopnia 1. wystąpił u 35% pacjentów, stopnia 2. u 21% pacjentów, a stopnia 3. u 2,4% pacjentów. CRS wystąpił ponownie u 21% pacjentów. CRS dowolnego stopnia wystąpił u 9,8% pacjentów po podaniu dawki początkowej (1. dzień cyklu 1.), u 13% po podaniu dawki pośredniej (8. dzień cyklu 1.), u 51% po podaniu pierwszej pełnej dawki (15. dzień cyklu 1.), u 6,5% po podaniu drugiej pełnej dawki (22. dzień cyklu 1.) oraz u 3,7% 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 12 dni). Mediana czasu do wystąpienia od podania pierwszej pełnej dawki wyniosła 19,3 godziny (zakres:

< 0,1 do 7 dni). CRS ustąpił u 99% pacjentów, a mediana czasu trwania zdarzeń CRS wyniosła 2 dni (zakres: 1 do 54 dni).

Spośród 171 pacjentów, u których wystąpił CRS, najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS obejmowały gorączkę 99%, niedociśnienie 32% i niedotlenienie 16%. Pozostałe objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, które wystąpiły u ≥ 3% pacjentów, obejmowały dreszcze (11%), tachykardię (w tym tachykardię zatokową (11%)), ból głowy (8,2%), nudności (4,7%) i wymioty (4,1%). Przemijająca zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AlAT lub AspAT > 3 x GGN) występowała jednocześnie z CRS u 4,1% pacjentów z CRS. Wytyczne na temat monitorowania i leczenia, patrz punkty 4.2 i 4.4.

Trzypoziomowy schemat zwiększania dawki (chłoniak grudkowy)
W badaniu GCT3013-01 CRS jakiegokolwiek stopnia wystąpił u 49% (42/86) pacjentów leczonych epkorytamabem w zalecanym dla chłoniaka grudkowego trzypoziomowym schemacie zwiększania dawki. Częstość występowania stopnia 1. wynosiła 40%, a stopnia 2. – 9%. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń CRS stopnia ≥ 3. CRS wystąpił ponownie u 23% pacjentów. Większość zdarzeń CRS wystąpiła w cyklu 1., podczas którego takie zdarzenie wystąpiło u 48% pacjentów. W cyklu 1. CRS wystąpił u 12% pacjentów po podaniu dawki początkowej (1. dzień cyklu 1.), u 5,9% pacjentów po podaniu dawki pośredniej (8. dzień cyklu 1.), u 15% pacjentów po podaniu drugiej dawki pośredniej (15. dzień cyklu 1.) i u 37% pacjentów po podaniu pierwszej pełnej dawki (22. dzień cyklu 1.). Mediana czasu do wystąpienia CRS od ostatniej podanej dawki epkorytamabu wynosiła 59 godzin (zakres: 1 do 8 dni). Mediana czasu do wystąpienia objawów od podania pierwszej pełnej dawki wynosiła 61 godzin (zakres: 1 do 8 dni). CRS ustąpił u 100% pacjentów, a mediana czasu trwania zdarzeń CRS wynosiła 2 dni (zakres 1 do 14 dni).

Ciężkie działania niepożądane związane z CRS wystąpiły u 28% pacjentów otrzymujących epkorytamab.
Opóźnienia w przyjęciu dawki z powodu CRS wystąpiły u 19% pacjentów otrzymujących epkorytamab.

Spośród 42 pacjentów, u których wystąpił CRS po zastosowaniu zalecanej dawki, najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS (≥ 10%) obejmowały gorączkę (100%) i niedociśnienie (14%). Oprócz stosowania kortykosteroidów, u 12% pacjentów w leczeniu zdarzenia CRS stosowano tocilizumab.

Epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

W badaniu M20-638 CRS jakiegokolwiek stopnia wystąpił u 26% (35/133) pacjentów leczonych epkorytamabem zgodnie z zalecanym trzypoziomowym schematem zwiększania dawki w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem. Częstość występowania zespołu uwalniania cytokin (CRS) stopnia 1. wyniosła 21% (28/133), a stopnia 2. – 5,3% (7/133). W czasie przeprowadzania analizy nie odnotowano żadnych zdarzeń związanych z CRS o stopniu ≥3. Nawracające CRS wystąpiły u 10% (13/133) pacjentów. Spośród wszystkich zdarzeń CRS większość (88%) miała miejsce w cyklu 1. W cyklu 1. zespół uwalniania cytokin (CRS) wystąpił u 6% (8/133) pacjentów po podaniu dawki początkowej (1. dzień cyklu 1.), u 3,8% (5/133) pacjentów po podaniu dawki pośredniej (8. dzień cyklu 1.), u 2,3% (3/132) pacjentów po podaniu drugiej dawki pośredniej (15. dzień cyklu 1.) oraz u 19% (25/132) pacjentów po podaniu pierwszej dawki pełnej (22. dzień cyklu 1.). Mediana czasu do wystąpienia CRS od podania ostatniej dawki epkorytamabu dla wszystkich dawek wyniosła 78 godzin (zakres: 0,2 dnia do 12 dni). Mediana czasu do wystąpienia CRS od podania pierwszej pełnej dawki 48 mg wyniosła 41 godzin (zakres: 0,3 dnia do 12 dni). U 100% pacjentów doszło do ustąpienia CRS, a mediana czasu trwania zdarzeń CRS wyniosła 2 dni (zakres: 0,1 dnia do 26 dni).

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego

Epkorytamab w monoterapii

W badaniu GCT3013-01 ICANS wystąpił u 4,7% (18/382) pacjentów leczonych epkorytamabem, w tym u 3,1% - stopnia 1., a u 1,3% - stopnia 2. U jednego pacjenta (0,3%) wystąpiło zdarzenie ICANS stopnia 5. (śmiertelne). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia ICANS od rozpoczęcia leczenia epkorytamabem (1. dzień cyklu 1.) wyniosła 18 dni (zakres: 8 do 141 dni). ICANS ustąpił u 94% (17/18) pacjentów po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Mediana czasu do ustąpienia ICANS wyniosła 2 dni (zakres: 1 do 9 dni). Spośród 18 pacjentów z ICANS, początek ICANS miał miejsce przed CRS u 11% pacjentów, jednocześnie z CRS u 44%, po wystąpieniu CRS u 17% i bez CRS u 28%.

Epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

W badaniu M20-638 zespół ICANS wystąpił u 0,8% (1/133) pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL) leczonych epkorytamabem zgodnie z zalecanym trzypoziomowym schematem stopniowego zwiększania dawki w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem; odnotowano jeden przypadek o nasileniu 1. stopnia. Zdarzenie miało miejsce po podaniu dawki 48 mg w 22. dniu cyklu 1., a objawy ICANS ustąpiły w ciągu 3 dni.

Ciężkie zakażenia

Epkorytamab w monoterapii

Chłoniak z dużych komórek B
W badaniu GCT3013-01 ciężkie zakażenia jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 25% (41/167) pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B 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%), bakteriemię (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.

Chłoniak grudkowy
W badaniu GCT3013-01 ciężkie zakażenia dowolnego stopnia wystąpiły u 32% (68/215) pacjentów z chłoniakiem grudkowym leczonych epkorytamabem. Najczęstsze ciężkie zakażenia obejmowały COVID-19 (8,8%), zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 (5,6%), zapalenie płuc (3,7%), zakażenie dróg moczowych (1,9%) oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (1,4%). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego ciężkiego zakażenia od rozpoczęcia leczenia epkorytamabem (1. dzień. cyklu 1.) wynosiła 81 dni (zakres: 1 do 636 dni), a mediana czasu trwania zakażenia wynosiła 18 dni (zakres: 4 do 249 dni). Zdarzenia stopnia 5. wystąpiły u 8 (3,7%) pacjentów, z czego u 6 (2,8%) pacjentów zdarzenie opisano jako COVID-19 lub zapalenie płuc w przebiegu COVID-19.

Epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

W badaniu M20-638 odnotowano ciężkie zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, u 33% (81/243) pacjentów z chłoniakiem grudkowym leczonych epkorytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem. Najczęściej występowały: zapalenie płuc (10%), COVID-19 (4,5%) oraz zapalenie płuc wywołane COVID-19 (3,7%). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego ciężkiego zakażenia od rozpoczęcia leczenia epkorytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem (1. dzień cyklu 1.) wyniosła 91 dni (zakres: 2 do 418 dni), a mediana czasu trwania zakażenia wyniosła 13 dni (zakres: 1 do 123 dni).

Neutropenia

Epkorytamab w monoterapii

W badaniu GCT3013-01 neutropenia jakiegokolwiek stopnia wystąpiła u 28% (105/382) pacjentów, z czego 23% zdarzeń było stopnia 3.-4. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia neutropenii/zmniejszenia liczby neutrofili wyniosła 65 dni (zakres: 2 do 750 dni), a mediana czasu trwania 15 dni (zakres: 2 do 415 dni). Spośród 105 pacjentów, u których wystąpiły przypadki neutropenii/zmniejszenia liczby neutrofili, 61% otrzymało G-CSF w celu leczenia zdarzeń.

Epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

W badaniu M20-638 neutropenia jakiegokolwiek stopnia wystąpiła u 74% (180/243) pacjentów, w tym u 27% (66/243) pacjentów wystąpiły zdarzenia stopnia 3., a u 42% (101/243) – zdarzenia stopnia 4. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia neutropenii/zmniejszenia liczby neutrofili wyniosła 57 dni (zakres: 2 do 377 dni), a mediana czasu trwania wyniosła 22 dni (zakres: 3 do 219 dni). Spośród 167 pacjentów, u których wystąpiły przypadki neutropenii stopnia 3. – 4./zmniejszenia liczby neutrofili, 87% (146/167) otrzymało G-CSF w celu leczenia tych zdarzeń.

Zespół rozpadu guza

Epkorytamab w monoterapii

W badaniu GCT3013-01 zespół rozpadu guza (TLS) wystąpił u 1,0% (4/382) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosiła 18 dni (zakres: 8 do 33 dni), a mediana czasu trwania 3 dni (zakres: 2 do 4 dni).

Epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

W badaniu M20-638 laboratoryjny zespół rozpadu guza (TLS) wystąpił u jednego (1) pacjenta. Zdarzenie miało miejsce w 10. dniu cyklu 1. i ustąpiło w ciągu 6 dni. U pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL) leczonych epkorytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem nie zaobserwowano klinicznego zespołu rozpadu guza (TLS).

Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu tumour flare)

Epkorytamab w monoterapii

W badaniu GCT3013-01 zaostrzenie objawów nowotworu wystąpiło u 1,6% (6/382) pacjentów. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie stopnia 2. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 19,5 dnia (zakres od 9 do 34 dni), a mediana czasu trwania wyniosła 9 dni (zakres od 1 do 50 dni).

Epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

W badaniu M20-638 zaostrzenie objawów nowotworu wystąpiło u 1,2% (3/243) pacjentów, przy czym u 0,8% (2/243) miało ono nasilenie stopnia 2., a u 0,4% (1/243) – nasilenie stopnia 3. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 8 dni (zakres: 7 do 20 dni), a mediana czasu trwania tego zdarzenia wyniosła 7,5 dnia (zakres: 3 do 12 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne przeciwciała monoklonalne oraz przeciwciała skoniugowane z cytostatykami, kod ATC: L01FX27

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).

W badaniach przedklinicznych skojarzenie epkorytamabu i rytuksymabu nie powodowało wzajemnego zakłócania działania i prowadziło do uzupełniającej się cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity,* ADCC) wywołanej przez komórki NK oraz cytotoksyczności wywołanej przez limfocyty T.

Działanie farmakodynamiczne

Epkorytamab wywoływał szybką i trwałą deplecję krążących limfocytów B (zdefiniowanąjako liczba limfocytów B CD19 ≤10 komórek/µl) u pacjentów z wykrywalnymi limfocytami B na początku leczenia. U 21% pacjentów (n = 33) z DLBCL i 50% pacjentów(n = 56) z chłoniakiem grudkowym 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.

W badaniu GCT3013-01 po podskórnym podaniu epkorytamabu w zalecanym dwupoziomowym schemacie zwiększania dawki u pacjentów z LBCL wystąpiło przejściowe i niewielkie podwyższenie stężenia wybranych krążących cytokin (IFN-γ, TNFα, 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 następnej pełnej dawki, jednak wzrost stężenia cytokin można było również zaobserwować po cyklu 1.
W badaniu GCT3013-01 po podskórnym podaniu epkorytamabu w zalecanym trzypoziomowym schemacie zwiększania dawki u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, mediana stężeń IL-6 związanych z ryzykiem CRS pozostawała niezmiennie niska po każdej dawce w cyklu 1. i później, szczególnie po pierwszej pełnej dawce w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali dawkę w ramach dwupoziomowego schematu zwiększania dawki.

Immunogenność

Często wykrywano przeciwciała przeciwlekowe (ang. *anti-drug antibodies*, ADA). W badaniach GCT3013-01 i GCT3013-04 częstość występowania ADA pojawiających się w trakcie leczenia z zastosowaniem dwupoziomowego schematu zwiększania dawki (0,16/0,8/48 mg) w połączonej populacji pacjentów z DLBCL i chłoniakiem grudkowym wynosiła odpowiednio 3,4% (3,4% wyników dodatnich, 93,9% wyników ujemnych i 2,7% wyników nieokreślonych, N = 261 pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie oceny) i 3,3% (3,3% wyników dodatnich, 95% wyników ujemnych i 1,7% wyników nieokreślonych, N = 60 pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie oceny).
W badaniu GCT3013-01 częstość występowania ADA pojawiających się w trakcie leczenia z zastosowaniem trzypoziomowego schematu zwiększania dawki (0,16/0,8/3/48 mg) w kohorcie pacjentów z chłoniakiem grudkowym, w której badano optymalizację dawki, wynosiła 7% (7% wyników dodatnich, 91,5% wyników ujemnych i 1,4% wyników nieokreślonych, N = 71 pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie oceny). Wynik klasyfikuje się jako nieokreślony, jeśli potwierdzono, że wynik badania jest dodatni pod względem ADA w punkcie wyjściowym, ale nie ma potwierdzonego dodatniego wyniku w trakcie leczenia lub jeśli miano potwierdzonego dodatniego wyniku pod względem ADA w dokumentacji leczenia jest równe lub niższe od wartości wyjściowej.

U 2,1% pacjentów (5 z 238) z chłoniakiem grudkowym (FL), leczonych epkorytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem w ramach badania M20-638 (do 12 cykli), wystąpiły przeciwciała przeciwko epkorytamabowi.

Nie stwierdzono wpływu ADA na farmakokinetykę, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania, jednak dane są nadal ograniczone. Nie oceniano przeciwciał neutralizujących.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Chłoniak rozlany z dużych komórek B
Badanie GCT3013-01 było prowadzonym metodą otwartej próby, wielokohortowym, wieloośrodkowym, 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 obejmowało 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 płaszcza (ang. *mantle-cell lymphom*a, 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 zależną od limfocytów T, klirensem 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 zalecanym dwupoziomowym schemacie zwiększania dawki 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 10.

Tabela 10 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)
IV	86 (62)
Liczba wcześniejszych linii terapii przeciwchłoniakowej	
Mediana (min., maks.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Historia choroby DLBCL, n (%)	
DLBCL *de novo*	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. *double/triple hit*), n (%)	12 (14)
Wcześniejsze autologiczne przeszczepienie HSCT	26 (19)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	
Wcześniejsza terapia CAR-T	53 (38)
Choroba pierwotnie oporna[a]	82 (59)

Charakterystyka	**(N = 139)**
Oporność na ≥ 2 kolejne linie wcześniejszej terapii przeciwchłoniakowej[b]	104 (75)
Oporność na ostatnią linię ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej[b]	114 (82)
Oporność na wcześniejszą terapię anty-CD20	117 (84)
Oporność na terapię CAR-T	39 (28)
[a]Pacjenta uważa się za pierwotnie opornego, jeśli jest oporny na terapię przeciwchłoniakową 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 *post hoc* dostępnych diagnostycznych wycinków tkanki guza pobranych w punkcie wyjściowym od 88 pacjentów z DLBCL.	

Pierwszorzędowym 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 15,7 miesiąca (zakres: 0,3 do 23,5 miesiąca). Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 4,1 miesiąca (zakres: 0 do 23 miesięcy).

Tabela 11 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. *confidence interval*); CR = odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); DOR = czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); DOCR = czas trwania odpowiedzi całkowitej (ang. *duration of complete response*); IRC = niezależny komitet oceniający (ang. *independent review committee*); ORR = całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*); PR = odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); TTR = czas do odpowiedzi (ang. *time to response*) [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. *indeterminate response*, 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).

Chłoniak grudkowy

M20-638

Badanie M20-638 było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby, w którym oceniano epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) po jednej linii leczenia. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem albo grupy otrzymującej tylko lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem. W badaniu udział wzięli pacjenci z potwierdzonym histologicznie klasycznym chłoniakiem grudkowym stopnia II, III lub IV (dawniej stopnia 1 do 3a) bez histologicznych oznak przekształcenia w agresywnego chłoniaka lub chorobę CD20+ w oparciu o najnowszy reprezentatywny raport z badania histopatologicznego zgodnie z wydaniem V klasyfikacji WHO, nawrotowym lub opornym na leczenie pomimo zastosowania leczenia co najmniej jednym schematem leczenia chłoniaka obejmującym przeciwciała monoklonalne anty-CD20 w skojarzeniu z chemioterapią, o stanie sprawności od 0 do 2 w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), bez udokumentowanej oporności na leczenie lenalidomidem, bez ekspozycji na lenalidomid w ciągu 12 miesięcy poprzedzających randomizację oraz wymagających rozpoczęcia leczenia według oceny badacza na podstawie objawów lub obciążenia chorobą (np. kryteria GELF). Z badania wykluczono pacjentów z potwierdzonym zajęciem OUN przez chłoniaka, wcześniej wykonanym alloprzeszczepem, stwierdzonym aktywnym zakażeniem, stwierdzonym upośledzeniem odporności zależnej od komórek T, klirensem kreatyniny < 50 ml/min, aktywnością aminotransferazy alaninowej > 3-krotności górnej granicy normy oraz istotną klinicznie chorobą układu sercowo-naczyniowego. Pacjenci otrzymywali epkorytamab w 28-dniowych cyklach przez łącznie 12 cykli lub do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Zalecany trzypoziomowy schemat zwiększania dawki był następujący:

- Cykl 1: 0,16 mg epkorytamabu w 1. dniu; 0,8 mg w 8. dniu, 3 mg w 15. dniu i 48 mg w 22. dniu
- Cykle 2-3: 48 mg epkorytamabu w 1., 8., 15. i 22. dniu
- Cykle 4-12: 48 mg epkorytamabu w 1. dniu

W obu grupach leczenia lenalidomid był podawany doustnie w dawce 20 mg raz na dobę od dnia 1. do 21. przez 12 cykli, podczas gdy rytuksymab był podawany dożylnie w dawce 375 mg/m^2 w dniach 1, 8, 15 i 22 cyklu 1., a następnie w dniu 1. cykli od 2 do 5.

Dane demograficzne oraz charakterystykę wyjściową pacjentów, przedstawione w tabeli 12, oparto na populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT).

Tabela 12 Dane demograficzne oraz charakterystyka wyjściowa pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym w badaniu M20-638

Parametr	**Epkorytamab + Lenalidomid i rytuksymab (N=243)**	**Lenalidomid i rytuksymab (N=245)**
Wiek, lata		
Mediana (zakres)	60 (30; 84)	63 (24; 89)
Rozkład wieku, n (%)		
<65 lat	155 (64)	139 (57)
65 do <75 lat	68 (28)	71 (29)
≥75 lat	20 (8)	35 (14)
Płeć męska, n (%)		
Mężczyźni	139 (57)	138 (56)
Rasa, n (%)		

Parametr	**Epkorytamab + Lenalidomid i rytuksymab (N=243)**	**Lenalidomid i rytuksymab (N=245)**
Biała	168 (71)	184 (76)
Azjatycka	63 (27)	54 (22)
Czarna lub Afroamerykanie	6 (3)	2 (0,8)
Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0	1 (0,4)
Wiele ras	1 (0,4)	1 (0,4)
Brak danych	5	3
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)		
0	166 (68)	170 (69)
1	72 (30)	68 (28)
2	5 (2)	7 (3)
Zaawansowanie wg klasyfikacji z Ann Arbor, n (%)		
II	37 (15)	44 (18)
III	74 (31)	68 (28)
IV	132 (54)	133 (54)
Duża masa guza[a], n (%)	76 (32)	84 (35)
FLIPI w punkcie wyjściowym, n (%)		
0-1	63 (26)	56 (23)
2	79 (33)	76 (31)
3-5	100 (41)	113 (46)
Liczba wcześniejszych linii leczenia		
Mediana (min., maks.)	1 (1; 7)	1 (1; 6)
1, n (%)	145 (60)	141 (58)
2, n (%)	58 (24)	61 (25)
≥3, n (%)	40 (17)	43 (18)
Wcześniejsze SCT, n (%)	23 (10)	18 (7)
Oporność na ostatnią linię leczenia, n (%)	84 (35)	82 (34)
Oporność na anty-CD20 i terapię lekami alkilującymi, n (%)	91 (37)	91 (37)
POD24, n (%)	106 (44)	93 (38)

ECOG = ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; FLIPI = międzynarodowy wskaźnik prognostyczny w chłoniaku grudkowym (ang. *follicular lymphoma international prognostic index*); SCT = przeszczep komórek macierzystych (ang. *stem cell transplant*); POD24 = progresja choroby w ciągu 24 miesięcy (ang. *progression of disease within 24 months*).
[a]Węzłowy lub pozawęzłowy >6 cm.

Skuteczność ustalono na podstawie dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR), ocenianych na podstawie kryteriów Lugano 2014 zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (IRC). Dodatkowe miary oceny skuteczności obejmowały odpowiedź całkowitą (CR) oraz całkowite przeżycie (OS). W badaniu M20-638 wykazano istotną statystycznie poprawę zarówno PFS jak i ORR w ocenie IRC dla epkorytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem w porównaniu z lenalidomidem w skojarzeniu z rytuksymabem. W populacji ITT mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej w badaniu u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem wynosiła 14,8 miesiąca (zakres: 0 do 31). Mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej tylko lenalidomid i rytuksymab wynosiła 14,6 miesiąca (zakres: 0 do 30). Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13: Wyniki skuteczności w badaniu M20-638 u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym

Punkt końcowy[a]	**Epkorytamab + lenalidomid i rytuksymab**	**Lenalidomid i rytuksymab**
	(N=243)	**(N=245)**
PFS[b]		
Liczba zdarzeń, n (%)	23 (9)	75 (31)
Choroba postępująca	19 (83)	63 (84)
Zgon	4 (17)	12 (16)
Mediana (95% CI), w miesiącach	NR (21,9; NR)	11,2 (10,5; NR)
Współczynnik ryzyka[c] (95% CI)	0,21 (0,13; 0,33)	
Wartość P[d]	< 0,0001	
ORR[b, e], n (%)	111 (96)	94 (81)
(95% CI)	(90,2; 98,6)	(72,7; 87,7)
Wartość P[f]	< 0,0001	
CRR[b], n (%)	181 (74)	106 (43)
(95% CI)	(68,5; 79,8)	(37,0; 49,7)
Wartość P[f]	< 0,0001	
OS		
Liczba zdarzeń, n (%)	10 (4,1)	25 (10,2)
Mediana (95% CI), w miesiącach	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
HR (95% CI)	0,38 (0,18; 0,80)	

PFS = przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); NR = nie osiągnięto (ang. *not reached*); CRR = odsetek całkowitych odpowiedzi (ang. *complete response rate*); ORR = całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*); OS = całkowite przeżycie (ang. *overall survival*)

[a]Określono według kryteriów z Lugano (2014) zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (IRC) z użyciem PET-CT.

[b]W momencie ustalenia stanu danych na dzień 10 stycznia 2025 r. grupa pacjentów otrzymująca epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem wykazała statystyczną przewagę pod względem wskaźników PFS, ORR i CRR w porównaniu z grupą otrzymującą lenalidomid i rytuksymab, z medianą czasu obserwacji wynoszącą 10,4 miesiąca.

[c]Współczynnik ryzyka w modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa w podziale według historii chorób i regionu.

[d]Wartość P log-rank (jednostronna) w podziale według historii chorób i regionu.

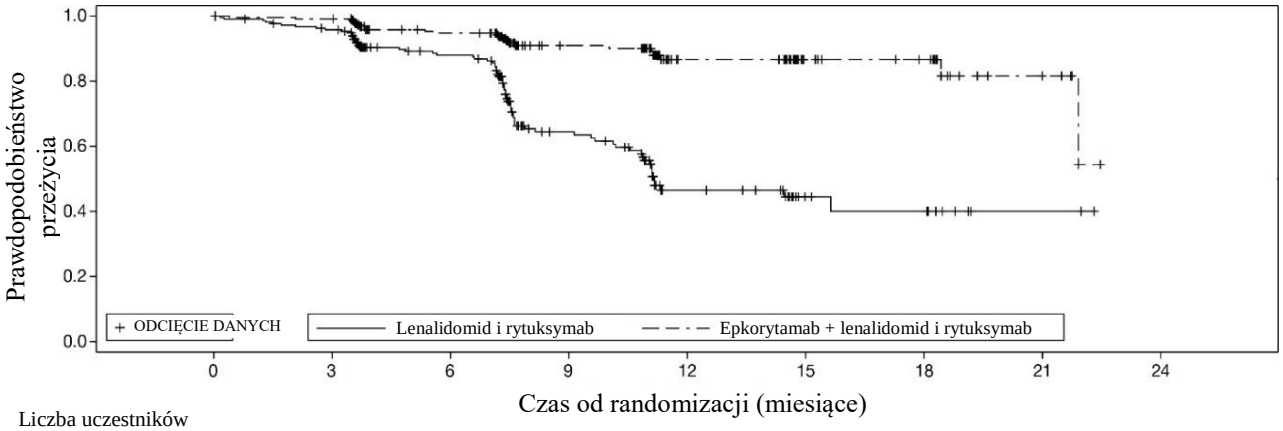
[e]ORR definiuje się jako odsetek pacjentów, u których uzyskano najlepszą odpowiedź ogólną (ang. *Best Overall Response*, BOR) w postaci całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji (PR), ocenioną zgodnie z kryteriami z Lugano na podstawie badania PET-CT (2014), ORR oceniano u pierwszych 232 losowo przydzielonych pacjentów, po 116 w każdej grupie.

[f]Wartość P log-rank (jednostronną) uzyskano w drodze testu Cochrana-Mantela-Haenszela w podziale według historii chorób i regionu.

[g]Analiza OS nie osiągnęła istotności statystycznej w momencie odcięcia danych 24 maja 2025 r. i zostanie ponownie oceniona w późniejszym punkcie czasowym.

Krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby ocenioną na podstawie kryteriów Lugano 2014 przez niezależny komitet oceniający (IRC) przedstawiono na Rycinie 1.

Rycina 1: Wykres Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji choroby (populacja ITT), badanie M20-638

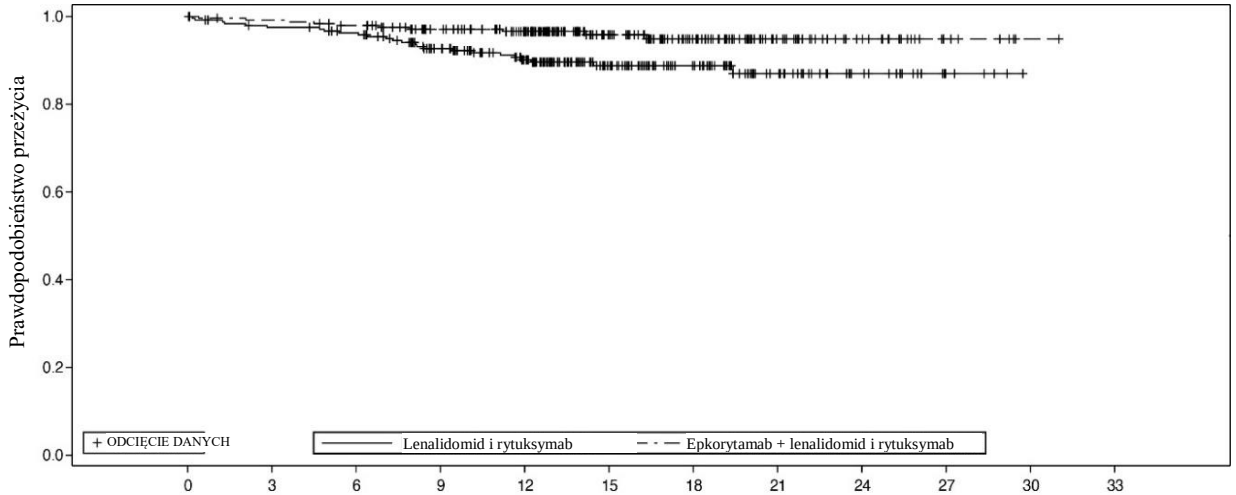


Liczba uczestników objętych ryzykiem									
Lenalidomid i rytuksymab	245	203	149	68	28	11	9	2	0
Epkorytamab + lenalidomid i rytuksymab	243	224	182	103	57	29	24	8	0

Nie osiągnięto mediany czasu do kolejnego leczenia (95% CI: NR, NR) w przypadku pacjentów leczonych epkorytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem oraz 24,3 miesiąca (95% CI: 18,2, NR) w przypadku pacjentów leczonych wyłącznie lenalidomidem i rytuksymabem [HR=0,15 (0,09; 0,27)]. Po 16 miesiącach 92,8% pacjentów leczonych epkorytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem nie wymagało nowego leczenia przeciwchłoniakowego, w porównaniu z 64,9% pacjentów leczonych wyłącznie lenalidomidem i rytuksymabem.

Krzywą Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego przedstawiono na rycinie 2.

Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego (populacja ITT), badanie M20-638



Liczba uczestników objętych ryzykiem												
Lenalidomid i rytuksymab	245	233	226	198	162	102	70	34	17	5	0	0
Epkorytamab + lenalidomid i rytuksymab	243	240	234	209	182	111	76	40	22	7	1	0

GCT3013-01

Badanie GCT3013-01 było prowadzonym metodą otwartej próby, wielokohortowym, wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniem, w którym oceniano stosowanie epkorytamabu w monoterapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma,* FL) po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej. Badanie

obejmuje część dotyczącą zwiększania dawki, część podtrzymania dawki i część dotyczącą trzypoziomowej optymalizacji dawkowania. 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 płaszcza (ang. *mantle-cell lymphom*a, MCL). Główna kohorta iNHL obejmowała pacjentów z chłoniakiem grudkowym. 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 z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem grudkowym FL 1-3A w momencie wstępnego rozpoznania, bez klinicznych lub patologicznych dowodów transformacji. U wszystkich pacjentów wystąpił nawrót choroby lub oporność na ostatnią linię leczenia i byli wcześniej leczeni co najmniej 2 liniami ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, w tym co najmniej 1 terapią zawierającą przeciwciała monoklonalne anty-CD20 i lek alkilujący lub lenalidomid. 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 zależną od limfocytów T, klirensem kreatyniny wynoszącym mniej niż 45 ml/min, aktywnością aminotransferazy alaninowej wynoszącą >3 razy górna granica normy, frakcją wyrzutową serca mniejszą niż 45%. Skuteczność oceniano u 128 pacjentów, którzy otrzymywali epkorytamab podskórnie (sc.) w cyklach co 4 tygodnie, tj. 28 dni. Monoterapię epkorytamabem stosowano w dwupoziomowym schemacie zwiększania dawki w następujący sposób:

- Cykl 1.: 0,16 mg epkorytamabu w 1. dniu; 0,8 mg w 8. dniu; 48 mg w 15. dniu i 48 mg w 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.

Mediana liczby wdrożonych cykli wynosiła 8, a 60% pacjentów otrzymało 6 cykli.

Dane demograficzne i charakterystykę wyjściową przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14 Dane demograficzne oraz charakterystyka wyjściowa pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu GCT3013-01

Charakterystyka	**(N = 128)**
Wiek	
Mediana, lata (min., maks.)	65 (39; 84)
< 65 lat, n (%)	61 (48)
65 do < 75 lat, n (%)	50 (39)
≥ 75 lat, n (%)	17 (13)
Mężczyźni, (%)	79 (62)
Rasa, n (%)	
Biała	77 (60)
Azjatycka	7 (6)
Inna	2 (1.6)
Nie zgłoszono	42 (33)
Status sprawności w skali ECOG, n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Liczba wcześniejszych linii terapii, n (%)	
Mediana (min., maks.)	3 (2; 9)
2	47 (37)
3	41 (32)

Charakterystyka	**(N = 128)**
≥ 4	40 (31)
Zaawansowanie według klasyfikacji z Ann Arbor (%)	
Stopień III/IV	109 (85)
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny chłoniaków grudkowych (ang. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*, FLIPI) w punkcie wyjściowym, n (%)	
2	31 (24)
3- 5	78 (61)
Duża masa guza, n (%)	33 (26)
Wcześniejsza terapia, n (%)	
Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych	24 (19)
Terapia wykorzystująca chimeryczne limfocyty T (ang. *chimeric antigen receptor T cell therapy*, CAR-T)	6 (5)
Leczenie skojarzone rytuksymabem z lenalidomidem	27 (21)
Inhibitor kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (ang. *phosphoinositide 3-kinase*, PI3K)	29 (23)
Progresja choroby w ciągu 24 miesięcy pierwszej terapii ogólnoustrojowej	67 (52)
Oporność na:	
≥ 2 kolejne linie wcześniejszej terapii przeciwchłoniakowej	70 (55)
ostatnią linię ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej	88 (69)
wcześniejszą terapię przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20	101 (79)
zarówno przeciwciała monoklonalne anty-CD20, jak i terapię lekami alkilującymi	90 (70)

Skuteczność ustalono na podstawie całkowitego odsetka odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) określonego według kryteriów z Lugano (2014) zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (ang. *Independent Review Committee*, IRC). Mediana czasu trwania obserwacji dla czasu trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) wynosiła 16,2 miesięcy. Wyniki skuteczności przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15 Wyniki skuteczności w badaniu GCT3013-01 u pacjentów z chłoniakiem grudkowym

Punkt końcowy[a] **Ocena IRC**	**Epkorytamab** **(N = 128)**
ORR[b], n (%)	106 (83)
(95% CI)	(75,1; 88,9)
CR[b], n (%)	81 (63)
(95% CI)	(54,3; 71,6)
PR[b], n (%)	25 (20)
(95% CI)	(13,1; 27,5)
DOR[b]	
Mediana (95% CI), miesiące	21,4 (13,7; NR)
DOCR[b]	
Mediana (95% CI), miesiące	NR (21,4; NR)
Ocena szacunkowa 12-miesięczna, % (95% CI)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, mediana (zakres), miesiące	1,4 (1; 3)
CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); CR = odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); DOR = czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); DOCR = czas trwania odpowiedzi całkowitej (ang. *duration of complete response*); IRC = niezależny komitet oceniający (ang. *independent review*	

Punkt końcowy[a] Ocena IRC	Epkorytamab (N = 128)
committee); ORR = całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*); PFS = przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival)*; TTR = czas do odpowiedzi (ang. *time to response*) [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. *indeterminate response*, IR) według kryteriów LYRIC, u których później wystąpiła PR/CR.	

Mediana czasu do uzyskania CR wynosiła 1,5 miesiąca (zakres: 1,2 do 11,1 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

Epkorytamab w monoterapii

Farmakokinetykę populacyjną po podskórnym podaniu epkorytamabu opisano zgodnie z modelem dwuprzedziałowym 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).

U pacjentów z LBCL w badaniu GCT3013-01 w oparciu o ekspozycję oszacowaną indywidualnie przy użyciu modelowania farmakokinetyki populacyjnej po podaniu zalecanej dawki epkorytamabu 48 mg sc. w zalecanym dwustopniowym schemacie zwiększania dawki średnia geometryczna (% CV) C_{max} epkorytamabu wynosi 10,8 µg/ml (41,7%), a $AUC_{0\text{-}7d}$ 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 µg/ml (41,1%), a $AUC_{0\text{-}14d}$ wynosi 82,6 doby*µg/ml (49,3%) pod koniec schematu podawania leku co 2 tygodnie (q2W). W przypadku schematu q2W wartość C_{trough} wynosi 4,1 (73,9%) µg/ml. Średnia geometryczna (% CV) C_{max} epkorytamabu wynosi 4,76 µg/ml (51,6%), a $AUC_{0\text{-}28d}$ wynosi 74,3 doby*µg/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%) µg/ml.

Parametry ekspozycji na epkorytamab u pacjentów z chłoniakiem grudkowym były zgodne z parametrami ekspozycji obserwowanymi u pacjentów z LBCL. Ekspozycja na epkorytamab jest podobna u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, u których zastosowano schemat trzypoziomowego zwiększania dawki, jak i u pacjentów z dwupoziomowym schematem zwiększania dawki, z wyjątkiem przejściowo niższych stężeń minimalnych, zgodnie z oczekiwaniami, w 15. dniu cyklu 1. po drugiej

dawce pośredniej (3 mg) przy trzypoziomowym schemacie zwiększania dawki w porównaniu z pierwszą pełną dawką 48 mg przy dwupoziomowym schemacie zwiększania dawki.

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.

Epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce epkorytamabu (AUC w cyklu 1. oraz C_{avg} w cyklach 1.–3. mieściły się w zakresie różnicy względem średniej geometrycznej odpowiednio 2% i 23,7%) w przypadku podawania tego produktu leczniczego w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem w porównaniu z epkorytamabem podawanym w monoterapii.

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 ≥ 30 ml/min do ClCr < 90 ml/min) i łagodnych zaburzeń czynności wątroby (bilirubina całkowita ≤ 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 172 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 (AUC0-7d) 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 lub przygotowany 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 niezużyty 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 fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu/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, uszczelniona aluminiowym kapslem typu *flip off* z jasnoniebieskim wieczkiem z tworzywa sztucznego, zawierająca 4 mg w 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań.

Każde pudełko zawiera jedną fiolkę.

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

Przygotowanie epkorytamabu
Przed przygotowaniem epkorytamabu należy uważnie przeczytać ten cały punkt. **Niektóre dawki** [dawka początkowa (0,16 mg) i dawka pośrednia (0,8 mg)] epkorytamabu wymagają **rozcieńczenia** przed podaniem. Epkorytamab można rozcieńczać dwoma różnymi metodami: z użyciem fiolki lub z użyciem strzykawki.
Należy przestrzegać wszystkich poniższych instrukcji, ponieważ niewłaściwe przygotowanie może prowadzić do podania niewłaściwej dawki.

Epkorytamab musi być przygotowany i podawany we wstrzyknięciu podskórnym przez osobę należącą do wykwalifikowanego personelu medycznego.
Każda fiolka epkorytamabu jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Każda fiolka 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.

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

Przygotowanie rozcieńczonego roztworu epkorytamabu metodą z użyciem pustej jałowej fiolki
Instrukcja przygotowania dawki początkowej 0,16 mg – **wymagane 2 rozcieńczenia** – **metodą z użyciem pustej jałowej fiolki**
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 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– metodą z użyciem pustej jałowej fiolki**

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.

Przygotowanie rozcieńczonego roztworu epkorytamabu metodą z użyciem jałowej strzykawki

Instrukcja przygotowania dawki początkowej 0,16 mg – **wymagane 2 rozcieńczenia – metodą z użyciem jałowej strzykawki**
Na każdym etapie przenoszenia użyć strzykawki i igły o odpowiednich rozmiarach.

1) Przygotowanie fiolki z epkorytamabem a. Wyjąć z lodówki jedną fiolkę z **jasnoniebieskim** kapslem zawierającą 4 mg/0,8 ml epkorytamabu. 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 strzykawkę o odpowiedniej pojemności jako „**rozcieńczenie A**”. b. Pobrać **4,2 ml jałowego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)** do strzykawki **rozcieńczenie A**. Do strzykawki dodać około 0,2 ml powietrza. c. Do nowej strzykawki oznaczonej jako „**strzykawka 1**” pobrać **0,8 ml epkorytamabu**. d. Połączyć obie strzykawki i wstrzyknąć **0,8 ml epkorytamabu** do strzykawki **rozcieńczenie A**. Początkowo rozcieńczony roztwór zawiera 0,8 mg/ml epkorytamabu. e. Delikatnie wymieszać, obracając połączone strzykawki o 180 stopni 5 razy. f. Rozłączyć strzykawki i wyrzucić **strzykawkę 1**.
3) Przeprowadzanie drugiego rozcieńczenia a. Oznaczyć strzykawkę o odpowiedniej pojemności jako „**rozcieńczenie B**”. b. Pobrać **8 ml jałowego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)** do strzykawki **rozcieńczenie B**. Do strzykawki dodać około 0,2 ml powietrza. c. Oznaczyć inną strzykawkę o odpowiedniej pojemności jako „**strzykawka 2**”. d. Podłączyć **strzykawkę 2** do strzykawki **rozcieńczenie A** i przenieść **2 ml roztworu** do **strzykawki 2**. Strzykawka **rozcieńczenie A** nie jest już potrzebna i należy ją wyrzucić. e. Podłączyć **strzykawkę 2** do strzykawki **rozcieńczenie B** i wstrzyknąć **2 ml roztworu** do strzykawki **rozcieńczenie B**, aby uzyskać końcowe stężenie 0,16 mg/ml. f. Delikatnie wymieszać, obracając połączone strzykawki o 180 stopni 5 razy. g. Rozłączyć strzykawki i wyrzucić **strzykawkę 2**.
4) Pobieranie dawki Połączyć strzykawki i przenieść **1 ml rozcieńczonego epkorytamabu** ze strzykawki **rozcieńczenie B** do nowej strzykawki. Strzykawka **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.
6) Wyrzucić fiolkę i wszelkie niewykorzystane resztki epkorytamabu zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja przygotowania dawki pośredniej 0,8 mg – **wymagane 1 rozcieńczenie – metodą z użyciem jałowej strzykawki**
Na każdym etapie przenoszenia użyć strzykawki i igły o odpowiednich rozmiarach.

1) Przygotowanie fiolki z epkorytamabem a. Wyjąć z lodówki jedną fiolkę z **jasnoniebieskim** kapslem zawierającą 4 mg/0,8 ml epkorytamabu. 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 strzykawkę o odpowiedniej pojemności jako „**rozcieńczenie A**”. b. Pobrać **4,2 ml jałowego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)** do strzykawki **rozcieńczenie A**. Do strzykawki dodać około 0,2 ml powietrza. c. Do nowej strzykawki oznaczonej jako „**strzykawka 1**” pobrać **0,8 ml epkorytamabu**. d. Połączyć obie strzykawki i wstrzyknąć **0,8 ml epkorytamabu** do strzykawki **rozcieńczenie A**, aby uzyskać końcowe stężenie 0,8 mg/ml epkorytamabu. e. Delikatnie wymieszać, obracając połączone strzykawki o 180 stopni 5 razy. f. Rozłączyć strzykawki i wyrzucić **strzykawkę 1**.
3) Pobieranie dawki Podłączyć nową strzykawkę do strzykawki **rozcieńczenie A** i przenieść **1 ml rozcieńczonego epkorytamabu** do nowej strzykawki. Strzykawka **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.
5) Wyrzucić fiolkę i wszelkie niewykorzystane resztki epkorytamabu zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przygotowanie dawki epkorytamabu 3 mg

Instrukcja przygotowania drugiej dawki pośredniej 3 mg – **nie jest wymagane rozcieńczenie**
Dawka epkorytamabu 3 mg wymagana jest wyłącznie u pacjentów z chłoniakiem grudkowym (patrz punkt 4.2).

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) Pobieranie dawki Pobrać **0,6 ml epkorytamabu** do strzykawki.
3) Oznaczanie strzykawki Oznaczyć strzykawkę, wpisując na etykiecie nazwę produktu leczniczego, moc dawki (3 mg), datę i godzinę. Informacje dotyczące przechowywania rozcieńczonego 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/1/23/1759/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 września 2023
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lipca 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu/en.

▼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 28,8 mg sorbitolu i 0,42 mg polisorbatu 80.
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.

Produkt leczniczy Tepkinly w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma,* FL).

Produkt leczniczy Tepkinly w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL) 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

Tepkinly w monoterapii

Produkt leczniczy Tepkinly należy podawać zgodnie z poniższym schematem zwiększania dawki w cyklach 28-dniowych, określonym w tabeli 1 dla pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) i w tabeli 2 dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

.

Tabela 1 Schemat dwupoziomowego zwiększania dawki produktu leczniczego Tepkinly u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B

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.			

Tabela 2: Schemat trzypoziomowego zwiększania dawki produktu leczniczego Tepkinly u pacjentów z chłoniakiem grudkowym

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	3 mg (zwiększenie dawki – poziom 3.)
		22	48 mg (pierwsza pełna dawka)
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, 3 mg jest drugą dawką pośrednią, a 48 mg to pełna dawka.			

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

Tepkinly w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

Produkt leczniczy Tepkinly należy podawać w 28-dniowych cyklach, łącznie przez 12 cykli lub do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Tabela 3. Schemat trzypoziomowego zwiększania dawki produktu leczniczego Tepkinly w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem u pacjentów z chłoniakiem grudkowym

Schemat dawkowania	**Cykl leczenia**	**Dni**	**Dawka epkorytamabu (mg)**
Co tydzień	Cykl 1.	1	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)
		8	0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)
		15	3 mg (zwiększenie dawki – poziom 3.)
		22	48 mg (pierwsza pełna dawka)
	Cykle 2. i 3.	1, 8, 15 i 22	48 mg
Co cztery tygodnie	Cykle 4. do 12.	1	48 mg

Produkt leczniczy Tepkinly należy podawać w skojarzeniu z lenalidomidem w dawce 20 mg doustnie raz na dobę (od 1. do 21. dnia) w cyklach 1. – 12. oraz z rytuksymabem w dawce 375 mg/m² dożylnie raz na tydzień w cyklu 1. (w dniach 1., 8., 15. i 22.) oraz co 4 tygodnie w cyklach 2. – 5. (w dniu 1.).

Więcej informacji, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) produktów lenalidomid i rytuksymab.

Premedykacja i profilaktyka

Szczegółowe informacje na temat zalecanej premedykacji w związku z zespołem uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) zawarte są w tabeli 4.

Tabela 4 Premedykacja przed podaniem epkorytamabu

Cykl	**Pacjent wymagający premedykacji**	**Premedykacja**	**Sposób podawania**
Cykl 1.	Wszyscy pacjenci	Deksametazon (15 mg doustnie lub dożylnie) lub Prednizolon (100 mg doustnie lub dożylnie) lub równoważny produkt leczniczy • Deksametazon jest preferowanym kortykosteroidem stosowanym w profilaktyce zespołu uwalniania cytokin (CRS) [c]	• 30-120 minut przed każdym cotygodniowym podaniem epkorytamabu • Następnie przez trzy kolejne dni po każdym cotygodniowym podaniu epkorytamabu w cyklu 1.
		• Difenhydramina (50 mg doustnie lub dożylnie) lub równoważny produkt leczniczy • Paracetamol (650 do 1 000 mg doustnie)	• 30-120 minut przed każdym cotygodniowym podaniem epkorytamabu

Cykl 2. i kolejne	Pacjenci, u których wystąpił CRS stopnia 2. lub 3.[b] przy poprzedniej dawce	Deksametazon (15 mg doustnie lub dożylnie) lub Prednizolon (100 mg doustnie lub dożylnie) lub równoważny produkt leczniczy • Deksametazon jest preferowanym kortykosteroidem stosowanym w profilaktyce zespołu uwalniania cytokin (CRS) [c]	• 30-120 minut przed kolejnym podaniem epkorytamabu po zdarzeniu CRS stopnia 2. lub 3.[b] • I przez trzy następne dni po kolejnym podaniu epkorytamabu. Postępowanie należy powtarzać podczas kolejnych cykli, do momentu podania epkorytamabu bez wystąpienia zdarzenia CRS jakiegokolwiek stopnia.
[a]Premedykacja stosowana w przypadku leków stosowanych w terapii skojarzonej może służyć jako premedykacja przed leczeniem epkorytamabem, według uznania lekarza prowadzącego, pod warunkiem że podawane dawki są co najmniej równoważne. [b]W przypadku wystąpienia zdarzenia CRS o nasileniu stopnia 4. należy zakończyć leczenie epkorytamabem. [c]Jak wynika z badania GCT3013-01 dotyczącego optymalizacji dawkowania.			

W celu uzyskania dodatkowych informacji w zakresie odpowiednich zaleceń dotyczących premedykacji należy odwołać się do Charakterystyki Produktu Leczniczego lenalidomidu oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego rytuksymabu.

Zdecydowanie rekomenduje się stosowanie leków profilaktycznych przeciwko zapaleniu płuc wywoływanym przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP) i zakażeniu wirusem opryszczkiu pacjentówprzyjmujących epkorytamab.

Produkt leczniczy Tepkinly należy podawać pacjentom odpowiednio nawodnionym.

Zdecydowanie rekomenduje się, aby wszyscy pacjenci przestrzegali następujących wytycznych związanych z podażą płynów podczas cyklu 1., chyba że występują przeciwwskazania medyczne:
- Spożywanie 2-3 l płynów w ciągu 24 godzin przed każdym podaniem epkorytamabu
- Należy wstrzymać przyjmowanie leków przeciwnadciśnieniowych przez 24 godziny przed każdym podaniem epkorytamabu
- Podać 500 ml izotonicznych płynów dożylnych (iv.) w dniu podawania epkorytamabu przed podaniem dawki; ORAZ
- Spożywanie 2-3 l płynów w ciągu 24 godzin po każdym podaniu epkorytamabu.

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) i postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej. 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 5.
Pacjentów, u których wystąpił CRS, należy częściej monitorować podczas kolejnego zaplanowanego podania epkorytamabu.

Tabela 5 Stopnie CRS i wytyczne dotyczące postępowania

Stopień[a]	**Zalecane leczenie**	**Modyfikacja dawki epkorytamabu**[h]
Stopień 1. • Gorączka (temperatura ≥ 38°C)	Zapewnić leczenie wspomagające, takie jak zastosowanie leków przeciwgorączkowych i nawadnianie dożylne Można wdrożyć leczenie deksametazonem[b] W przypadku zaawansowanego wieku, dużej masy guza, krążących komórek nowotworowych, gorączki opornej na leki przeciwgorączkowe • Należy rozważyć terapię antycytokinową, tocilizumab[d] Jeśli po 24 godzinach nie nastąpi poprawa, należy rozważyć zastosowanie tocilizumabu[d] W przypadku CRS z jednoczesnym ICANS należy odnieść się do informacji w **tabeli 6**	Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia CRS
Stopień 2. • Gorączka (temperatura ≥ 38°C) i • Niedociśnienie niewymagające podania leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych i (lub) • Niedotlenienie wymagające podania tlenu o niskim przepływie[e] za pośrednictwem kaniuli nosowej lub bezpośredniego strumienia kierowanego na twarz/przedmuchiwanie	Zapewnić leczenie wspomagające, takie jak zastosowanie leków przeciwgorączkowych i nawadnianie dożylne Należy rozważyć zastosowanie deksametazonu[b] Zaleca się zastosowanie terapii antycytokinowej, tocilizumabu[d] Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab: • Należy podawać dożylnie alternatywne leki immunosupresyjne[g] i metyloprednizolon w dawce 1 000 mg/dobę aż do uzyskania poprawy klinicznej W przypadku CRS z jednoczesnym ICANS należy odnieść się do informacji w **tabeli 6**	Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia CRS
Stopień 3. • Gorączka (temperatura ≥ 38°C) i	Zapewnić leczenie wspomagające, takie jak zastosowanie leków przeciwgorączkowych i nawadnianie dożylne Należy podać deksametazon[c]	Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia CRS Jeśli zdarzenie CRS o nasileniu stopnia 3.

Stopień[a]	Zalecane leczenie	Modyfikacja dawki epkorytamabu[h]
• Niedociśnienie wymagające podania leku wywołującego skurcz naczyń krwionośnych z wazopresyną lub bez wazopresyny i (lub) • Niedotlenienie wymagające podania tlenu o wysokim przepływie[f] za pośrednictwem kaniuli nosowej, maski na twarz, maski tlenowej z workiem lub maski Venturiego	Zaleca się zastosowanie terapii antycytokinowej, tocilizumabu[d] Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab: • Należy podawać dożylnie alternatywne leki immunosupresyjne[g] i metyloprednizolon w dawce 1 000 mg/dobę aż do uzyskania poprawy klinicznej W przypadku CRS z jednoczesnym ICANS należy odnieść się do informacji w **tabeli 6**	trwa dłużej niż 72 godziny, należy zakończyć stosowanie epkorytamabu 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
Stopień 4. • Gorączka (temperatura ≥ 38°C) i • Niedociśnienie wymagające ≥ 2 leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych (z wyłączeniem wazopresyny) i (lub) • Niedotlenienie wymagające wentylacji z dodatnim ciśnieniem (np. CPAP, BiPAP, intubacji i wentylacji mechanicznej)	Zapewnić leczenie wspomagające, takie jak zastosowanie leków przeciwgorączkowych i nawadnianie dożylne Należy podać deksametazon[c] Zaleca się zastosowanie terapii antycytokinowej, tocilizumabu[d] Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab: • Należy podawać dożylnie alternatywne leki immunosupresyjne[g] i metyloprednizolon w dawce 1 000 mg/dobę aż do uzyskania poprawy klinicznej W przypadku CRS z jednoczesnym ICANS należy odnieść się do informacji w **tabeli 6**	Zakończyć leczenie epkorytamabem

[a]Stopnie CRS zgodnie z konsensusem przyjętym przez Amerykańskie Towarzystwo ds.Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. *American Society for Transplant and Cellular Therapy*, ASTCT)
[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)
[h]W przypadku podawania epkorytamabu w leczeniu skojarzonym nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego (FL) należy rozważyć wstrzymanie podawania lenalidomidu do czasu ustąpienia zdarzenia

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 6.

Tabela 6 Stopnie ICANS i wytyczne dotyczące postępowania

Stopień[a]	**Zalecane leczenie**	**Modyfikacja dawki epkorytamabu**[g]
Stopień 1.[a] Wynik ICE[b] 7-9[a] lub obniżony poziom świadomości[a]: pacjent budzi się spontanicznie	Leczenie deksametazonem[c] Rozważyć niesedacyjne leki przeciwdrgawkowe (np. lewetyracetam) do czasu ustąpienia ICANS Bez jednoczesnego występowania CRS: • Nie zaleca się terapii antycytokinowej W przypadku, gdy ICANS występuje jednocześnie z CRS: • Leczenie deksametazonem[c] • Jeśli to możliwe, wybrać leki immunosupresyjne[d] alternatywne dla tocilizumabu	Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia
Stopień 2.[a] Wynik ICE[b] 3-6 lub obniżony poziom świadomości[a]: pacjent budzi się po usłyszeniu głosu	Leczenie deksametazonem[e] Rozważyć niesedacyjne leki przeciwdrgawkowe (np. lewetyracetam) do czasu ustąpienia ICANS Bez jednoczesnego występowania CRS: • Nie zaleca się terapii antycytokinowej W przypadku, gdy ICANS występuje jednocześnie z CRS: • Leczenie deksametazonem[e] • Jeżeli to możliwe, wybrać leki immunosupresyjne[d] alternatywne dla tocilizumabu	Wstrzymać podawanie epkorytamabu do czasu ustąpienia zdarzenia
Stopień 3.[a] Wynik ICE[b] 0-2 lub obniżony poziom świadomości[a]: pacjent budzi się tylko po zastosowaniu bodźca dotykowego lub napad drgawkowy[a], albo: • jakikolwiek napad, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje lub • napady niedrgawkowe widoczne na elektroencefalogramie (EEG), które ustępują po interwencji, lub	Leczenie deksametazonem[f] • W przypadku braku odpowiedzi rozpocząć podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 000 mg/dobę Rozważyć niesedacyjne leki przeciwdrgawkowe (np. lewetyracetam) do czasu ustąpienia ICANS Bez jednoczesnego występowania CRS*:* • Nie zaleca się terapii antycytokinowej W przypadku, gdy ICANS występuje jednocześnie z CRS: • Leczenie deksametazonem[f] o W przypadku braku odpowiedzi rozpocząć podawanie	Zakończyć leczenie epkorytamabem

podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe: ogniskowy/miejscowy obrzęk[a] w badaniu neuroobrazowania[b]	metyloprednizolonu w dawce 1 000 mg/dobę • Jeżeli to możliwe, wybrać leki immunosupresyjne[d] alternatywne dla tocilizumabu	
Stopień 4.[a] Wynik ICE [a,b] 0 lub obniżony poziom świadomości[a,] albo: • pacjent nie reaguje na bodźce lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych, aby się obudzić, lub stupor lub śpiączka, lub napad drgawkowy[a], albo: • zagrażający życiu przedłużający się napad (> 5 minut), lub • powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do stanu wyjściowego pomiędzy nimi, lub objawy motoryczne[a]: • głębokie ogniskowe osłabienie motoryczne, takie jak niedowład połowiczy lub niedowład poprzeczny, lub podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe/obrzęk mózgu[a] z objawami przedmiotowymi/podmiotowymi, takimi jak: • rozlany obrzęk mózgu w badaniu neuroobrazowym lub • pozycja ciała w odmóżdżeniu lub odkorowaniu, lub • porażenie VI nerwu czaszkowego, lub • tarcza zastoinowa, lub • triada Cushinga	Leczenie deksametazonem[f] • W przypadku braku odpowiedzi rozpocząć podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 000 mg/dobę Rozważyć niesedacyjne leki przeciwdrgawkowe (np. lewetyracetam) do czasu ustąpienia ICANS Bez jednoczesnego występowania CRS: • Nie zaleca się terapii antycytokinowej W przypadku, gdy ICANS występuje jednocześnie z CRS: • Leczenie deksametazonem[f] o W przypadku braku odpowiedzi rozpocząć podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 000 mg/dobę • Jeżeli to możliwe, wybrać leki immunosupresyjne[d] alternatywne dla tocilizumabu	Zakończyć leczenie epkorytamabem
[a]Stopnie ICANS zgodnie z konsensusem przyjętym przez Amerykańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. *American Society for Transplant and Cellular Therapy*, ASTCT). Stopień		

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
[b]Jeśli pacjent jest wybudzony i jest w stanie wykonać ocenę encefalopatii immunologicznych komórek efektorowych (ang. *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, 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 co dziesięć = 1 punkt). Jeśli pacjent jest nieprzytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (Stopień 4. ICANS) = 0 punktów
[c]Należy podawać deksametazon dożylnie w dawce 10 mg co 12 godzin
[d]Inne możliwości to anakinra lub siltuksymab. Riegler L i wsp. (2019)
[e]Deksametazon dożylnie w dawce 10-20 mg co 12 godzin
[f]Deksametazon dożylnie w dawce 10-20 mg co 6 godzin
[g]W przypadku podawania epkorytamabu w leczeniu skojarzonym nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego (FL) należy rozważyć wstrzymanie podawania lenalidomidu do czasu ustąpienia zdarzenia

Tabela 7 Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych

Działanie niepożądane[1]	**Nasilenie[1]**	**Postępowanie**
Zakażenia (patrz punkt 4.4)	Stopnie 1.-4.	• Wstrzymać stosowanie epkorytamabu u pacjentów z czynnym zakażeniem do czasu ustąpienia zakażenia • W przypadku nasilenia stopnia 4. należy rozważyć zakończenie leczenia epkorytamabem
Neutropenia lub gorączka neutropeniczna (patrz punkt 4.8)	Bezwzględna liczba neutrofili mniejsza niż 0,5 x 10^9/l	• Wstrzymać stosowanie epkorytamabu do czasu uzyskania bezwzględnej liczby neutrofili równej 0,5 x 10^9/l lub wyższej
Małopłytkowość (patrz punkt 4.8)	Liczba płytek krwi mniejsza niż 50 x 10^9/l	• Wstrzymać stosowanie epkorytamabu do czasu uzyskania liczby płytek krwi równej 50 x 10^9/l lub wyższej
Inne działania niepożądane (patrz punkt 4.8)	Stopień 3. lub wyższy	• 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. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE)), wersja 5.0.		

W przypadku gorączki neutropenicznej oraz nawracającej neutropenii stopnia ≥ 3 należy rozważyć zastosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Szczegółowe wytyczne dotyczące dostosowania dawki w przypadku neutropenii znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego lenalidomidu. Zalecenia dotyczące oznaczania stężenia immunoglobulin znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego rytuksymabu.

Pominięcie lub opóźnienie dawki

Chłoniak rozlany z dużych komórek B
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).

Chłoniak grudkowy
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 a drugą dawką pośrednią (3 mg) upłynęło więcej niż 8 dni, lub
- Jeśli między drugą dawką pośrednią (3 mg) a pierwszą pełną dawką (48 mg) upłynęło więcej niż 14 dni, lub
- Jeśli między podaniem dowolnych 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. W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS należy rozpocząć leczenie wspomagające tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, w zależności od sytuacji (patrz punkt 4.2, tabela 5). 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).

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH)

U pacjentów otrzymujących epkorytamab zgłaszano wystąpienie limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH), w tym przypadki zakończone zgonem. HLH to zagrażający życiu zespół, charakteryzujący się gorączką, wysypką skórną, limfadenopatią, hepato- i/lub splenomegalią oraz cytopeniami. HLH należy wziąć pod uwagę, gdy objawy CRS są nietypowe lub długotrwałe. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych HLH. W przypadku podejrzenia HLH, podawanie epkorytamabu należy przerwać w celu przeprowadzenia diagnostyki i rozpocząć leczenie HLH. Jeśli potwierdzono HLH, podawanie Tepkinly należy zakończyć.

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

U pacjentów otrzymujących epkorytamab wystąpiły przypadki ICANS, w tym zdarzenia 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.

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, tabela 6). 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 wspomagającego, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

U pacjentów przyjmujących epkorytamab notowano również hipogammaglobulinemię (patrz punkt 4.8). Stężenie immunoglobulin (Ig) należy kontrolować przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie. Pacjentów należy leczyć zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucjonalnymi, w tym wytycznymi dotyczącymi środków ostrożności w razie zakażeń i profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej.

Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), w tym przypadki śmiertelne, u pacjentów leczonych epkorytamabem, którzy wcześniej byli również leczeni innymi lekami immunosupresyjnymi. Jeśli podczas leczenia epkorytamabem wystąpią objawy neurologiczne sugerujące PML, należy zakończyć stosowanie epkorytamabu i rozpocząć odpowiednie procedury diagnostyczne.

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 i pacjentów z chłoniakiem grudkowym z negatywnym wynikiem ekspresji CD20 leczonych epkorytamabem i jest możliwe, że pacjenci z tych grup mogą odnosić mniejszą korzyść w porównaniu, odpowiednio, z pacjentami z DLBCL z pozytywną ekspresją CD20 i z pacjentami z chłoniakiem grudkowym z pozytywną ekspresją CD20. Należy rozważyć potencjalne ryzyka i korzyści związane z leczeniem epkorytamabem pacjentów z DLBCL i chłoniakiem grudkowym 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 fiolce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 28,8 mg sorbitolu w każdej fiolce, co odpowiada 27,33 mg/ml.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,42 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce, co odpowiada 0,4 mg/ml. Polisorbat 80 może powodować reakcje alergiczne.

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 nieznany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Epkorytamab wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS u pacjentów otrzymujących epkorytamab istnieje ryzyko zmiany poziomu świadomości (patrz punkt 4.4). 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

Epkorytamab w monoterapii

Bezpieczeństwo stosowania epkorytamabu oceniano w nierandomizowanym jednoramiennym badaniu GCT3013-01 z udziałem 382 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B (ang. *large B-cell lymphoma*) (N = 167), chłoniakiem grudkowym (N = 129) i chłoniakiem grudkowym (z zastosowaniem trzypoziomowego schematu dawkowania ze stopniowym zwiększaniem dawki, N = 86) 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. Następujące działania niepożądane zgłaszano podczas stosowania epkorytamabu w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Mediana czasu trwania ekspozycji na epkorytamab wynosiła 4,9 miesiąca (zakres: < 1 do 30 miesięcy).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥ 20%) były CRS, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, zakażenie wirusowe, neutropenia, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka i biegunka.

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 50% pacjentów. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym (≥ 10%) był zespół uwalniania cytokin (34%). U czternastu pacjentów (3,7%) wystąpiło śmiertelne działanie niepożądane (zapalenie płuc u 9 (2,4%) pacjentów, zakażenie wirusowe u 4 (1,0%) pacjentów i ICANS u 1 (0,3%) pacjenta).

Działania niepożądane, które doprowadziły do zakończenia leczenia, wystąpiły u 6,8% pacjentów. Zakończenie leczenia epkorytamabem z powodu zapalenia płuc wystąpiło u 14 (3,7%) pacjentów,

z powodu zakażenia wirusowego u 8 (2,1%) pacjentów, z powodu zmęczenia u 2 (0,5%) pacjentów i z powodu CRS, ICANS lub biegunki każde u 1 (0,3%) pacjenta.

Opóźnienia przyjęcia dawki z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 42% pacjentów. Działania niepożądane prowadzące do opóźnienia podania dawki (≥ 3%) obejmowały zakażenia wirusowe (17%), CRS (11%), neutropenię (5,2%), zapalenie płuc (4,7%), zakażenie górnych dróg oddechowych (4,2%) i gorączkę (3,7%).

Epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

Bezpieczeństwo stosowania epkorytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu M20-638 prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) po jednej wcześniejszej linii leczenia. Pacjenci otrzymywali epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem (N=243) albo lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem (N=238).

Z wyjątkiem CRS i ICANS przedstawione niżej i w tabeli 9 wyniki dotyczące bezpieczeństwa opierają się na całkowitym zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących od 243 pacjentów, którzy otrzymywali epkorytamab zgodnie z dwupoziomowym schematem zwiększania dawki lub zalecanym trzypoziomowym schematem zwiększania dawki w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem. Dane przedstawione dla CRS i ICANS dotyczą 133 pacjentów, którzy otrzymywali epkorytamab zgodnie z zalecanym trzypoziomowym schematem zwiększania dawki w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem.

Zalecany trzypoziomowy schemat zwiększania dawki

W badaniu M20-638 zdarzenie CRS dowolnego stopnia wystąpiło u 26% (35/133) pacjentów leczonych epkorytamabem zgodnie z zalecanym trzypoziomowym schematem zwiększania dawki w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem.

Ciężkie działania niepożądane spowodowane zdarzeniami CRS wystąpiły u 12% pacjentów, którzy otrzymywali epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem. Opóźnienia podania dawki (przerwy w dawkowaniu) epkorytamabu z powodu CRS wystąpiły u 11% pacjentów. Zdarzenie ICANS wystąpiło u 0,8% pacjentów, przy czym jedno zdarzenie zgłoszono jako zdarzenie stopnia 1.

Całkowita populacja bezpieczeństwa

Spośród 243 pacjentów, którzy otrzymywali epkorytamab zgodnie z dwupoziomowym schematem zwiększania dawki lub zalecanym trzypoziomowym schematem zwiększania dawki w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem, najczęściej występującymi (≥ 20%) działaniami niepożądanymi były neutropenia, wysypka, zakażenia górnych dróg oddechowych, zmęczenie, biegunka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, niedokrwistość, zaparcia, małopłytkowość, CRS, hipogammaglobulinemia, COVID-19, gorączka i zapalenie płuc.

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 44% pacjentów, którzy otrzymywali epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem. Ciężkie działania niepożądane u ≥ 5% pacjentów obejmowały CRS, zapalenie płuc, COVID-19 oraz gorączkę neutropeniczną.

Działania niepożądane, które doprowadziły do zakończenia leczenia, wystąpiły u 6,6% pacjentów, którzy otrzymywali epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem. Działania niepożądane, które doprowadziły do zakończenia leczenia epkorytamabem u więcej niż 1 pacjenta obejmowały zapalenie płuc, COVID-19, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz neutropenię.

Opóźnienia podania dawki epkorytamabu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 70% pacjentów, którzy otrzymywali epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem. Działania niepożądane, które doprowadziły do opóźnienia podania dawki (≥ 5%) obejmowały

neutropenię, zakażenia górnych dróg oddechowych, COVID-19, zapalenie płuc, wysypkę i małopłytkowość.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące podczas stosowania epkorytamabu wymieniono w tabeli 8.

Działania niepożądane występujące podczas stosowania epkorytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem wymieniono w tabeli 9.

Działania niepożądane dotyczące epkorytamabu zgłaszane w ramach badań klinicznych (tabela 8 i tabela 9) wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 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 8 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie LBCL lub chłoniakiem grudkowym leczonych epkorytamabem

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]	Bardzo często	Często
Zakażenie 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 *tumour flare*)	Często	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Neutropenia[f]	Bardzo często	Bardzo często
Niedokrwistość[g]	Bardzo często	Często
Małopłytkowość[h]	Bardzo często	Często
Limfopenia[i]	Bardzo często	Często
Gorączka neutropeniczna	Często	Często
Limfohistiocytoza hemofagocytarna	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		
Zespół uwalniania cytokin[j]	Bardzo często	Często
Hipogammaglobulinemia	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Zmniejszony apetyt	Bardzo często	Niezbyt często
Hipokaliemia	Często	Często
Hipofosfatemia	Często	Często
Hipomagnezemia	Często	Niezbyt często
Zespół rozpadu guza[k]	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Bardzo często	Niezbyt często
Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego[j]	Często	Niezbyt często
Zaburzenia serca		
Zaburzenia rytmu serca[l]	Często	Niezbyt często

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Wysięk opłucnowy	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	Bardzo często	Niezbyt często
Ból brzucha[m]	Bardzo często	Często
Nudności	Bardzo często	Niezbyt często
Wymioty	Często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka[n]	Bardzo często	
Świąd	Często	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból mięśniowo-szkieletowy[o]	Bardzo często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia[p]	Bardzo często	
Zmęczenie[q]	Bardzo często	Często
Gorączka[r]	Bardzo często	Często
Obrzęk[s]	Bardzo często	Często
Badania diagnostyczne		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często	Często
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	Często	Często
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Często	
Zmniejszone 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

[a]Zakażenie wirusowe, w tym COVID-19, zapalenie błony naczyniowej oka i siatkówki wywołane przez wirusa cytomegalii, zapalenie jelita grubego wywołane przez wirusa cytomegalii, zakażenie wirusem cytomegalii, reaktywacja zakażenia wirusem cytomegalii, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, wirus opryszczki zwykłekj, reaktywacja wirusa opryszczki zwykłej, zakażenie wirusem opryszczki, półpasiec, opryszczka jamy ustnej, zespół chorobowy po ostrym przebiegu COVID-19 oraz zakażenie wirusem wywołującym ospę wietrzną i półpasiec

[b]Zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 oraz zapalenie płuc

[c]Zakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie krtani, zapalenie gardła, zakażenie wywołane przez syncytialny wirus oddechowy, nieżyt nosa, zakażenie rinowirusem oraz zakażenie górnych dróg oddechowych

[d]Zakażenie grzybicze, w tym zakażenie wywołane *Candida*, kandydoza przełyku, kandydoza jamy ustnej oraz kandydoza jamy ustnej i gardła

[e]Posocznica, w tym bakteriemia, posocznica oraz wstrząs septyczny

[f]Neutropenia, w tym neutropenia i zmniejszona liczba neutrofili

[g]Niedokrwistość obejmuje niedokrwistość i zmniejszone stężenie ferrytyny w surowicy

[h]Małopłytkowość, w tym zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość

[i]Limfopenia, w tym zmniejszenie liczby limfocytów i limfopenia

[j] Zdarzenia oceniano przy użyciu kryteriów konsensusu przyjętego przez Amerykańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT)

[k]Kliniczny zespół rozpadu guza oceniono w oparciu o kryteria Cairo-Bishop

[l]Zaburzenia rytmu serca, w tym bradykardia, bradykardia zatokowa, tachykardia zatokowa, częstoskurcz nadkomorowy oraz tachykardia

[m]Ból brzucha, w tym dyskomfort w brzuchu, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu oraz tkliwość brzuszna

[n]Wysypka, w tym wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka swędząca, wysypka krostkowa oraz wysypka pęcherzykowa

[o]Ból 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
[p]Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym zasiniaczenie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, hipertrofia w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, obrzmienie w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk 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
[q]Zmęczenie, w tym osłabienie, zmęczenie oraz senność
[r]Gorączka, w tym podwyższona temperatura ciała i gorączka
[s]Obrzęk w tym obrzęk twarzy, obrzęk uogólniony, obrzęk, obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa, opuchlizna oraz opuchlizna twarzy
[t]Zmniejszone stężenie sodu we krwi, w tym zmniejszone stężenie sodu we krwi i hiponatremia

Tabela 9 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) leczonych epkorytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

Klasyfikacja układów i narządów/preferowana nazwa działania niepożądanego	Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenie górnych dróg oddechowych[a]	Bardzo często	Często
COVID-19[b]	Bardzo często	Często[#]
Zapalenie płuc[c]	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenie wirusem cytomegalii[d]	Często	Często[#]
Zakażenie wirusem opryszczki[e]	Często	Niezbyt często[#]
Zakażenie grzybicze[f]	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Neutropenia[g]	Bardzo często	Bardzo często
Niedokrwistość[h]	Bardzo często	Często[#]
Małopłytkowość[i]	Bardzo często	Często
Limfopenia[j]	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka neutropeniczna	Często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego		
Zespół uwalniania cytokin[‡]	Bardzo często	
Hipogammaglobulinemia[k]	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne		
Bezsenność	Bardzo często	
Zaburzenia układu nerwowego		
Zmiany neurologiczne[l]	Bardzo często	
Ból głowy	Bardzo często	
Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego[‡]	Niezbyt często	
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	Bardzo często	Często[#]
Zaparcia	Bardzo często	Niezbyt często[#]
Nudności	Bardzo często	
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej[m]	Często	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		

Klasyfikacja układów i narządów/preferowana nazwa działania niepożądanego	Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Wysypka[n]	Bardzo często	Bardzo często[#]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Zmęczenie[o]	Bardzo często	Często[#]
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia[p]	Bardzo często	
Gorączka	Bardzo często	Niezbyt często[#]
Badania diagnostyczne		
Zmniejszone stężenie potasu we krwi[q]	Bardzo często	Często[#]
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	Często[#]
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Bardzo często	Często[#]

[§]Stopień działania niepożądanego określono według wspólnej terminologii kryteriów dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), wersja 5.0.
[‡]Stopień CRS i ICANS określono według wspólnych kryteriów ASTCT (Lee i wsp. 2019).
[#]Wystąpiły tylko działania niepożądane stopnia 3.
[a]Zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym ostre zapalenie zatok, zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zakażenie wywołane przez scyntialny wirus oddechowy, nieżyt nosa, zakażenie rinowirusem oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.
[b]COVID-19, w tym COVID-19, zapalenie płuc wywołane przez COVID-19, zakażenie koronawirusem, zapalenie płuc wywołane przez koronawirusem.
[c]Zapalenie płuc, w tym atypowe zapalenie płuc, aspergiloza oskrzelowo-płucna, infekcyjne zaostrzenie rozstrzeni oskrzeli, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Acinetobacter*, bakteryjne zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane wirusem cytomegalii, grzybicze zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus*, zapalenie płuc wywołane wirusem grypy, zapalenie płuc wywołane przez *Legionella*, zapalenie płuc wywołane przez *Mycoplasma*, zapalenie płuc wywołane wirusem paragrypy, pneumokokowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pseudomonas*, zapalenie płuc wywołane przez syncytialny wirus oddechowy, wirusowe zapalenie płuc.
[d]Zakażenie wirusem cytomegalii, w tym zapalenie siatkówki i naczyniówki wywołane wirusem cytomegalii, zapalenie jelita grubego wywołane wirusem cytomegalii, zakażenie wirusem cytomegalii, reaktywacja zakażenia wirusem cytomegalii, wiremia cytomegalowirusowa.
[e]Zakażenie herpeswirusowe w tym wrodzone zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, reaktywacja zakażenia wirusem opryszczki pospolitej, zakażenie wirusem opryszczki, półpasiec, opryszczka wargowa, zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca.
[f]Zakażenie grzybicze, w tym zakażenie wywołane *Candida*, kandydoza jamy ustnej, kandydoza skóry, kandydoza sromu i pochwy.
[g]Neutropenia, w tym neutropenia, zmniejszona liczba neutrofili.
[h]Niedokrwistość, w tym niedokrwistość i zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy.
[i]Małopłytkowość, w tym zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość.
[j]Limfopenia, w tym zmniejszenie liczby limfocytów i limfopenia.
[k]Hipogammaglobulinemia, w tym zmniejszenie stężenia immunoglobulin G we krwi, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, zmniejszenie stężenia immunoglobulin.
[l]Zmiany neurologiczne, w tym zaburzenia równowagi, mgła mózgowa, zaburzenia poznawcze, stan splątania, zaburzenia koncentracji uwagi, dysfonia, drżenie samoistne, niedosłuch, zaburzenia pamięci, drżenia, zawroty głowy.
[m]Zapalenie błony śluzowej, w tym owrzodzenie aftowe, owrzodzenie jamy ustnej, zakażenie błony śluzowej, zapalenie błony śluzowej, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej.
[n]Wysypka, w tym wysypka w miejscu podania, pęcherz, wysypka w miejscu wyjścia cewnika, zapalenie skóry, rumień, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, wysypka swędząca, wysypka krostkowa, złuszczanie się skóry, reakcje skórne, toksykodermia, pokrzywka.

Klasyfikacja układów i narządów/preferowana nazwa działania niepożądanego	Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
[o]Zmęczenie, w tym astenia, zmęczenie, letarg, złe samopoczucie. [p]Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia. [q]Zmniejszenie stężenia potasu we krwi, w tym hipokaliemia.		

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

Epkorytamab w monoterapii

Dwupoziomowy schemat zwiększania dawki (chłoniak z dużych komórek B i chłoniak grudkowy)
W badaniu GCT3013-01 CRS jakiegokolwiek stopnia wystąpił u 58% (171/296) pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B i chłoniakiem grudkowym leczonych epkorytamabem z zastosowaniem dwupoziomowego schematu zwiększania dawki. CRS stopnia 1. wystąpił u 35% pacjentów, stopnia 2. u 21% pacjentów, a stopnia 3. u 2,4% pacjentów. CRS wystąpił ponownie u 21% pacjentów. CRS dowolnego stopnia wystąpił u 9,8% pacjentów po podaniu dawki początkowej (1. dzień cyklu 1.), u 13% po podaniu dawki pośredniej (8. dzień cyklu 1.), u 51% po podaniu pierwszej pełnej dawki (15. dzień cyklu 1.), u 6,5% po podaniu drugiej pełnej dawki (22. dzień cyklu 1.) oraz u 3,7% 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 12 dni). Mediana czasu do wystąpienia od podania pierwszej pełnej dawki wyniosła 19,3 godziny (zakres: <0,1 do 7 dni). CRS ustąpił u 99% pacjentów, a mediana czasu trwania zdarzeń CRS wyniosła 2 dni (zakres: 1 do 54 dni).

Spośród 171 pacjentów, u których wystąpił CRS, najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS obejmowały gorączkę 99%, niedociśnienie 32% i niedotlenienie 16%. Pozostałe objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, które wystąpiły u ≥3% pacjentów, obejmowały dreszcze (11%), tachykardię (w tym tachykardię zatokową (11%)), ból głowy (8,2%), nudności (4,7%) i wymioty (4,1%). Przemijająca zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AlAT lub AspAT > 3 x GGN) występowała jednocześnie z CRS u 4,1% pacjentów z CRS. Wytyczne na temat monitorowania i leczenia, patrz punkty 4.2 i 4.4

Trzypoziomowy schemat zwiększania dawki (chłoniak grudkowy)
W badaniu GCT3013-01 CRS jakiegokolwiek stopnia wystąpił u 49% (42/86) pacjentów leczonych epkorytamabem w zalecanym dla chłoniaka grudkowego trzypoziomowym schemacie zwiększania dawki. Częstość występowania stopnia 1. wynosiła 40%, a stopnia 2. – 9%. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń CRS stopnia ≥3. CRS wystąpił ponownie u 23% pacjentów. Większość zdarzeń CRS wystąpiła w cyklu 1., podczas którego takie zdarzenie wystąpiło u 48% pacjentów. W cyklu 1. CRS wystąpił u 12% pacjentów po podaniu dawki początkowej (1. dzień cyklu 1.), u 5,9% pacjentów po podaniu dawki pośredniej (8. dzień cyklu 1.), u 15% pacjentów po podaniu drugiej dawki pośredniej (15. dzień cyklu 1.) i 37% pacjentów po podaniu pierwszej pełnej dawki (22. dzień cyklu 1.). Mediana czasu do wystąpienia CRS od ostatniej podanej dawki epkorytamabu wynosiła 59 godzin (zakres: 1 do 8 dni). Mediana czasu do wystąpienia objawów od podania pierwszej pełnej dawki wynosiła 61 godzin (zakres: 1 do 8 dni). CRS ustąpił u 100% pacjentów, a mediana czasu trwania zdarzeń CRS wynosiła 2 dni (zakres 1 do 14 dni).

Ciężkie działania niepożądane związane z CRS wystąpiły u 28% pacjentów otrzymujących epkorytamab.
Opóźnienia w przyjęciu dawki z powodu CRS wystąpiły u 19% pacjentów otrzymujących epkorytamab.

Spośród 42 pacjentów, u których wystąpił CRS po zastosowaniu zalecanej dawki, najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS (≥10%) obejmowały gorączkę (100%) i niedociśnienie (14%). Oprócz stosowania kortykosteroidów, u 12% pacjentów w leczeniu zdarzenia CRS stosowano tocilizumab.

Epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

W badaniu M20-638 CRS jakiegokolwiek stopnia wystąpił u 26% (35/133) pacjentów leczonych epkorytamabem zgodnie z zalecanym trzypoziomowym schematem zwiększania dawki w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem. Częstość występowania zespołu uwalniania cytokin (CRS) stopnia 1. wyniosła 21% (28/133), a stopnia 2. – 5,3% (7/133). W czasie przeprowadzania analizy nie odnotowano żadnych zdarzeń związanych z CRS o stopniu ≥3. Nawracające CRS wystąpiły u 10% (13/133) pacjentów. Spośród wszystkich zdarzeń CRS większość (88%) miała miejsce w cyklu 1. W cyklu 1. zespół uwalniania cytokin (CRS) wystąpił u 6% (8/133) pacjentów po podaniu dawki początkowej (1. dzień cyklu 1.), u 3,8% (5/133) pacjentów po podaniu dawki pośredniej (8. dzień cyklu 1.), u 2,3% (3/132) pacjentów po podaniu drugiej dawki pośredniej (15. dzień cyklu 1.) oraz u 19% (25/132) pacjentów po podaniu pierwszej dawki pełnej (22. dzień cyklu 1.). Mediana czasu do wystąpienia CRS od podania ostatniej dawki epkorytamabu dla wszystkich dawek wyniosła 78 godzin (zakres: 0,2 dnia do 12 dni). Mediana czasu do wystąpienia CRS od podania pierwszej pełnej dawki 48 mg wyniosła 41 godzin (zakres: 0,3 dnia do 12 dni). U 100% pacjentów doszło do ustąpienia CRS, a mediana czasu trwania zdarzeń CRS wyniosła 2 dni (zakres: 0,1 dnia do 26 dni).

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego

Epkorytamab w monoterapii
W badaniu GCT3013-01 ICANS wystąpił u 4,7% (18/382) pacjentów leczonych epkorytamabem, w tym u 3,1% - stopnia 1., a u 1,3% - stopnia 2. U jednego pacjenta (0,3%) wystąpiło zdarzenie ICANS stopnia 5. (śmiertelne). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia ICANS od rozpoczęcia leczenia epkorytamabem (1. dzień cyklu 1.) wynosiła 18 dni (zakres: 8 do 141 dni). ICANS ustąpił u 94% (17/18) pacjentów po zastosowaniu leczenia wspomagającego. Mediana czasu do ustąpienia ICANS wynosiła 2 dni (zakres: 1 do 9 dni). Spośród 18 pacjentów z ICANS, początek ICANS miał miejsce przed CRS u 11% pacjentów, jednocześnie z CRS u 44%, po wystąpieniu CRS u 17% i bez CRS u 28%.

Epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

W badaniu M20-638 zespół ICANS wystąpił u 0,8% (1/133) pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL) leczonych epkorytamabem zgodnie z zalecanym trzypoziomowym schematem stopniowego zwiększania dawki w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem; odnotowano jeden przypadek o nasileniu 1. stopnia. Zdarzenie miało miejsce po podaniu dawki 48 mg w 22. dniu cyklu 1., a objawy ICANS ustąpiły w ciągu 3 dni.

Ciężkie zakażenia

Epkorytamab w monoterapii

Chłoniak z dużych komórek B
W badaniu GCT3013-01 ciężkie zakażenia jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 25% (41/167) pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B 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%), bakteriemię (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.

Chłoniak grudkowy
W badaniu GCT3013-01 ciężkie zakażenia dowolnego stopnia wystąpiły u 32% (68/215) pacjentów z chłoniakiem grudkowym leczonych epkorytamabem. Najczęstsze ciężkie zakażenia obejmowały COVID-19 (8,8%), zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 (5,6%), zapalenie płuc (3,7%), zakażenie dróg moczowych (1,9%) oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (1,4%). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego ciężkiego zakażenia od rozpoczęcia leczenia epkorytamabem (1. dzień. cyklu 1.) wynosiła 81 dni (zakres: 1 do 636 dni), a mediana czasu trwania zakażenia wynosiła 18 dni (zakres: 4 do 249 dni). Zdarzenia stopnia 5. wystąpiły u 8 (3,7%) pacjentów, z czego u 6 (2,8%) pacjentów zdarzenie opisano jako COVID-19 lub zapalenie płuc w przebiegu COVID-19.

Epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

W badaniu M20-638 odnotowano ciężkie zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, u 33% (81/243) pacjentów z chłoniakiem grudkowym leczonych epkorytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem. Najczęściej występowały: zapalenie płuc (10%), COVID-19 (4,5%) oraz zapalenie płuc wywołane COVID-19 (3,7%). Mediana czasu do wystąpienia pierwszegociężkiego zakażenia od rozpoczęcia leczenia epkorytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem (1. dzień cyklu 1.) wyniosła 91 dni (zakres: 2 do 418 dni), a mediana czasu trwania zakażenia wyniosła 13 dni (zakres: 1 do 123 dni).

Neutropenia

Epkorytamab w monoterapii

W badaniu GCT3013-01 neutropenia jakiegokolwiek stopnia wystąpiła u 28% (105/382) pacjentów, z czego 23% zdarzeń było stopnia 3.-4. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia neutropenii/zmniejszenia liczby neutrofili wyniosła 65 dni (zakres: 2 do 750 dni), a mediana czasu trwania 15 dni (zakres: 2 do 415 dni). Spośród 105 pacjentów, u których wystąpiły przypadki neutropenii/zmniejszenia liczby neutrofili, 61% otrzymało G-CSF w celu leczenia zdarzeń.

Epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

W badaniu M20-638 neutropenia jakiegokolwiek stopnia wystąpiła u 74% (180/243) pacjentów, w tym u 27% (66/243) pacjentów wystąpiły zdarzenia stopnia 3., a u 42% (101/243) – zdarzenia stopnia 4. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia neutropenii/zmniejszenia liczby neutrofili wyniosła 57 dni (zakres: 2 do 377 dni), a mediana czasu trwania wyniosła 22 dni (zakres: 3 do 219 dni). Spośród 167 pacjentów, u których wystąpiły przypadki neutropenii stopnia 3. – 4./zmniejszenia liczby neutrofili, 87% (146/167) otrzymało G-CSF w celu leczenia tych zdarzeń.

Zespół rozpadu guza

Epkorytamab w monoterapii

W badaniu GCT3013-01 zespół rozpadu guza (TLS) wystąpił u 1,0% (4/382) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosiła 18 dni (zakres: 8 do 33 dni), a mediana czasu trwania 3 dni (zakres: 2 do 4 dni).

Epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

W badaniu M20-638 laboratoryjny zespół rozpadu guza (TLS) wystąpił u jednego (1) pacjenta. Zdarzenie miało miejsce w 10. dniu cyklu 1. i ustąpiło w ciągu 6 dni. U pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL) leczonych epkorytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem nie zaobserwowano klinicznego zespołu rozpadu guza (TLS).

Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu tumour flare)

Epkorytamab w monoterapii

W badaniu GCT3013-01 zaostrzenie objawów nowotworu wystąpiło u 1,6% (6/382) pacjentów. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie stopnia 2. Mediana czasu do wystąpienia choroby wynosiła 19,5 dnia (zakres od 9 do 34 dni), a mediana czasu trwania wynosiła 9 dni (zakres od 1 do 50 dni).

Epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

W badaniu M20-638 zaostrzenie objawów nowotworu wystąpiło u 1,2% (3/243) pacjentów, przy czym u 0,8% (2/243) miało ono nasilenie stopnia 2., a u 0,4% (1/243) – nasilenie stopnia 3. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 8 dni (zakres: 7 do 20 dni), a mediana czasu trwania tego zdarzenia wyniosła 7,5 dnia (zakres: 3 do 12 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne przeciwciała monoklonalne oraz przeciwciała skoniugowane z cytostatykami, kod ATC: L01FX27

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).

W badaniach przedklinicznych skojarzenie epkorytamabu i rytuksymabu nie powodowało wzajemnego zakłócania działania i prowadziło do uzupełniającej się cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC) wywołanej przez komórki NK oraz cytotoksyczności wywołanej przez limfocyty T.

Działanie farmakodynamiczne

Epkorytamab wywoływał szybką i trwałą deplecję krążących limfocytów B (zdefiniowaną jako liczba limfocytów B CD19 ≤10 komórek/µl u pacjentów z wykrywalnymi limfocytami B na początku leczenia). U 21% pacjentów (n = 33) z DLBCL i 50% pacjentów (n = 56) z chłoniakiem grudkowym

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.

W badaniu GCT3013-01 po podskórnym podaniu epkorytamabu w zalecanym dwupoziomowym schemacie zwiększania dawki u pacjentów z LBCL wystąpiło przejściowe i niewielkie podwyższenie stężenia wybranych krążących cytokin (IFN-γ, TNFα, 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 następnej pełnej dawki, jednak wzrost stężenia cytokin można było również zaobserwować po cyklu 1.
W badaniu GCT3013-01 po podskórnym podaniu epkorytamabu w zalecanym trzypoziomowym schemacie zwiększania dawki u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, mediana stężeń IL-6 związanych z ryzykiem CRS pozostawała niezmiennie niska po każdej dawce w cyklu 1. i później, szczególnie po pierwszej pełnej dawce w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali dawkę w ramach dwupoziomowego schematu zwiększania dawki.

Immunogenność

Często wykrywano przeciwciała przeciwlekowe (ang. *anti-drug antibodies,* ADA). W badaniach GCT3013-01 i GCT3013-04 częstość występowania ADA pojawiających się w trakcie leczenia z zastosowaniem dwupoziomowego schematu zwiększania dawki (0,16/0,8/48 mg) w połączonej populacji pacjentów z DLBCL i chłoniakiem grudkowym wynosiła odpowiednio 3,4% (3,4% wyników dodatnich, 93,9% wyników ujemnych i 2,7% wyników nieokreślonych, N = 261 pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie oceny) i 3,3% (3,3% wyników dodatnich, 95% wyników ujemnych i 1,7% wyników nieokreślonych, N = 60 pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie oceny).

W badaniu GCT3013-01 częstość występowania ADA pojawiających się w trakcie leczenia z zastosowaniem trzypoziomowego schematu zwiększania dawki (0,16/0,8/3/48 mg) w kohorcie pacjentów z chłoniakiem grudkowym, w której badano optymalizację dawki wynosiła 7% (7% wyników dodatnich, 91,5% wyników ujemnych i 1,4% wyników nieokreślonych, N = 71 pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie oceny). Wynik klasyfikuje się jako nieokreślony, jeśli potwierdzono, że wynik badania jest dodatni pod względem ADA w punkcie wyjściowym, ale nie ma potwierdzonego dodatniego wyniku w trakcie leczenia lub jeśli miano potwierdzonego dodatniego wyniku pod względem ADA w dokumentacji leczenia jest równe lub niższe od wartości wyjściowej.

U 2,1% pacjentów (5 z 238) z chłoniakiem grudkowym (FL), leczonych epkorytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem w ramach badania M20-638 (do 12 cykli), wystąpiły przeciwciała przeciwko epkorytamabowi.

Nie stwierdzono wpływu ADA na farmakokinetykę, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania, jednak dane są nadal ograniczone. Nie oceniano przeciwciał neutralizujących.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Chłoniak rozlany z dużych komórek B
Badanie GCT3013-01 było prowadzonym metodą otwartej próby, wielokohortowym, wieloośrodkowym, 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 obejmowało 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 płaszcza (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 zależną od limfocytów T, klirensem 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 w zalecanym dwupoziomowym schemacie zwiększania dawki 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 10.

Tabela 10 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)
IV	86 (62)
Liczba wcześniejszych linii terapii przeciwchłoniakowej	
Mediana (min., maks.)	3 (2, 11)

2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Historia choroby DLBCL, n (%)	
DLBCL *de novo*	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. *double/triple hit*), 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 przeciwchłoniakowej[b]	104 (75)
Oporność na ostatnią linię ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej[b]	114 (82)
Oporność na wcześniejszą terapię anty-CD20	117 (84)
Oporność na terapię CAR-T	39 (28)

[a]Pacjenta uważa się za pierwotnie opornego, jeśli jest oporny na terapię przeciwchłoniakową 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 *post hoc* dostępnych diagnostycznych wycinków tkanki guza pobranych w punkcie wyjściowym od 88 pacjentów z DLBCL.

Pierwszorzędowym 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 15,7 miesiąca (zakres: 0,3 do 23,5 miesiąca). Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 4,1 miesiąca (zakres: 0 do 23 miesięcy).

Tabela 11 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. *confidence interval*); CR = odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); DOR = czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); DOCR = czas trwania odpowiedzi całkowitej (ang. *duration of complete response*); IRC = niezależny komitet oceniający (ang. *independent review committee*); ORR = całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response*

Punkt końcowy Ocena IRC	Epkorytamab (N = 139)
rate); PR = odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); TTR = czas do odpowiedzi (ang. *time to response*) [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. *indeterminate response*, 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).

Chłoniak grudkowy

M20-638

Badanie M20-638 było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby, w którym oceniano epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) po jednej linii leczenia. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem albo grupy otrzymującej tylko lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem. W badaniu udział wzięli pacjenci z potwierdzonym histologicznie klasycznym chłoniakiem grudkowym stopnia II, III lub IV (dawniej stopnia 1 do 3a) bez histologicznych oznak przekształcenia w agresywnego chłoniaka lub chorobę CD20+ w oparciu o najnowszy reprezentatywny raport z badania histopatologicznego zgodnie z wydaniem V klasyfikacji WHO, nawrotowym lub opornym na leczenie pomimo zastosowania leczenia co najmniej jednym schematem leczenia chłoniaka obejmującym przeciwciała monoklonalne anty-CD20 w skojarzeniu z chemioterapią, o stanie sprawności od 0 do 2 w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), bez udokumentowanej oporności na leczenie lenalidomidem, bez ekspozycji na lenalidomid w ciągu 12 miesięcy poprzedzających randomizację oraz wymagających rozpoczęcia leczenia według oceny badacza na podstawie objawów lub obciążenia chorobą (np. kryteria GELF). Z badania wykluczono pacjentów z potwierdzonym zajęciem OUN przez chłoniaka, wcześniej wykonanym alloprzeszczepem, stwierdzonym aktywnym zakażeniem, stwierdzonym upośledzeniem odporności zależnej od komórek T, klirensem kreatyniny < 50 ml/min, aktywnością aminotransferazy alaninowej > 3-krotności górnej granicy normy oraz istotną klinicznie chorobą układu sercowo-naczyniowego. Pacjenci otrzymywali epkorytamab w 28-dniowych cyklach przez łącznie 12 cykli lub do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Zalecany trzypoziomowy schemat zwiększania dawki był następujący:
- Cykl 1: 0,16 mg epkorytamabu w 1. dniu; 0,8 mg w 8. dniu, 3 mg w 15. dniu i 48 mg w 22. dniu
- Cykle 2-3: 48 mg epkorytamabu w 1., 8., 15. i 22. dniu
- Cykle 4-12: 48 mg epkorytamabu w 1. dniu

W obu grupach leczenia lenalidomid był podawany doustnie w dawce 20 mg raz na dobę od dnia 1. do 21. przez 12 cykli, podczas gdy rytuksymab był podawany dożylnie w dawce 375 mg/m^2 w dniach 1, 8, 15 i 22 cyklu 1., a następnie w dniu 1. cykli od 2 do 5.

Dane demograficzne oraz charakterystykę wyjściową pacjentów, przedstawione w tabeli 12, oparto na populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT).

Tabela 12 Dane demograficzne oraz charakterystyka wyjściowa pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym w badaniu M20-638

Parametr	Epkorytamab + Lenalidomid i rytuksymab (N=243)	Lenalidomid i rytuksymab (N=245)
Wiek, lata		
Mediana (zakres)	60 (30; 84)	63 (24; 89)
Rozkład wieku, n (%)		
<65 lat	155 (64)	139 (57)
65 do <75 lat	68 (28)	71 (29)
≥75 lat	20 (8)	35 (14)
Płeć męska, n (%)		
Mężczyźni	139 (57)	138 (56)
Rasa, n (%)		
Biała	168 (71)	184 (76)
Azjatycka	63 (27)	54 (22)
Czarna lub Afroamerykanie	6 (3)	2 (0,8)
Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0	1 (0,4)
Wiele ras	1 (0,4)	1 (0,4)
Brak danych	5	3
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)		
0	166 (68)	170 (69)
1	72 (30)	68 (28)
2	5 (2)	7 (3)
Zaawansowanie wg klasyfikacji Ann Arbor, n (%)		
II	37 (15)	44 (18)
III	74 (31)	68 (28)
IV	132 (54)	133 (54)
Duża masa guza[a], n (%)	76 (32)	84 (35)
FLIPI w punkcie wyjściowym, n (%)		
0-1	63 (26)	56 (23)
2	79 (33)	76 (31)
3-5	100 (41)	113 (46)
Liczba wcześniejszych linii leczenia		
Mediana (min.; maks.)	1 (1; 7)	1 (1; 6)
1, n (%)	145 (60)	141 (58)
2, n (%)	58 (24)	61 (25)
≥3, n (%)	40 (17)	43 (18)
Wcześniejsze SCT, n (%)	23 (10)	18 (7)
Oporność na ostatnią linię leczenia, n (%)	84 (35)	82 (34)
Oporność na anty-CD20 i terapię lekami alkilującymi, n (%)	91 (37)	91 (37)
POD24, n (%)	106 (44)	93 (38)

ECOG = ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; FLIPI = międzynarodowy wskaźnik prognostyczny w chłoniaku grudkowym (ang. *follicular lymphoma international prognostic index*); SCT = przeszczep komórek macierzystych (ang. *stem cell transplant*); POD24 = progresja choroby w ciągu 24 miesięcy (ang. *progression of disease within 24 months*).
[a]Węzłowy lub pozawęzłowy >6 cm.

Skuteczność ustalono na podstawie dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR), ocenianych na podstawie kryteriów Lugano 2014 zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (IRC). Dodatkowe miary oceny skuteczności obejmowały odpowiedź całkowitą (CR) oraz całkowite przeżycie (OS). W badaniu M20-638 wykazano istotną statystycznie poprawę zarówno PFS jak i ORR w ocenie IRC dla epkorytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem w porównaniu z lenalidomidem

w skojarzeniu z rytuksymabem. W populacji ITT mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej w badaniu u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem wynosiła 14,8 miesiąca (zakres: 0 do 31). Mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej tylko lenalidomid i rytuksymab wynosiła 14,6 miesiąca (zakres: 0 do 30). Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13: Wyniki skuteczności w badaniu M20-638 u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym

Punkt końcowya	**Epkorytamab + lenalidomid i rytuksymab**	**Lenalidomid i rytuksymab**
	(N=243)	**(N=245)**
PFS[b]		
Liczba zdarzeń, n (%)	23 (9)	75 (31)
Choroba postępująca	19 (83)	63 (84)
Zgon	4 (17)	12 (16)
Mediana (95% CI), w miesiącach	NR (21,9; NR)	11,2 (10,5; NR)
Współczynnik ryzyka[c] (95% CI)	0,21 (0,13; 0,33)	
Wartość P[d]	< 0,0001	
ORR[b, e], n (%)	111 (96)	94 (81)
(95% CI)	(90,2; 98,6)	(72,7; 87,7)
Wartość P[f]	< 0,0001	
CRR[b], n (%)	181 (74)	106 (43)
(95% CI)	(68,5; 79,8)	(37,0; 49,7)
Wartość P[f]	< 0,0001	
OS		
Liczba zdarzeń, n (%)	10 (4,1)	25 (10,2)
Mediana (95% CI), w miesiącach	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
HR (95% CI)	0,38 (0,18; 0,80)	

PFS = przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); NR = nie osiągnięto (ang. *not reached*); CRR = odsetek całkowitych odpowiedzi (ang. *complete response rate*); ORR = całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*); OS = całkowite przeżycie (ang. *overall survival*)

[a]Określono według kryteriów z Lugano (2014) zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (IRC) z użyciem PET-CT.

[b]W momencie ustalenia stanu danych na dzień 10 stycznia 2025 r. grupa pacjentów otrzymująca epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem wykazała statystyczną przewagę pod względem wskaźników PFS, ORR i CRR w porównaniu z grupą otrzymującą lenalidomid i rytuksymab, z medianą czasu obserwacji wynoszącą 10,4 miesiąca.

[c]Współczynnik ryzyka w modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa w podziale według historii chorób i regionu.

[d]Wartość P log-rank (jednostronna) w podziale według historii chorób i regionu.

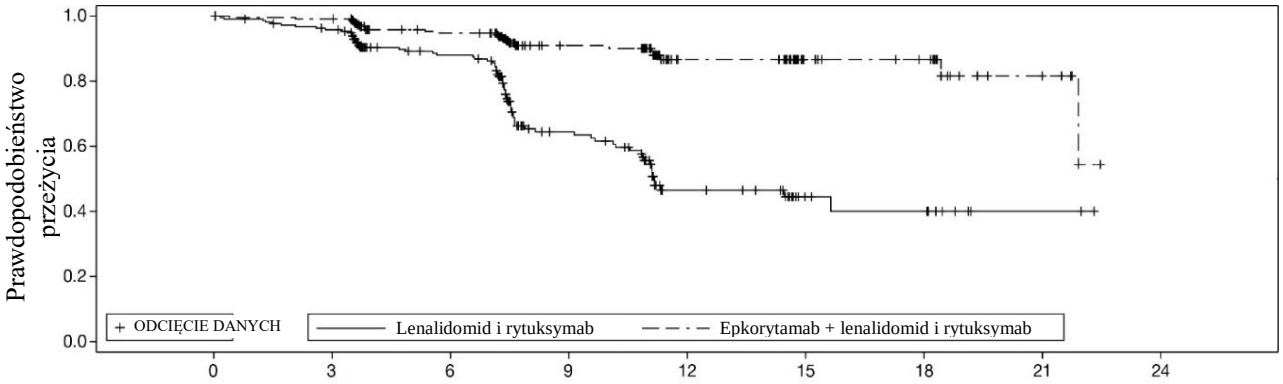
[e]ORR definiuje się jako odsetek pacjentów, u których uzyskano najlepszą odpowiedź ogólną (ang. *Best Overall Response*, BOR) w postaci całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji (PR), ocenioną zgodnie z kryteriami z Lugano na podstawie badania PET-CT (2014), ORR oceniano u pierwszych 232 losowo przydzielonych pacjentów, po 116 w każdej grupie.

[f]Wartość P log-rank (jednostronną) uzyskano w drodze testu Cochrana-Mantela-Haenszela w podziale według historii chorób i regionu.

[g]Analiza OS nie osiągnęła istotności statystycznej w momencie odcięcia danych 24 maja 2025 r. i zostanie ponownie oceniona w późniejszym punkcie czasowym.

Krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby ocenioną na podstawie kryteriów Lugano 2014 przez niezależny komitet oceniający (IRC) przedstawiono na rycinie 1.

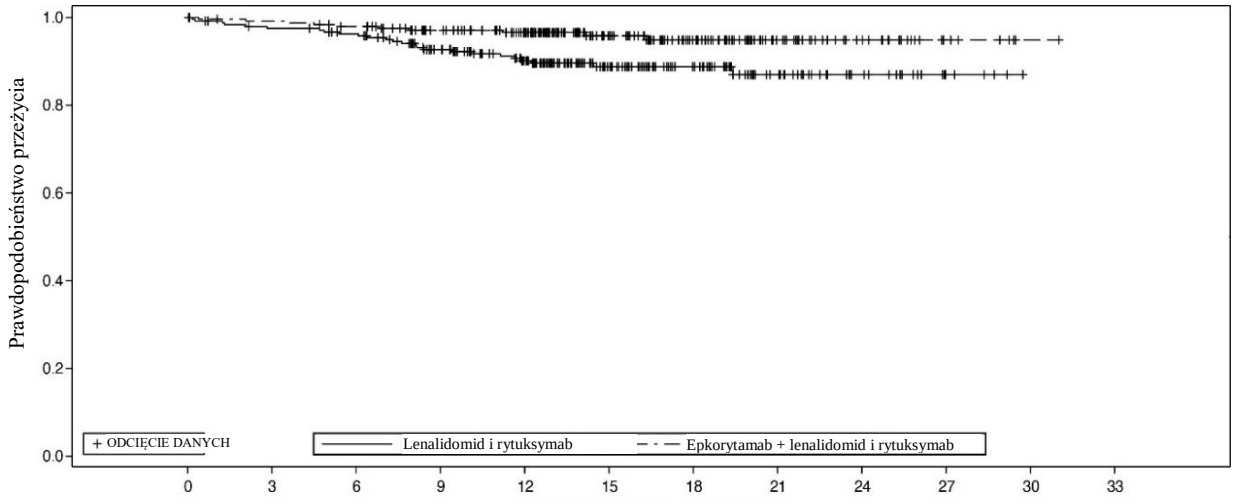
Rycina 1: Wykres Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji choroby (populacja ITT), badanie M20-638



Liczba uczestników objętych ryzykiem									
Lenalidomid i rytuksymab	245	203	149	68	28	11	9	2	0
Epkorytamab + lenalidomid i rytuksymab	243	224	182	103	57	29	24	8	0

Krzywą Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego przedstawiono na rycinie 2.

Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego (populacja ITT), badanie M20-638



Liczba uczestników objętych ryzykiem												
Lenalidomid i rytuksymab	245	233	226	198	162	102	70	34	17	5	0	0
Epkorytamab + lenalidomid i rytuksymab	243	240	234	209	182	111	76	40	22	7	1	0

GCT3013-01

Badanie GCT3013-01 było prowadzonym metodą otwartej próby, wielokohortowym, wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniem, w którym oceniano stosowanie epkorytamabu w monoterapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL) po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej. Badanie obejmuje część dotyczącą zwiększania dawki, część podtrzymania dawki i część dotyczącą trzypoziomowej optymalizacji dawkowania. 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 płaszcza (ang. *mantle-cell lymphom*a, MCL). Główna kohorta iNHL obejmowała pacjentów z chłoniakiem grudkowym. 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 z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem grudkowym FL 1-3A w momencie wstępnego rozpoznania, bez klinicznych lub patologicznych dowodów transformacji. U wszystkich pacjentów wystąpił nawrót choroby lub oporność na ostatnią linię leczenia i byli wcześniej leczeni co najmniej 2 liniami ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, w tym co najmniej 1 terapią zawierającą przeciwciała monoklonalne anty-CD20 i lek alkilujący lub lenalidomid. 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 zależną od limfocytów T, klirensem kreatyniny wynoszącym mniej niż 45 ml/min, aminotransferazą alaninową wynoszącą >3 razy górna granica normy, frakcją wyrzutową serca mniejszą niż 45%. Skuteczność oceniano u 128 pacjentów, którzy otrzymywali epkorytamab podskórnie (sc.) w cyklach co 4 tygodnie, tj. 28 dni. Monoterapię epkorytamabem stosowano w dwupoziomowym schemacie zwiększania dawki w następujący sposób:

- Cykl 1.: 0,16 mg epkorytamabu w 1. dniu; 0,8 mg w 8. dniu; 48 mg w 15. dniu i 48 mg w 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.

Mediana liczby wdrożonych cykli wynosiła 8, a 60% pacjentów otrzymało 6 cykli.

Dane demograficzne i charakterystykę wyjściową przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14 Dane demograficzne oraz charakterystyka wyjściowa pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu GCT3013-01

Charakterystyka	**(N = 128)**
Wiek	
Mediana, lata (min., maks.)	65 (39; 84)
<65 lat, n (%)	61 (48)
65 do <75 lat, n (%)	50 (39)
≥75 lat, n (%)	17 (13)
Mężczyźni, (%)	79 (62)
Rasa, n (%)	
Biała	77 (60)
Azjatycka	7 (6)
Inna	2 (1.6)
Nie zgłoszono	42 (33)
Status sprawności w skali ECOG, n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Liczba wcześniejszych linii terapii, n (%)	
Mediana (min., maks.)	3 (2; 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥4	40 (31)
Zaawansowanie według klasyfikacji z Ann Arbor (%)	
Stopień III/IV	109 (85)

Charakterystyka	**(N = 128)**
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny chłoniaków grudkowych (ang. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*, FLIPI) w punkcie wyjściowym, n (%)	
2	31 (24)
3- 5	78 (61)
Duża masa guza, n (%)	33 (26)
Wcześniejsza terapia, n (%)	
Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych	24 (19)
Terapia wykorzystująca chimeryczne limfocyty T (ang. *chimeric antigen receptor T cell therapy*, CAR-T)	6 (5)
Leczenie skojarzone rytuksymabem z lenalidomidem	27 (21)
Inhibitor kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (ang. *phosphoinositide 3-kinase*, PI3K)	29 (23)
Progresja choroby w ciągu 24 miesięcy pierwszej terapii ogólnoustrojowej	67 (52)
Oporność na:	
≥2 kolejne linie wcześniejszej terapii przeciwchłoniakowej	70 (55)
ostatnią linię ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej	88 (69)
wcześniejszą terapię przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20	101 (79)
zarówno przeciwciała monoklonalne anty-CD20, jak i terapię lekami alkilującymi	90 (70)

Skuteczność ustalono na podstawie całkowitego odsetka odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) określonego według kryteriów z Lugano (2014) zgodnie z oceną niezależnego komitetu oceniającego (ang. *Independent Review Committee*, IRC). Mediana czasu trwania obserwacji dla czasu trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) wynosiła 16,2 miesięcy. Wyniki skuteczności przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15 Wyniki skuteczności w badaniu GCT3013-01 u pacjentów z chłoniakiem grudkowym

Punkt końcowy[a] **Ocena IRC**	**Epkorytamab (N = 128)**
ORR[b], n (%)	106 (83)
(95% CI)	(75,1; 88,9)
CR[b], n (%)	81 (63)
(95% CI)	(54,3; 71,6)
PR[b], n (%)	25 (20)
(95% CI)	(13,1; 27,5)
DOR[b]	
Mediana (95% CI), miesiące	21,4 (13,7; NR)
DOCR[b]	
Mediana (95% CI), miesiące	NR (21,4; NR)
Ocena szacunkowa 12-miesięczna, % (95% CI)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, mediana (zakres), miesiące	1,4 (1; 3)
CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); CR = odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); DOR = czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); DOCR = czas trwania odpowiedzi całkowitej (ang. *duration of complete response*); IRC = niezależny komitet oceniający (ang. *independent review committee*); ORR = całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*); PFS = przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); TTR = czas do odpowiedzi (ang. *time to response*)	

[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. *indeterminate response,* IR) według kryteriów LYRIC, u których później wystąpiła PR/CR.

Mediana czasu do uzyskania CR wynosiła 1,5 miesiąca (zakres: 1,2 do 11,1 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

Epkorytamab w monoterapii

Farmakokinetykę populacyjną po podskórnym podaniu epkorytamabu opisano zgodnie z modelem dwuprzedziałowym 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).

U pacjentów z LBCL w badaniu GCT3013-01 w oparciu o ekspozycję oszacowaną indywidualnie przy użyciu modelowania farmakokinetyki populacyjnej po podaniu zalecanej dawki epkorytamabu 48 mg sc. w zalecanym dwustopniowym schemacie zwiększania dawki 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 µg/ml (41,1%), a AUC_{0-14d} wynosi 82,6 doby*µg/ml (49,3%) pod koniec schematu podawania leku co 2 tygodnie (q2W). W przypadku schematu q2W wartość C_{trough} wynosi 4,1 (73,9%) µg/ml. Średnia geometryczna (% CV) C_{max} epkorytamabu wynosi 4,76 µg/ml (51,6%), a AUC_{0-28d} wynosi 74,3 doby*µg/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%) µg/ml.

Parametry ekspozycji na epkorytamab u pacjentów z chłoniakiem grudkowym były zgodne z parametrami ekspozycji obserwowanymi u pacjentów z LBCL. Ekspozycja na epkorytamab jest podobna u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, u których zastosowano schemat trzypoziomowego zwiększania dawki, jak i u pacjentów z dwupoziomowym schematem zwiększania dawki, z wyjątkiem przejściowo niższych stężeń minimalnych, zgodnie z oczekiwaniami, w 15. dniu cyklu 1. po drugiej dawce pośredniej (3 mg) przy trzypoziomowym schemacie zwiększania dawki w porównaniu z pierwszą pełną dawką 48 mg przy dwupoziomowym schemacie zwiększania dawki.

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.

Epkorytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem

Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce epkorytamabu (AUC w cyklu 1. oraz C_{avg} w cyklach 1.–3. mieściły się w zakresie różnicy względem średniej geometrycznej odpowiednio 2% i 23,7%) w przypadku podawania tego produktu leczniczego w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem w porównaniu z epkorytamabem podawanym w monoterapii.

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 ≥ 30 ml/min do ClCr < 90 ml/min) i łagodnych zaburzeń czynności wątroby (bilirubina całkowita ≤ GGN i AspAT > 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 (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 172 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 (AUC0-7d) 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 niezużyty 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 fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po 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, uszczelniona aluminiowym kapslem typu *flip off* z pomarańczowym wieczkiem z tworzywa sztucznego zawierająca 48 mg w 0,8 ml roztworu do wstrzykiwań.

Każde pudełko zawiera jedną fiolkę.

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 fiolka epkorytamabu jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Każda fiolka 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** 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) 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
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 lipca 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka mające na celu zminimalizowanie ważnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych z CRS i ICANS obejmują kartę pacjenta przeznaczoną dla pacjentów leczonych epkorytamabem.

Przed wprowadzeniem epkorytamabu do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny (ang. *Marketing Authorisation Holder*, MAH) musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format karty pacjenta, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Podmiot odpowiedzialny (MAH) dopilnuje, aby w każdym państwie członkowskim, w którym epkorytamab jest wprowadzony do obrotu, osoby należące do fachowego personelu medycznego, które mają przepisywać epkorytamab, oraz pacjenci leczeni epkorytamabem mieli dostęp do karty pacjenta, która będzie informować i wyjaśniać pacjentom zagrożenia związane z CRS i ICANS.

Karta pacjenta będzie zawierać następujące kluczowe dane:

- informacje na temat objawów przedmiotowych/podmiotowych CRS i ICANS

- ostrzeżenie dla pacjentów o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z osobami należącymi do fachowego personelu medycznego/pogotowiem ratunkowym w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS i ICANS

- komunikat ostrzegawczy dla osób należących do fachowego personelu medycznego, leczących pacjenta w dowolnym momencie, w tym także w nagłych wypadkach, że pacjent stosuje epkorytamab

- dane kontaktowe osoby, która przepisała epkorytamab

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia bezpieczeństwa i skuteczności stosowania epkorytamabu w leczeniu R/R DLBCL po dwóch lub więcej liniach terapii ogólnoustrojowej podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki analizy pierwszorzędowej (w tym końcowa analiza OS) oraz końcowy raport z badania klinicznego (CSR), dotyczący badania GCT3013-05. - Pierwszorzędowa analiza CSR (w tym końcowa analiza OS) – termin: II kwartał 2026 r.	II kwartał 2026 r.

Opis	Termin
- Końcowy raport z badania klinicznego (CSR) – termin: I kwartał 2029 r.	I kwartał 2029 r.
W celu potwierdzenia bezpieczeństwa i skuteczności stosowania epkorytamabu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL po dwóch lub więcej liniach terapii ogólnoustrojowej podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć końcowy raport z badania klinicznego (ang. *Clinical Study Report*, CSR) dla kluczowej kohorty aNHL w badaniu GCT3013-01.	III kwartał 2027 r.
W celu potwierdzenia bezpieczeństwa i skuteczności stosowania epkorytamabu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego po dwóch lub więcej liniach terapii ogólnoustrojowej dla kluczowej kohorty podtrzymania dawki iNHL w badaniu GCT3013-01 i dla kohorty pacjentów z chłoniakiem grudkowym, w której badano optymalizację dawkowania należy przedłożyć: - Końcowe raporty z badania klinicznego (CSR) dla kluczowej kohorty podtrzymania dawki iNHL – termin: II kwartał 2028 r. - Końcowy raport z badania klinicznego (CSR) dla kohorty pacjentów z chłoniakiem grudkowym, w której badano optymalizację dawkowania – termin: III kwartał 2029 r.	 II kwartał 2028 r. III kwartał 2029 r.
W celu potwierdzenia korzyści stosowania epkorytamabu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego podmiot odpowiedzialny prowadzi badanie fazy III (badanie M20-638) w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności epkorytamabu w skojarzeniu z R^2 w porównaniu z samym R^2 u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po co najmniej jednej linii leczenia schematem chemioimmunoterapii zawierającym anty-CD20.Końcowy raport z badania klinicznego (CSR) zostanie przedłożony. Końcowy CSR – termin: IV kwartał 2034 r.	IV kwartał 2034 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tepkinly 4 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań
epkorytamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 4 mg epkorytamabu w 0,8 ml, o stężeniu 5 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu octan trójwodny, kwas octowy, sorbitol (E420), polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
4 mg/0,8 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Tylko do jednorazowego użytku.
Rozcieńczyć przed podaniem podskórnym dla dawek 0,16 mg i 0,8 mg. Rozcieńczenie nie jest wymagane dla dawki 3 mg.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Tu otworzyć

Więcej informacji o Tepkinly, patrz www.tepkinly.eu lub skanuj ten kod.
Miejsce na umieszczenie kodu QR

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.
Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1759/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Tepkinly 4 mg/0,8 ml wstrzyknięcie
epkorytamab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,8 ml

6. INNE

AbbVie (logo)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tepkinly 48 mg roztwór do wstrzykiwań
epkorytamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Jedna fiolka zawiera 48 mg epkorytamabu w 0,8 ml, o stężeniu 60 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu octan trójwodny, kwas octowy, sorbitol (E420), polisorbat 80, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Tylko do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Tu otworzyć

Więcej informacji o Tepkinly, patrz www.tepkinly.eu lub skanuj ten kod.
Miejsce na umieszczenie kodu QR

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.
Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1759/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Tepkinly 48 mg wstrzyknięcie
epkorytamab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,8 ml

6. INNE

AbbVie (logo)

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tepkinly 4 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań
epkorytamab

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
  - Lekarz przekaże Kartę Pacjenta. Należy ją uważnie przeczytać i postępować zgodnie z zawartymi w niej instrukcjami. Kartę Pacjenta należy zawsze mieć przy sobie.
  - Kartę Pacjenta należy zawsze okazywać lekarzowi lub pielęgniarce podczas wizyty lub w szpitalu.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tepkinly i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tepkinly
3. Jak stosować lek Tepkinly
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tepkinly
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tepkinly i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Tepkinly

Tepkinly jest lekiem przeciwnowotworowym, który zawiera substancję czynną epkorytamab.

Lek Tepkinly stosuje się w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nowotworem krwi zwanym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) lub z chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma,* FL), w przypadku których doszło do nawrotu choroby lub nie zaobserwowano odpowiedzi na wcześniejsze leczenie i którzy są po co najmniej dwóch terapiach.

Lek Tepkinly stosuje się razem (w skojarzeniu) z lenalidomidem i rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), u których doszło do nawrotu choroby lub u których nie wystąpiła odpowiedź na wcześniejsze leczenie.

Jak działa lek Tepkinly

Epkorytamab został specjalnie zaprojektowany tak, aby wspomagać układ odpornościowy pacjenta w atakowaniu komórek nowotworu (chłoniaka). Epkorytamab działa poprzez przyłączanie się do komórek odpornościowych organizmu i komórek nowotworowych, łącząc je razem, tak aby układ odpornościowy mógł zniszczyć komórki nowotworowe.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tepkinly

Kiedy nie stosować leku Tepkinly

Jeśli pacjent ma uczulenie na epkorytamab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
Ewentualne wątpliwości należy omówić z lekarzem lub pielęgniarką przed podaniem leku Tepkinly.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tepkinly należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli pacjent:

- ma obecnie lub miał w przeszłości dolegliwości ze strony układu nerwowego – takie jak napad drgawkowy
- ma zakażenie
- ma otrzymać szczepionkę lub wie, że może potrzebować szczepionki w najbliższej przyszłości

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewien), powinien porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Tepkinly.

Lekarz lub pielęgniarka wykonają badania krwi przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia epkorytamabem, aby sprawdzić stężenie przeciwciał, mogące wskazywać na ryzyko zakażenia i konieczność zastosowania właściwego leczenia.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli podczas stosowania leku Tepkinly lub po leczeniu wystąpią objawy któregokolwiek z wymienionych poniżej działań niepożądanych. W takich przypadkach może być konieczne dodatkowe leczenie.

- **Zespół uwalniania cytokin** (ang. *cytokine release syndrome,* CRS) – stan zagrażający życiu, powodujący gorączkę, wymioty, trudności w oddychaniu/duszność, dreszcze, szybkie bicie serca, ból i zawroty głowy lub uczucie oszołomienia, związany z lekami, które stymulują limfocyty B.
    - Przed każdym wstrzyknięciem podskórnym pacjent może otrzymać leki zmniejszające możliwe objawy zespołu uwalniania cytokin.
- **Limfohistiocytoza hemofagocytarna** (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis***,** HLH) – rzadkie schorzenie, w którym układ odpornościowy wytwarza nadmierną liczbę prawidłowych komórek zwalczających infekcje, zwanych histiocytami i limfocytami. Może to prowadzić do powiększenia wątroby i/lub śledziony, problemów z sercem oraz nieprawidłowej pracy nerek. Objawy mogą obejmować gorączkę, wysypkę skórną, powiększenie węzłów chłonnych, problemy z oddychaniem oraz skłonność do powstawania siniaków. W przypadku jednoczesnego wystąpienia tych objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego** (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome,* ICANS)
    - Objawy mogą obejmować problemy z używaniem języka (w tym z mówieniem, rozumieniem, pisaniem i czytaniem), senność, splątanie/dezorientację, osłabienie mięśni, drgawki, obrzęk części mózgu i utratę pamięci.
- **Zakażenia** – mogą wystąpić objawy zakażenia, takie jak gorączka 38°C lub wyższa, dreszcze, kaszel lub ból przy oddawaniu moczu, mogące się różnić w zależności od miejsca występowania zakażenia w organizmie.
- **Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia** (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy,* PML) – objawy tej poważnej i potencjalnie śmiertelnej choroby mózgu mogą obejmować niewyraźne widzenie, utratę wzroku lub podwójne widzenie, trudności w mówieniu, osłabienie lub niezgrabność w poruszaniu ręką lub nogą, zmianę sposobu chodzenia lub problemy z równowagą, zmiany osobowości, zmiany myślenia,

pamięci i orientacji prowadzące do splątania. Objawy te mogą rozpocząć się kilka miesięcy po zakończeniu leczenia i zwykle rozwijają się powoli i stopniowo w ciągu tygodni lub miesięcy. Ważne jest, aby twoi krewni lub opiekunowie również byli świadomi tych objawów, ponieważ mogą zauważyć objawy, których nie jesteś świadomy.

- **Zespół rozpadu guza** (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS) – u niektórych osób może wystąpić nietypowy poziom niektórych soli mineralnych we krwi – spowodowany szybkim rozpadem komórek nowotworowych podczas leczenia. Nosi to nazwę rozpadu guza (TLS).
    - Lekarz lub pielęgniarka wykonają badania krwi w celu wykrycia tego stanu. Przed każdym wstrzyknięciem podskórnym pacjent powinien być dobrze nawodniony i może otrzymać inne leki, które mogą pomóc w obniżeniu wysokiego poziomu kwasu moczowego i złagodzeniu ewentualnych skutków zespołu rozpadu guza.
- **Zaostrzenie objawów nowotworu –** w miarę niszczenia komórek nowotworowych, guz może zareagować i wydawać się, że choroba się pogarsza – odpowiedź tę nazywamy „zaostrzeniem objawów nowotworu”.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania leku Tepkinly dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ma informacji na temat stosowania leku w tej grupie wiekowej.

Lek Tepkinly a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych lub stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować lub stosować. Obejmuje to również leki wydawane bez recepty i leki ziołowe.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Nie należy stosować leku Tepkinly w okresie ciąży, ponieważ może to mieć wpływ na nienarodzone dziecko. Lekarz może poprosić pacjentkę o wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia.

Antykoncepcja

Kobiety, które mogą mieć dzieci, muszą stosować skuteczną antykoncepcję, aby uniknąć zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku Tepkinly i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku Tepkinly. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w tym czasie, musi natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą o odpowiednich metodach antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wolno karmić piersią podczas stosowania leku Tepkinly ani przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Nie wiadomo, czy lek Tepkinly przenika do mleka ludzkiego i czy może wpływać na dziecko.

Płodność

Wpływ leku Tepkinly na płodność u mężczyzn i u kobiet jest nieznany.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na możliwość wystąpienia objawów ICANS należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwania ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych

maszyn. Jeśli występują obecnie objawy sugerujące obecność zespołu neurotoksyczności (ICANS), należy unikać tych czynności i skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą. Więcej informacji o działaniach niepożądanych można znaleźć w punkcie 4.

Lek Tepkinly zawiera sód

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

Lek Tepkinly zawiera sorbitol

Ten lek zawiera 28,8 mg sorbitolu w każdej fiolce, co odpowiada 27,33 mg/ml.

Lek Tepkinly zawiera polisorbat

Ten lek zawiera 0,42 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce, co odpowiada 0,4 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek znane uczulenia, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

3. Jak stosować lek Tepkinly

Leczeniem pacjenta zajmie się lekarz mający doświadczenie w leczeniu nowotworów. Należy przestrzegać schematu leczenia omówionego przez lekarza.

Lek Tepkinly będzie podawany jako wstrzyknięcie pod skórę przez lekarza lub pielęgniarkę.
Lek Tepkinly będzie podawany w cyklach trwających 28 dni, zgodnie ze schematem dawkowania przekazanym przez lekarza.

Pacjent otrzyma lek Tepkinly w monoterapii zgodnie z następującym schematem

Cykl	**Dawkowanie leku Tepkinly**
Cykle od 1. do 3.	Co tydzień
Cykle od 4. do 9.	Co dwa tygodnie
Cykl 10. i kolejne	Co cztery tygodnie

Pacjent otrzyma lek Tepkinly w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem zgodnie z poniższym schematem

Cykl	**Dawkowanie leku Tepkinly**
Cykle od 1. do 3.	Co tydzień
Cykle od 4. do 12.	Co cztery tygodnie

Podczas leczenia pacjent będzie otrzymywać raz na dobę lenalidomid (w dniach od 1. do 21.) (od cyklu 1. do cyklu 12.).
Pacjent będzie otrzymywać raz na tydzień rytuksymab w cyklu 1. i raz na cztery tygodnie w cyklach od 2. do 5.

Pacjent może otrzymać inne leki przed podaniem leku Tepkinly. Ma to na celu zapobieganie reakcjom, takim jak zespół uwalniania cytokin i gorączka w cyklu 1. (i potencjalnie w przyszłych cyklach).
Takimi lekami mogą być

- kortykosteroidy – takie jak deksametazon, prednizolon lub lek równoważny;
- lek przeciwhistaminowy – taki jak difenhydramina;
- paracetamol.

W pierwszym miesiącu (cykl 1), kiedy pacjent otrzymuje lek Tepkinly:
- Ważne jest, aby pacjent był dobrze nawodniony. Z tego powodu lekarz może zalecić picie dużej ilości wody dzień przed i dzień po podaniu leku Tepkinly. W dniu otrzymania leku Tepkinly lekarz może pacjentowi podać płyny przez igłę wprowadzoną do żyły (dożylnie).
- Jeśli pacjent przyjmuje leki na wysokie ciśnienie krwi, lekarz może poprosić o zaprzestanie ich przyjmowania na krótki czas podczas przyjmowania leku Tepkinly.

Jeśli u pacjenta występuje chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)
Pierwsza pełna dawka (48 mg) leku Tepkinly zostanie podana w 15. dniu cyklu 1.

Jeśli u pacjenta występuje chłoniak grudkowy (FL)
Pierwsza pełna dawka (48 mg) leku Tepkinly zostanie podana w 22. dniu cyklu 1.

Lekarz będzie kontrolować leczenie. Lek Tepkinly w monoterapii będzie podawany tak długo, jak długo lekarz uzna, że pacjent odnosi korzyści z leczenia.

Lek Tepkinly będzie podawany w połączeniu z lenalidomidem i rytuksymabem; leczenie z użyciem leku Tepkinly będzie trwać 12 cykli.

Lekarz może opóźnić lub zakończyć leczenie lekiem Tepkinly, jeśli u pacjenta wystąpią określone działania niepożądane.

Pominięcie zastosowania leku Tepkinly
Jeśli pacjent zapomni o wizycie lekarskiej lub ją pominie, należy natychmiast umówić się na kolejną wizytę. Aby leczenie było w pełni skuteczne, bardzo ważne jest, aby nie pominąć żadnej dawki.

Przerwanie stosowania leku Tepkinly
Nie należy przerywać leczenia lekiem Tepkinly do czasu omówienia tej kwestii z lekarzem. Przerwanie leczenia może spowodować pogorszenie stanu zdrowia pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów wymienionych poniżej ciężkich działań niepożądanych. Pacjent może mieć tylko jeden lub kilka z tych objawów.

Zespół uwalniania cytokin (CRS) (Bardzo często: może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
Objawy mogą obejmować:
- gorączkę
- wymioty
- zawroty głowy lub uczucie oszołomienia
- dreszcze
- przyspieszone bicie serca
- trudności w oddychaniu/duszność
- ból głowy

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) (**Często:** może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- działanie na układ nerwowy; objawy mogą wystąpić w ciągu kilku dni lub tygodni po wstrzyknięciu, początkowo mogą być bardzo subtelne. Niektóre z tych objawów mogą być objawami ciężkiej reakcji immunologicznej zwanej „zespołem neurotoksyczności związanym z komórkami efektorowymi układu odpornościowego" (ICANS). Objawy mogą obejmować:
  - trudności w mówieniu lub pisaniu
  - senność
  - splątanie/dezorientację
  - osłabienie mięśni
  - napady drgawkowe
  - utratę pamięci

Zespół rozpadu guza (TLS) (**Często**: może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)
Objawy mogą obejmować:

- gorączkę
- dreszcze
- wymioty
- dezorientację
- duszność
- drgawki
- nieregularne tętno
- ciemny lub mętny mocz
- nietypowe zmęczenie
- ból mięśni lub stawów

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH) (**Niezbyt często**: może wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)

- stan chorobowy, w którym układ odpornościowy wytwarza zbyt wiele komórek zwykle zwalczających zakażenie, takich jak histiocyty i limfocyty

Objawy mogą obejmować

- gorączkę
- wysypkę skórną
- powiększone węzły chłonne
- problemy z oddychaniem
- łatwe powstawanie siniaków

Pozostałe działania niepożądane

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów niepożądanych lub nasilenie się objawów:

<u>W przypadku stosowania leku Tepkinly w monoterapii u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem grudkowym (FL):</u>

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- zakażenie wirusowe
- zapalenie płuc (zakażenie płuc)
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- zmniejszenie uczucia głodu
- bóle kości, stawów, więzadeł i mięśni
- ból brzucha
- ból głowy
- nudności

- biegunka
- wysypka
- zmęczenie
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia
- gorączka
- obrzęk

Wykazane w badaniach krwi
- niski poziom pewnego rodzaju białych krwinek, które zwalczają zakażenia (neutropenia)
- niski poziom krwinek czerwonych, co może powodować zmęczenie, bladość skóry i duszność (niedokrwistość)
- niski poziom płytek krwi, co może zwiększać prawdopodobieństwo krwawień lub siniaków (małopłytkowość)
- zmniejszenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek zwanych limfocytami, które może wpływać na zdolność organizmu do zwalczania zakażeń (limfopenia)
- małe stężenie immunoglobulin, mogące prowadzić do zakażeń

Często: mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób
- gorączka spowodowana zakażeniem, gdy u pacjenta występuje niski poziom białych krwinek (gorączka neutropeniczna)
- bolesny obrzęk węzłów chłonnych, ból w klatce piersiowej, kaszel lub trudności w oddychaniu, ból w miejscu guza (zaostrzenie nowotworu)
- zakażenia grzybicze (wywołane przez drobnoustroje zwane grzybami)
- zakażenia skóry
- zagrażająca życiu reakcja organizmu na zakażenie (posocznica)
- szybki rozpad komórek nowotworowych prowadzący do zmian chemicznych we krwi oraz uszkodzenia narządów, w tym nerek, serca i wątroby (zespół rozpadu guza)
- nieregularna praca serca
- nadmiar płynu wokół płuc, który może utrudniać oddychanie (wysięk opłucnowy)
- wymioty
- swędzenie (świąd)

Wykazane w badaniach krwi
- niski poziom fosforanów we krwi, potasu lub magnezu
- zwiększony poziom kreatyniny we krwi, produktu rozpadu tkanki mięśniowej
- zwiększony poziom białek wątroby we krwi, które mogą wskazywać na problemy z wątrobą

<u>Lek Tepkinly stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem u pacjentów z chłoniakiem grudkowym:</u>

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- COVID-19
- zapalenie płuc (infekcja płuc)
- trudności ze snem
- wpływ na układ nerwowy (zmiany neurologiczne)
- ból głowy
- biegunka
- zaparcia
- nudności
- wysypka
- zmęczenie
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia
- gorączka

Wykazane w badaniach krwi
- niski poziom pewnego rodzaju białych krwinek, które zwalczają zakażenia (neutropenia)
- niski poziom krwinek czerwonych, co może powodować zmęczenie, bladość skóry i duszność (niedokrwistość)
- niski poziom płytek krwi, co może zwiększać prawdopodobieństwo krwawień lub siniaków (małopłytkowość)
- zmniejszenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek zwanych limfocytami, które może wpływać na zdolność organizmu do zwalczania zakażeń (limfopenia)
- niski poziom potasu we krwi
- zwiększony poziom białek wątroby we krwi, które mogą wskazywać na problemy z wątrobą
- niski poziom immunoglobulin, co może prowadzić do zakażeń

Często: mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób
- zakażenie wirusowe, które może powodować takie objawy, jak gorączka, ból, zaczerwienienie lub trudności w oddychaniu (zakażenie wirusem cytomegalii)
- zakażenie wirusowe ust lub narządów płciowych (zakażenie wirusem opryszczki)
- gorączka spowodowana zakażeniem przy niskiej liczbie białych krwinek (gorączka neutropeniczna)
- zakażenie grzybicze (wywołane przez rodzaj drobnoustrojów zwanych grzybami)
- stan zapalny błon śluzowych, czyli wilgotnej wyściółki układu pokarmowego, oddechowego oraz moczowo-płciowego

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tepkinly

Lek Tepkinly będzie przechowywany przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę w szpitalu lub przychodni. Jak prawidłowo przechowywać lek Tepkinly:
- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełku po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (od 2°C do 8°C).
- Nie zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Lek Tepkinly 4 mg/0,8 ml jest roztworem, który można rozcieńczyć przed użyciem.
    - **Rozcieńczyć przed użyciem podskórnym w przypadku dawki 0,16 mg i 0,8 mg**
    - **Rozcieńczenie nie jest wymagane dla dawki 3 mg.**
- Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, przygotowany roztwór można przechowywać do 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C od momentu przygotowania.
- W ciągu tych 24 godzin przygotowany roztwór można przechowywać maksymalnie przez 12 godzin w temperaturze pokojowej (20°C - 25°C) od rozpoczęcia przygotowania dawki do podania.
- Przed użyciem odczekać, aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową.

Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta wyrzucą niezużyte resztki leku zgodnie z lokalnymi przepisami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tepkinly

- Substancją czynną leku jest epkorytamab. Każda fiolka o pojemności 0,8 ml zawiera 4 mg epkorytamabu o stężeniu 5 mg/ml.
- Pozostałe składniki to: sodu octan trójwodny, kwas octowy, sorbitol (E420), polisorbat 80, woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Tepkinly zawiera sód", „Lek Tepkinly zawiera sorbitol" i „Lek Tepkinly zawiera polisorbat").

Jak wygląda lek Tepkinly i co zawiera opakowanie

Lek Tepkinly to roztwór do wstrzykiwań. Jest to bezbarwny do lekko żółtego roztwór w szklanej fiolce.

Każde pudełko zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

България
АбВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

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

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

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

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.
Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Najnowszą zatwierdzoną ulotkę dla pacjenta i kartę pacjenta, dotyczące tego leku można uzyskać po zeskanowaniu smartfonem/urządzeniem kodu QR umieszczonego w tej ulotce i na pudełku. Te same informacje są również dostępne pod adresem URL: www.tepkinly.eu

Miejsce na umieszczenie kodu QR

Aby odsłuchać lub poprosić o kopię tej ulotki w alfabecie <Braille'a>, <dużą czcionką> lub w postaci <pliku dźwiękowego>, należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przed przygotowaniem epkorytamabu należy uważnie przeczytać ten cały punkt. **Niektóre dawki** [dawka początkowa (0,16 mg) i dawka pośrednia (0,8 mg)] epkorytamabu wymagają **rozcieńczenia** przed podaniem. Należy przestrzegać wszystkich poniższych instrukcji, ponieważ niewłaściwe przygotowanie może prowadzić do podania niewłaściwej dawki. Epkorytamab można rozcieńczać dwoma różnymi metodami: z użyciem fiolki lub z użyciem strzykawki.

Epkorytamab jest przygotowywany i podawany we wstrzyknięciu podskórnym.
Każda fiolka epkorytamabu jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Każda fiolka zawiera nadmiar, który umożliwia pobranie wskazanej ilości.

Epkorytamab musi być przygotowany i podawany przez osobę należącą do wykwalifikowanego personelu medycznego z zachowaniem zasad aseptyki.
Filtrowanie rozcieńczonego roztworu nie jest wymagane.

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 obecne są w nim cząstki stałe.

Przygotowanie rozcieńczonego roztworu epkorytamabu metodą z użyciem pustej jałowej fiolki

Instrukcja przygotowania dawki początkowej 0,16 mg – **wymagane 2 rozcieńczenia – metodą z użyciem pustej jałowej fiolki**
Na każdym etapie przenoszenia użyć strzykawki, fiolki i igły o odpowiednich rozmiarach.
1) Przygotowanie fiolki z lekiem Tepkinly
   a) Wyjąć z lodówki jedną fiolkę zawierającą 4 mg/0,8 ml leku Tepkinly z **jasnoniebieskim** kapslem.
   b) Odczekać, nie dłużej niż 1 godzinę, aż fiolka osiągnie temperaturę pokojową.
   c) Delikatnie obracać fiolkę z lekiem Tepkinly.

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 leku Tepkinly** 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.

6) Wyrzucić fiolkę i wszelkie niewykorzystane resztki leku Tepkinly zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja przygotowania dawki pośredniej 0,8 mg – **wymagane 1 rozcieńczenie – metodą z użyciem pustej jałowej fiolki**

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

1) Przygotowanie fiolki z lekiem Tepkinly

a) Wyjąć z lodówki jedną fiolkę zawierającą 4 mg/0,8 ml leku Tepkinly z **jasnoniebieskim** kapslem.
b) Odczekać, nie dłużej niż 1 godzinę, aż fiolka osiągnie temperaturę pokojową.
c) Delikatnie obracać fiolkę z lekiem Tepkinly.

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 leku Tepkinly** do fiolki „**rozcieńczenie A**”.
c) Przenieść **4,2 ml sterylnego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%)** do fiolki „**rozcieńczenie A**”, aby uzyskać ostateczne 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.

5) Wyrzucić fiolkę i wszelkie niewykorzystane resztki leku Tepkinly zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przygotowanie rozcieńczonego roztworu epkorytamabu metodą z użyciem jałowej strzykawki

Instrukcja przygotowania dawki początkowej 0,16 mg – **wymagane 2 rozcieńczenia – metodą z użyciem jałowej strzykawki**

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

1) Przygotowanie fiolki z lekiem Tepkinly

a) Wyjąć z lodówki jedną fiolkę z **jasnoniebieskim** kapslem zawierającą 4 mg/0,8 ml leku Tepkinly.
b) Odczekać, nie dłużej niż 1 godzinę, aż fiolka osiągnie temperaturę pokojową.
c) Delikatnie obracać fiolkę z lekiem Tepkinly.

NIE NALEŻY mieszać zawartości fiolki ani energicznie nią potrząsać.

2) Przeprowadzanie pierwszego rozcieńczenia

a) Oznaczyć strzykawkę o odpowiedniej pojemności jako „**rozcieńczenie A**”.
b) Pobrać **4,2 ml jałowego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)** do strzykawki **rozcieńczenie A**. Do strzykawki dodać około 0,2 ml powietrza.
c) Do nowej strzykawki oznaczonej jako **strzykawka 1** pobrać **0,8 ml epkorytamabu**.

d) Połączyć obie strzykawki i wstrzyknąć **0,8 ml epkorytamabu** do strzykawki **rozcieńczenie A**. Początkowo rozcieńczony roztwór zawiera 0,8 mg/ml epkorytamabu.
e) Delikatnie wymieszać, obracając połączone strzykawki o 180 stopni 5 razy.
f) Rozłączyć strzykawki i wyrzucić **strzykawkę 1**.

3) Przeprowadzanie drugiego rozcieńczenia
a) Oznaczyć strzykawkę o odpowiedniej pojemności jako „**rozcieńczenie B**".
b) Pobrać **8 ml jałowego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)** do strzykawki **rozcieńczenie B**. Do strzykawki dodać około 0,2 ml powietrza.
c) Oznaczyć inną strzykawkę o odpowiedniej pojemności jako „**strzykawka 2**".
d) Podłączyć **strzykawkę 2** do strzykawki **rozcieńczenie A** i przenieść **2 ml roztworu** do **strzykawki 2**. Strzykawka **rozcieńczenie A** nie jest już potrzebna i należy ją wyrzucić.
e) Podłączyć **strzykawkę 2** do strzykawki **rozcieńczenie B** i wstrzyknąć **2 ml roztworu** do strzykawki **rozcieńczenie B**, aby uzyskać końcowe stężenie 0,16 mg/ml.
f) Delikatnie wymieszać, obracając połączone strzykawki o 180 stopni 5 razy.
g) Rozłączyć strzykawki i wyrzucić **strzykawkę 2**.

4) Pobieranie dawki
Połączyć strzykawki i przenieść **1 ml rozcieńczonego epkorytamabu** ze strzykawki **rozcieńczenie B**" do nowej strzykawki. Strzykawka **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.

6) Wyrzucić fiolkę i wszelkie niewykorzystane resztki leku Tepkinly zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja przygotowania dawki pośredniej 0,8 mg – **wymagane 1 rozcieńczenie – metodą z użyciem jałowej strzykawki**
Na każdym etapie przenoszenia użyć strzykawki, fiolki i igły o odpowiednich rozmiarach.

1) Przygotowanie fiolki z lekiem Tepkinly
a) Wyjąć z lodówki jedną fiolkę z **jasnoniebieskim** kapslem zawierającą 4 mg/0,8 ml leku Tepkinly.
b) Odczekać, nie dłużej niż 1 godzinę, aż fiolka osiągnie temperaturę pokojową.
c) Delikatnie obracać fiolkę z lekiem Tepkinly.
NIE NALEŻY mieszać zawartości fiolki ani energicznie nią potrząsać.

2) Przeprowadzanie rozcieńczenia
a) Oznaczyć strzykawkę o odpowiedniej pojemności jako „**rozcieńczenie A**".
b) Pobrać **4,2 ml jałowego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)** do strzykawki **rozcieńczenie A**. Do strzykawki dodać około 0,2 ml powietrza.
c) Do nowej strzykawki oznaczonej jako „**strzykawka 1**" pobrać **0,8 ml epkorytamabu**.
d) Połączyć obie strzykawki i wstrzyknąć **0,8 ml epkorytamabu** do strzykawki **rozcieńczenie A**, aby uzyskać końcowe stężenie 0,8 mg/ml epkorytamabu.
e) Delikatnie wymieszać, obracając połączone strzykawki o 180 stopni 5 razy.
f) Rozłączyć strzykawki i wyrzucić **strzykawkę 1**.

3) Pobieranie dawki
Podłączyć nową strzykawkę do strzykawki **rozcieńczenie A** i przenieść **1 ml rozcieńczonego epkorytamabu** do nowej strzykawki. Strzykawka **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.

5) Wyrzucić fiolkę i wszelkie niewykorzystane resztki leku Tepkinly zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przygotowanie dawki epkorytamabu 3 mg

Instrukcja przygotowania drugiej dawki pośredniej 3 mg (**nie wymaga rozcieńczania**)

Dawka epkorytamabu 3 mg wymagana jest tylko u pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL).
1) Przygotowanie fiolki z lekiem Tepkinly
   a) Wyjąć z lodówki jedną fiolkę zawierającą 4 mg/0,8 ml leku Tepkinly z **jasnoniebieskim** kapslem.
   b) Odczekać, nie dłużej niż 1 godzinę, aż fiolka osiągnie temperaturę pokojową.
   c) Delikatnie obracać fiolkę z lekiem Tepkinly.

NIE NALEŻY mieszać zawartości fiolki ani energicznie nią potrząsać.

2) Pobieranie dawki
   Pobrać do strzykawki **0,6 ml** epkorytamabu.

3) Oznaczanie strzykawki
   Oznaczyć strzykawkę, wpisując na etykiecie nazwę produktu leczniczego, moc dawki (3 mg), datę i godzinę.

4) Wyrzucić fiolkę i wszelkie niewykorzystane resztki leku Tepkinly zgodnie z lokalnymi przepisami.

Identyfikowalność

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tepkinly 48 mg roztwór do wstrzykiwań
epkorytamab

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
  - Lekarz przekaże Kartę Pacjenta. Należy ją uważnie przeczytać i postępować zgodnie z zawartymi w niej instrukcjami. Kartę Pacjenta należy zawsze mieć przy sobie.
  - Kartę Pacjenta należy zawsze okazywać lekarzowi lub pielęgniarce podczas wizyty lub w szpitalu.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tepkinly i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tepkinly
3. Jak stosować lek Tepkinly
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tepkinly
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tepkinly i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Tepkinly

Tepkinly jest lekiem przeciwnowotworowym, który zawiera substancję czynną epkorytamab.

Lek Tepkinly stosuje się w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nowotworem krwi zwanym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) lub z chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma,* FL), w przypadku których doszło do nawrotu choroby lub nie zaobserwowano odpowiedzi na wcześniejsze leczenie i którzy są po co najmniej dwóch terapiach.

Lek Tepkinly stosuje się w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), u których doszło do nawrotu choroby lub u których nie wystąpiła odpowiedź na wcześniejsze leczenie.

Jak działa lek Tepkinly

Epkorytamab został specjalnie zaprojektowany tak, aby wspomagać układ odpornościowy pacjenta w atakowaniu komórek nowotworu (chłoniaka). Epkorytamab działa poprzez przyłączanie się do komórek odpornościowych organizmu i komórek nowotworowych, łącząc je razem, tak aby układ odpornościowy mógł zniszczyć komórki nowotworowe.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tepkinly

Kiedy nie stosować leku Tepkinly

Jeśli pacjent ma uczulenie na epkorytamab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
Ewentualne wątpliwości należy omówić z lekarzem lub pielęgniarką przed podaniem leku Tepkinly.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tepkinly należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli pacjent:

- ma obecnie lub miał w przeszłości dolegliwości ze strony układu nerwowego – takie jak napad drgawkowy
- ma zakażenie
- ma otrzymać szczepionkę lub wie, że może potrzebować szczepionki w najbliższej przyszłości

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewien), powinien porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Tepkinly.

Lekarz lub pielęgniarka wykonają badania krwi przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia epkorytamabem, aby sprawdzić stężenie przeciwciał, mogące wskazywać na ryzyko zakażenia i konieczność zastosowania właściwego leczenia.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli podczas stosowania leku Tepkinly lub po leczeniu wystąpią objawy któregokolwiek z wymienionych poniżej działań niepożądanych. W takich przypadkach może być konieczne dodatkowe leczenie.

- **Zespół uwalniania cytokin** (ang. *cytokine release syndrome,* CRS) – stan zagrażający życiu, powodujący gorączkę, wymioty, trudności w oddychaniu/duszność, dreszcze, szybkie bicie serca, ból i zawroty głowy lub uczucie oszołomienia, związany z lekami, które stymulują limfocyty B.
    - Przed każdym wstrzyknięciem podskórnym pacjent może otrzymać leki zmniejszające możliwe objawy zespołu uwalniania cytokin.
- **Limfohistiocytoza hemofagocytarna** (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis***, HLH**) – rzadkie schorzenie, w którym układ odpornościowy wytwarza nadmierną liczbę prawidłowych komórek zwalczających infekcje, zwanych histiocytami i limfocytami. Może to prowadzić do powiększenia wątroby i/lub śledziony, problemów z sercem oraz nieprawidłowej pracy nerek. Objawy mogą obejmować gorączkę, wysypkę skórną, powiększenie węzłów chłonnych, problemy z oddychaniem oraz skłonność do powstawania siniaków. W przypadku jednoczesnego wystąpienia tych objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego** (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome,* ICANS)
    - Objawy mogą obejmować problemy z używaniem języka (w tym z mówieniem, rozumieniem, pisaniem i czytaniem), senność, splątanie/dezorientację, osłabienie mięśni, drgawki, obrzęk części mózgu i utratę pamięci.
- **Zakażenia** – mogą wystąpić objawy zakażenia, takie jak gorączka 38°C lub wyższa, dreszcze, kaszel lub ból przy oddawaniu moczu, mogące się różnić w zależności od miejsca występowania zakażenia w organizmie.
- **Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia** (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, **PML**) – objawy tej poważnej i potencjalnie śmiertelnej choroby mózgu mogą obejmować niewyraźne widzenie, utratę wzroku lub podwójne widzenie, trudności w mówieniu, osłabienie lub niezgrabność w poruszaniu ręką lub nogą, zmianę sposobu chodzenia lub problemy z równowagą, zmiany osobowości, zmiany myślenia, pamięci i orientacji prowadzące do splątania. Objawy te mogą rozpocząć się kilka miesięcy po zakończeniu leczenia i zwykle rozwijają się powoli i stopniowo w ciągu tygodni lub miesięcy. Ważne jest,

aby twoi krewni lub opiekunowie również byli świadomi tych objawów, ponieważ mogą zauważyć objawy, których nie jesteś świadomy.

- **Zespół rozpadu guza** (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS) – u niektórych osób może wystąpić nietypowy poziom niektórych soli mineralnych we krwi – spowodowany szybkim rozpadem komórek nowotworowych podczas leczenia. Nosi to nazwę rozpadu guza (TLS).
    - Lekarz lub pielęgniarka wykonają badania krwi w celu wykrycia tego stanu. Przed każdym wstrzyknięciem podskórnym pacjent powinien być dobrze nawodniony i może otrzymać inne leki, które mogą pomóc w obniżeniu wysokiego poziomu kwasu moczowego i złagodzeniu ewentualnych skutków zespołu rozpadu guza.
- **Zaostrzenie objawów nowotworu** – w miarę niszczenia komórek nowotworowych, guz może zareagować i wydawać się, że choroba się pogarsza – odpowiedź tę nazywamy „zaostrzeniem objawów nowotworu".

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania leku Tepkinly dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ma informacji na temat stosowania leku w tej grupie wiekowej.

Lek Tepkinly a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych lub stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować lub stosować. Obejmuje to również leki wydawane bez recepty i leki ziołowe.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Nie należy stosować leku Tepkinly w okresie ciąży, ponieważ może to mieć wpływ na nienarodzone dziecko. Lekarz może poprosić pacjentkę o wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia.

Antykoncepcja

Kobiety, które mogą mieć dzieci, muszą stosować skuteczną antykoncepcję, aby uniknąć zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku Tepkinly i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku Tepkinly. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w tym czasie, musi natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą o odpowiednich metodach antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wolno karmić piersią podczas stosowania leku Tepkinly ani przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Nie wiadomo, czy lek Tepkinly przenika do mleka ludzkiego i czy może wpływać na dziecko.

Płodność

Wpływ leku Tepkinly na płodność u mężczyzn i u kobiet jest nieznany.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na możliwość wystąpienia objawów ICANS należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwania ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn. Jeśli występują obecnie objawy sugerujące obecność zespołu neurotoksyczności (ICANS), należy unikać tych czynności i skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą. Więcej informacji o działaniach niepożądanych można znaleźć w punkcie 4.

Lek Tepkinly zawiera sód

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

Lek Tepkinly zawiera sorbitol

Ten lek zawiera 28,8 mg sorbitolu w każdej fiolce, co odpowiada 27,33 mg/ml.

Lek Tepkinly zawiera polisorbat

Ten lek zawiera 0,42 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce, co odpowiada 0,4 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek znane uczulenia, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

3. Jak stosować lek Tepkinly

Leczeniem pacjenta zajmie się lekarz mający doświadczenie w leczeniu nowotworów. Należy przestrzegać schematu leczenia omówionego przez lekarza.

Lek Tepkinly będzie podawany jako wstrzyknięcie pod skórę przez lekarza lub pielęgniarkę.
Lek Tepkinly będzie podawany w cyklach trwających 28 dni, zgodnie ze schematem dawkowania przekazanym przez lekarza.

Pacjent otrzyma lek Tepkinly w monoterapii zgodnie z następującym schematem

Cykl	**Dawkowanie leku Tepkinly**
Cykle od 1. do 3.	Co tydzień
Cykle od 4. do 9.	Co dwa tygodnie
Cykl 10. i kolejne	Co cztery tygodnie

Pacjent otrzyma lek Tepkinly w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem zgodnie z poniższym schematem

Cykl	**Dawkowanie leku Tepkinly**
Cykle od 1. do 3.	Co tydzień
Cykle od 4. do 12.	Co cztery tygodnie

Podczas leczenia pacjent będzie otrzymywać raz na dobę lenalidomid (w dniach od 1. do 21.) (od cyklu 1. do cyklu 12.).
Pacjent będzie otrzymywać raz na tydzień rytuksymab w cyklu 1. i raz na cztery tygodnie w cyklach od 2. do 5.

Pacjent może otrzymać inne leki przed podaniem leku Tepkinly. Ma to na celu zapobieganie reakcjom, takim jak zespół uwalniania cytokin i gorączka w cyklu 1. (i potencjalnie w przyszłych cyklach).
Takimi lekami mogą być

- kortykosteroidy – takie jak deksametazon, prednizolon lub lek równoważny
- lek przeciwhistaminowy – taki jak difenhydramina
- paracetamol

W pierwszym miesiącu (cykl 1), kiedy pacjent otrzymuje lek Tepkinly:

- Ważne jest, aby pacjent był dobrze nawodniony. Z tego powodu lekarz może zalecić picie dużej ilości wody dzień przed i dzień po podaniu leku Tepkinly. W dniu otrzymania leku Tepkinly lekarz może pacjentowi podać dożylnie płyny przez igłę wprowadzoną do żyły (dożylnie).

- Jeśli pacjent przyjmuje leki na wysokie ciśnienie krwi, lekarz może poprosić o zaprzestanie ich przyjmowania na krótki czas podczas przyjmowania leku Tepkinly.

Jeśli u pacjenta występuje chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)
Pierwsza pełna dawka (48 mg) leku Tepkinly zostanie podana w 15. dniu cyklu 1.

Jeśli u pacjenta występuje chłoniak grudkowy (FL)
Pierwsza pełna dawka (48 mg) leku Tepkinly zostanie podana w 22. dniu cyklu 1.

Lekarz będzie kontrolować leczenie. Lek Tepkinly w monoterapii będzie podawany tak długo, jak długo lekarz uzna, że pacjent odnosi korzyści z leczenia.

Lek Tepkinly będzie podawany w połączeniu z lenalidomidem i rytuksymabem; leczenie z użyciem leku Tepkinly będzie trwać 12 cykli.

Lekarz może opóźnić lub zakończyć leczenie lekiem Tepkinly, jeśli u pacjenta wystąpią określone działania niepożądane.

Pominięcie zastosowania leku Tepkinly
Jeśli pacjent zapomni o wizycie lekarskiej lub ją pominie, należy natychmiast umówić się na kolejną wizytę. Aby leczenie było w pełni skuteczne, bardzo ważne jest, aby nie pominąć żadnej dawki.

Przerwanie stosowania leku Tepkinly
Nie należy przerywać leczenia lekiem Tepkinly do czasu omówienia tej kwestii z lekarzem. Przerwanie leczenia może spowodować pogorszenie stanu zdrowia pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów wymienionych poniżej ciężkich działań niepożądanych. Pacjent może mieć tylko jeden lub kilka z tych objawów.

Zespół uwalniania cytokin (CRS) (**Bardzo często**: może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
Objawy mogą obejmować:
- gorączkę
- wymioty
- zawroty głowy lub uczucie oszołomienia
- dreszcze
- przyspieszone bicie serca
- trudności w oddychaniu/duszność
- ból głowy

Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS) (**Często:** może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)
- działanie na układ nerwowy; objawy mogą wystąpić w ciągu kilku dni lub tygodni po wstrzyknięciu, początkowo mogą być bardzo subtelne. Niektóre z tych objawów mogą być objawami ciężkiej reakcji immunologicznej zwanej „zespołem neurotoksyczności związanym z komórkami efektorowymi układu odpornościowego” (ICANS). Objawy mogą obejmować:

- trudności w mówieniu lub pisaniu
- senność
- splątanie/dezorientację
- osłabienie mięśni
- napady drgawkowe
- utratę pamięci

Zespół rozpadu guza (TLS) (**Często**: może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)
Objawy mogą obejmować
- gorączkę
- dreszcze
- wymioty
- dezorientację
- duszność
- drgawki
- nieregularne tętno
- ciemny lub mętny mocz
- nietypowe zmęczenie
- ból mięśni lub stawów

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH) (**Niezbyt często**: może wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)
- stan chorobowy, w którym układ odpornościowy wytwarza zbyt wiele komórek zwykle zwalczających zakażenie, takich jak histiocyty i limfocyty

Objawy mogą obejmować
- gorączkę
- wysypkę skórną
- powiększone węzły chłonne
- problemy z oddychaniem
- łatwe powstawanie siniaków

Pozostałe działania niepożądane

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów niepożądanych lub nasilenie się objawów:

<u>W przypadku stosowania leku Tepkinly w monoterapii u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem grudkowym (FL):</u>

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób
- zakażenie wirusowe
- zapalenie płuc (zakażenie płuc)
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- zmniejszenie uczucia głodu
- bóle kości, stawów, więzadeł i mięśni
- ból brzucha
- ból głowy
- nudności
- biegunka
- wysypka
- zmęczenie
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia
- gorączka
- obrzęk

Wykazane w badaniach krwi
- niski poziom pewnego rodzaju białych krwinek, które zwalczają zakażenia (neutropenia)
- niski poziom krwinek czerwonych, co może powodować zmęczenie, bladość skóry i duszność (niedokrwistość)
- niski poziom płytek krwi, co może zwiększać prawdopodobieństwo krwawień lub siniaków (małopłytkowość)
- zmniejszenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek zwanych limfocytami, które może wpływać na zdolność organizmu do zwalczania zakażeń (limfopenia)
- małe stężenie immunoglobulin, mogące prowadzić do zakażeń

Często: mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób
- gorączka spowodowana zakażeniem, gdy u pacjenta występuje niski poziom białych krwinek (gorączka neutropeniczna)
- bolesny obrzęk węzłów chłonnych, ból w klatce piersiowej, kaszel lub trudności w oddychaniu, ból w miejscu guza (zaostrzenie nowotworu)
- zakażenia grzybicze (wywołane przez drobnoustroje zwane grzybami)
- zakażenia skóry
- zagrażająca życiu reakcja organizmu na zakażenie (posocznica)
- szybki rozpad komórek nowotworowych prowadzący do zmian chemicznych we krwi oraz uszkodzenia narządów, w tym nerek, serca i wątroby (zespół rozpadu guza)
- nieregularna praca serca
- nadmiar płynu wokół płuc, który może utrudniać oddychanie (wysięk opłucnowy)
- wymioty
- swędzenie (świąd)

Wykazane w badaniach krwi
- niski poziom fosforanów we krwi, potasu lub magnezu
- zwiększony poziom kreatyniny we krwi, produktu rozpadu tkanki mięśniowej
- zwiększony poziom białek wątroby we krwi, które mogą wskazywać na problemy z wątrobą

Tepkinly stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem u pacjentów z chłoniakiem grudkowym:

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- COVID-19
- zapalenie płuc (infekcja płuc)
- trudności ze snem
- wpływ na układ nerwowy (zmiany neurologiczne)
- ból głowy
- biegunka
- zaparcia
- nudności
- wysypka
- zmęczenie
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia
- gorączka

Wykazane w badaniach krwi
- niski poziom pewnego rodzaju białych krwinek, które zwalczają zakażenia (neutropenia)
- niski poziom krwinek czerwonych, co może powodować zmęczenie, bladość skóry i duszność (niedokrwistość)
- niski poziom płytek krwi, co może zwiększać prawdopodobieństwo krwawień lub siniaków (małopłytkowość)

- zmniejszenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek zwanych limfocytami, które może wpływać na zdolność organizmu do zwalczania zakażeń (limfopenia)
- niski poziom potasu we krwi
- zwiększony poziom białek wątroby we krwi, które mogą wskazywać na problemy z wątrobą
- niski poziom immunoglobulin, co może prowadzić do zakażeń

Często: mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób
- zakażenie wirusowe, które może powodować takie objawy, jak gorączka, ból, zaczerwienienie lub trudności w oddychaniu (zakażenie wirusem cytomegalii)
- zakażenie wirusowe ust lub narządów płciowych (zakażenie wirusem opryszczki)
- gorączka spowodowana zakażeniem przy niskiej liczbie białych krwinek (gorączka neutropeniczna)
- zakażenie grzybicze (wywołane przez rodzaj drobnoustrojów zwanych grzybami)
- stan zapalny błon śluzowych, czyli wilgotnej wyściółki układu pokarmowego, oddechowego oraz moczowo-płciowego

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tepkinly

Lek Tepkinly będzie przechowywany przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę w szpitalu lub przychodni. Jak prawidłowo przechowywać lek Tepkinly:
- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełku po skrócie „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C do 8°C).
- Nie zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, przygotowany roztwór można przechowywać do 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C od momentu przygotowania.
- W ciągu tych 24 godzin przygotowany roztwór można przechowywać maksymalnie przez 12 godzin w temperaturze pokojowej (20°C – 25°C) od rozpoczęcia przygotowania dawki do podania.
- Przed użyciem odczekać aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową.

Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta wyrzucą niezużyte resztki leku zgodnie z lokalnymi przepisami. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tepkinly
- Substancją czynną leku jest epkorytamab. Każda fiolka o pojemności 0,8 ml zawiera 48 mg epkorytamabu o stężeniu 60 mg/ml.
- Pozostałe składniki to: sodu octan trójwodny, kwas octowy, sorbitol (E420), polisorbat 80, woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Tepkinly zawiera sód", „Lek Tepkinly zawiera sorbitol" i „Lek Tepkinly zawiera polisorbat").

Jak wygląda lek Tepkinly i co zawiera opakowanie

Lek Tepkinly to roztwór do wstrzykiwań. Jest to bezbarwny do lekko żółtego roztwór w szklanej fiolce.

Każde pudełko zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

България
АбВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

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

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

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

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.
Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Najnowszą zatwierdzoną ulotkę dla pacjenta i kartę pacjenta, dotyczące tego leku można uzyskać po zeskanowaniu smartfonem/urządzeniem kodu QR umieszczonego w tej ulotce i na pudełku. Te same informacje są również dostępne pod adresem URL: www.tepkinly.eu

Miejsce na umieszczenie kodu QR

Aby odsłuchać lub poprosić o kopię tej ulotki w alfabecie <Braille'a>, <dużą czcionką> lub w postaci <pliku dźwiękowego>, należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Epkorytamab jest przygotowywany i podawany we wstrzyknięciu podskórnym.
Każda fiolka epkorytamabu jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Każda fiolka zawiera nadmiar, który umożliwia pobranie wskazanej ilości.

Epkorytamab musi być przygotowany i podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego z zachowaniem zasad aseptyki. **Rozcieńczanie nie jest wymagane**.

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

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 obecne są cząstki stałe.

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

Przechowywanie przygotowanego leku Tepkinly

- Zużyć natychmiast lub przechowywać roztwór leku Tepkinly w lodówce i chronić przed światłem przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C od czasu przygotowania.
- W ciągu tych 24 godzin roztwór leku Tepkinly można przechowywać do 12 godzin w temperaturze pokojowej od rozpoczęcia przygotowywania dawki do podania.
- Zminimalizować ekspozycję na światło dzienne.
- Przed podaniem należy odczekać, aż roztwór leku Tepkinly osiągnie temperaturę pokojową.
- Wyrzucić niezużyty roztwór leku Tepkinly po upływie dopuszczalnego czasu przechowywania.

Identyfikowalność

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

ANEKS IV

WNIOSKI DOTYCZĄCE PRZYZNANIA ROCZNEJ OCHRONY DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **rocznej ochrony dopuszczenia do obrotu**

CHMP dokonał oceny danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu z uwzględnieniem przepisów wnikających z art. 14 ust. 11 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i uznaje, że nowe wskazanie terapeutyczne przynosi istotne korzyści kliniczne w porównaniu z obecnymi terapiami, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.