

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Terkinly 4 mg/0,8 ml концентрат за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон 0,8 ml съдържа 4 mg епкоритамаб (epcoritamab) при концентрация 5 mg/ml.

Всеки флакон съдържа излишък от лекарствения продукт, което позволява изтегляне на обозначеното количество.

Епкоритамаб е хуманизирано биспецифично имуноглобулин G1 (IgG1) антитяло срещу антигени CD3 и CD20, произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон Terkinly съдържа 21,9 mg сорбитол. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инжекционен разтвор (стерилен концентрат)

Безцветен до бледожълт разтвор, рН 5,5 и осмолалитет приблизително 211 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Terkinly като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) след две или повече линии на системна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Terkinly трябва да се прилага само под наблюдението на медицински специалист с опит в използването на противоракова терапия. Преди прилагане на епкоритамаб в Цикъл 1 трябва да има на разположение най-малко 1 доза тоцилизумаб за приложение в случай на синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS). Трябва да се осигури достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа след приложението на предходната доза тоцилизумаб.

Дозировка

Препоръчителна премедикация и схема на прилагане

Terkinly трябва да се прилага съгласно следната схема на прилагане на 28-дневни цикли, посочена в Таблица 1.

Таблица 1 Схеми на прилагане

Схема на прилагане	Цикъл на лечение	Дни	Доза епкоритамаб (mg) ^a
Ежеседмично	Цикъл 1	1	0,16 mg (Първа дозова стъпка)
		8	0,8 mg (Втора дозова стъпка)
		15	48 mg (Първа пълна доза)
		22	48 mg
Ежеседмично	Цикли 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
На всеки две седмици	Цикли 4 - 9	1, 15	48 mg
На всеки четири седмици	Цикли 10 +	1	48 mg

^a0,16 mg е въвеждащата доза, 0,8 mg е междинната доза и 48 mg е пълната доза.

Теркинлу трябва да се прилага до прогресия на заболяването или до настъпване на неприемлива токсичност.

Подробности относно препоръчителната премедикация за синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS) са показани в Таблица 2.

Таблица 2 Премедикация преди приложение на епкоритамаб

Цикъл	Пациенти, нуждаещи се от премедикация	Премедикация	Приложение
Цикъл 1	Всички пациенти	Преднизолон (100 mg перорално или интравенозно) или дексаметазон (15 mg перорално или интравенозно) или еквивалент	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 минути преди всяко седмично приложение на епкоритамаб и в продължение на три последователни дни след всяко седмично приложение на епкоритамаб по време на Цикъл 1
		<ul style="list-style-type: none"> Дифенхидрамин (50 mg перорално или интравенозно) или еквивалент Парацетамол (от 650 до 1 000 mg перорално) 	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 минути преди всяко седмично приложение на епкоритамаб
От Цикъл 2 нататък	Пациенти, които са развили CRS степен 2 или 3 ^a при предишна доза	<ul style="list-style-type: none"> Преднизолон (100 mg перорално или интравенозно) или дексаметазон (15 mg перорално или интравенозно) или еквивалент 	<ul style="list-style-type: none"> 30-120 минути преди следващото приложение на епкоритамаб след CRS степен 2 или 3^a и в продължение на три последователни дни след следващото приложение на

Цикъл	Пациенти, нуждаещи се от премедикация	Премедикация	Приложение
			епкоритамаб, докато епкоритамаб бъде приложен без последващ CRS степен 2 или по-висока
^a Приложението на епкоритамаб трябва да бъде окончателно преустановено при пациенти, получили събитие на CRS степен 4.			

Силно се препоръчва профилактика срещу пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PCP) и херпес вирусни инфекции, особено при едновременна употреба на стероиди.

Terkinly трябва да се прилага при достатъчно хидратирани пациенти. При пациенти с повишен риск от клиничен синдром на туморен разпад (clinical tumour lysis syndrome, CTLS) се препоръчва да се приложи хидратация и профилактично лечение със средство, понижаващо пикочната киселина.

След приложение на епкоритамаб, пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на CRS и/или синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS). Пациентите трябва да се хоспитализират за 24 часа при прилагането на дозата от 48 mg в Цикъл 1, Ден 15, за да са под наблюдение за признаци и симптоми на CRS и/или ICANS. Пациентите трябва да са информирани относно признаците и симптомите, свързани със CRS и ICANS, и че трябва да потърсят незабавна медицинска помощ, ако по което и да е време се появят признаци или симптоми (вж. точка 4.4).

Промяна на дозата и овладяване на нежеланите реакции

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

Пациентите, лекувани с епкоритамаб, може да развият CRS.

Трябва да се направи оценка и да се назначи лечение за други причини за повишена температура, хипоксия и хипотония. При съмнение за CRS, трябва да се следват препоръките в Таблица 3. Пациентите със CRS трябва да се наблюдават по-често по време на следващото планирано прилагане на епкоритамаб.

Таблица 3 Указания за определяне на степента и овладяване на CRS

Степен ^a	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
Степен 1 <ul style="list-style-type: none"> Повишена температура (температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$) 	<p>Осигурете поддържащо лечение като антипиретици и интравенозна хидратация</p> <p>Може да се започне прилагането на дексаметазон^b</p> <p>При пациенти в напреднала възраст, висок туморен товар, циркулиращи туморни клетки, повишена температура, рефрактерна на антипиретици</p>	Прекъснете временно приложението на епкоритамаб до отшумяване на симптомите на CRS

Степен ^a	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
	<ul style="list-style-type: none"> Трябва да се обмисли антицитокинова терапия, тоцилизумаб^Г <p>За едновременна проява на CRS и ICANS вижте Таблица 4</p>	
<p>Степен 2</p> <ul style="list-style-type: none"> Повишена температура (температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$) <p>и</p> <ul style="list-style-type: none"> Хипотония, която не изисква вазопресори <p>и/или</p> <ul style="list-style-type: none"> Хипоксия, налагаща прилагането на нископоточна кислородна терапия^Д чрез назална канюла или безконтактно подаване на кислород 	<p>Осигурете поддържащо лечение като антипиретици и интравенозна хидратация</p> <p>Трябва да се обмисли прилагането на дексаметазон^Б</p> <p>Препоръчва се антицитокинова терапия, тоцилизумаб^Г</p> <p>Ако CRS е рефрактерен на дексаметазон и тоцилизумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> Трябва да се прилагат алтернативни имunosупресори^Ж и метилпреднизолон 1 000 mg/ден интравенозно до настъпване на клинично подобрене <p>За едновременна проява на CRS и ICANS, вижте Таблица 4</p>	<p>Прекъснете временно приложението на епкоритамаб до отшумяване на симптомите на CRS</p>
<p>Степен 3</p> <ul style="list-style-type: none"> Повишена температура (температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$) <p>и</p> <ul style="list-style-type: none"> Хипотония, изискваща вазопресор със или без вазопресин <p>и/или</p> <ul style="list-style-type: none"> Хипоксия, налагаща прилагането на високопоточна кислородна терапия^Е чрез назална канюла, лицева маска, маска без обратно вдишване или маска Venturi 	<p>Осигурете поддържащо лечение като антипиретици и интравенозна хидратация</p> <p>Трябва да се приложи дексаметазон^Б</p> <p>Препоръчва се антицитокинова терапия, тоцилизумаб^Г</p> <p>Ако CRS е рефрактерен на дексаметазон и тоцилизумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> Трябва да се прилагат алтернативни имunosупресори^Ж и метилпреднизолон 1 000 mg/ден интравенозно до настъпване на клинично подобрене <p>За едновременна проява на CRS и ICANS вижте Таблица 4</p>	<p>Прекъснете временно приложението на епкоритамаб до отшумяване на симптомите на CRS</p> <p>Преустановете приложението на епкоритамаб в случай на CRS степен 3, който продължава повече от 72 часа</p> <p>Преустановете приложението на епкоритамаб при 2 или повече случаи на CRS степен 3, дори всеки от случаите да е отшумял до степен 2 в рамките на 72 часа</p>
<p>Степен 4</p> <ul style="list-style-type: none"> Повишена температура (температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$) <p>и</p> <ul style="list-style-type: none"> Хипотония, изискваща ≥ 2 вазопресора (с 	<p>Осигурете поддържащо лечение като антипиретици и интравенозна хидратация</p> <p>Трябва да се приложи дексаметазон^Б</p> <p>Препоръчва се антицитокинова терапия, тоцилизумаб^Г</p>	<p>Прекратете окончателно приложението на епкоритамаб</p>

Степен ^a	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
<p>изключение на вазопресин)</p> <p>и/или</p> <ul style="list-style-type: none"> Хипоксия, изискваща вентилация с положително налягане (напр. CPAP, BiPAP, интубиране и механична вентилация) 	<p>Ако CRS е рефрактерен на дексаметазон и тоцилизумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> Трябва да се прилагат алтернативни имуносупресори^ж и метилпреднизолон 1 000 mg/ден интравенозно до настъпване на клинично подобрение <p>За едновременна проява на CRS и ICANS вижте Таблица 4</p>	
<p>^aCRS е класифициран според критериите за консенсус на ASTCT</p> <p>^bДексаметазон трябва да се прилага в доза от 10-20 mg на ден (или еквивалент)</p> <p>^вДексаметазон трябва да се прилага в доза от 10-20 mg интравенозно на всеки 6 часа</p> <p>^гТоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно за 1 час (да не надвишава 800 mg на доза). Повторете тоцилизумаб след поне 8 часа, ако е необходимо. Максимум 2 дози за период от 24 часа.</p> <p>^дНископоточна кислородна терапия се определя като кислород, доставен със скорост от <6 l/минута</p> <p>^еВисокопоточна кислородна терапия се определя като кислород, доставен със скорост от ≥6 l/минута</p> <p>^жRiegler L et al. (2019)</p>		

Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS)

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на ICANS. Трябва да се изключат други причини за неврологични симптоми. При съмнение за ICANS, следвайте препоръките в Таблица 4.

Таблица 4. Указания за определяне на степента и овладяване на ICANS

Степен ^a	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
<p>Степен 1^b</p> <p>ICE скор^в 7-9^b</p> <p>или потиснато ниво на съзнание^б: спонтанно събуждане</p>	<p>Лечение с дексаметазон^г</p> <p>Обмислете употребата на антиконвулсивни лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) до отшумяване на ICANS</p> <p>Без съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Не се препоръчва антицитокинова терапия <p>ICANS със съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Лечение с дексаметазон^г Трябва да се изберат алтернативни на тоцилизумаб имуносупресори^д, ако е възможно 	<p>Прекъснете временно приложението на епкоритамаб до отшумяване на симптомите</p>
<p>Степен 2^б</p> <p>ICE скор^в 3-6</p>	<p>Лечение с дексаметазон^е</p>	<p>Прекъснете временно приложението на</p>

Степен ^a	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
или потиснато ниво на съзнание ^b : събуждане при звуков стимул (глас)	<p>Обмислете употребата на антиконвулсивни лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) до отшумяване на ICANS</p> <p>Без съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не се препоръчва антицитокинова терапия <p>ICANS със съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лечение с дексаметазон^f • Трябва да се изберат алтернативни на тоцилизумаб имуносупресори^l, ако е възможно 	епкоритамаб до отшумяване на симптомите
<p>Степен 3^b ICE скор^b 0-2 или потиснато ниво на съзнание^b: събуждане само от тактилен стимул,</p> <p>или</p> <p>гърчове^b, включително:</p> <ul style="list-style-type: none"> • всеки клиничен гърч, фокален или генерализиран, който преминава бързо, <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> • неконвулсивни гърчове на електроенцефалограма (ЕЕГ), които отшумяват с интервенция, или <p>повишено вътречерепно налягане: фокален/локален оток^b при невроизобразяване^b</p>	<p>Лечение с дексаметазон^ж</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ако няма отговор, трябва да се започне метилпреднизолон 1 000 mg/ден <p>Обмислете употребата на антиконвулсивни лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) до отшумяване на ICANS</p> <p>Без съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не се препоръчва антицитокинова терапия <p>ICANS със съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лечение с дексаметазон <ul style="list-style-type: none"> ○ Ако няма отговор, трябва да се започне метилпреднизолон 1 000 mg/ден • Трябва да се изберат алтернативни на тоцилизумаб имуносупресори^l, ако е възможно 	Прекратете окончателно приложението на епкоритамаб
<p>Степен 4^b ICE скор^{b, g} 0</p> <p>или потиснато ниво на съзнание^b или:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пациентът не реагира, или се нуждае от енергични или повтарящи се тактилни стимули, за да се разбуди, или • ступор, или кома, или <p>гърчове^b, включително:</p> <ul style="list-style-type: none"> • животозастрашаващ продължителен гърч (>5 минути), или 	<p>Лечение с дексаметазон^ж</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ако няма отговор, трябва да се започне метилпреднизолон 1 000 mg/ден <p>Обмислете употребата на антиконвулсивни лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) до отшумяване на ICANS</p> <p>Без съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не се препоръчва антицитокинова терапия <p>ICANS със съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лечение с дексаметазон 	Прекратете окончателно приложението на епкоритамаб

Степен ^a	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
<ul style="list-style-type: none"> • повтарящи се клинични гърчове или гърчове на електроенцефалограма (ЕЕГ) без връщане към изходното ниво, между тях, или <p>двигателни находки^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дълбока фокална двигателна слабост като хемипареза или параплегия, или повишено вътречерепно налягане/мозъчен оток^b с признаци/симптоми като: • дифузен мозъчен оток при невроизобразяване, или • децеребрална и декортикална поза, <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> • парализа на шести черепномозъчен нерв, или • папилоедем, или • триада на Cushing 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ако няма отговор, трябва да се започне метилпреднизолон 1 000 mg/ден • Трябва да се изберат алтернативни на тоцилизумаб имуносупресори^d, ако е възможно 	

^aICANS се класифицира според критериите за консенсус на ASTCT ICANS (ASTCT ICANS Consensus Grading)

^bСтепента на ICANS се определя от най-тежкото събитие (ICE скор, ниво на съзнание, гърчове, двигателни находки, повишено ICP/мозъчен оток), което не се дължи на друга причина

^bАко пациентът е контактен и може да се извърши оценка за енцефалопатия, свързана с имунни ефекторни клетки (ICE), оценете: Ориентация (ориентация относно година, месец, град, болница = 4 точки); Назоваване (назовете 3 обекта, напр. посочете към часовник, химикалка, бутон = 3 точки); Следване на команди (напр. „покажи ми 2 пръста“ или „затвори очи и изплезе език“ = 1 точка); Писане (способност за писане на стандартно изречение = 1 точка); и Внимание (бройте обратно от 100 по десетици = 1 точка). Ако пациентът е неконтактен и не може да се извърши оценка на ICE (Степен 4 по ICANS) = 0 точки.

^fДексаметазон трябва да се прилага в доза от 10 mg интравенозно на всеки 12 часа

^dRiegler L et al. (2019)

^eДексаметазон 10-20 mg интравенозно на всеки 12 часа

^жДексаметазон 10-20 mg интравенозно на всеки 6 часа

Таблица 5 Препоръчителни промени на дозата при други нежелани реакции

Нежелана реакция ¹	Тежест ¹	Действие
Инфекции (вж. точка 4.4)	Степен от 1 до 4	<ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете временно приложението на епкоритамаб при пациенти с активна инфекция, докато инфекцията отзвучи • За Степен 4 обмислете окончателно преустановяване на приложението на Tepkinly
Неутропения или фебрилна неутропения (вж. точка 4.8)	Абсолютният брой на неутрофилите (ANC) е под $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете временно приложението на епкоритамаб, докато ANC достигне $0,5 \times 10^9/l$ или по-висок
Тромбоцитопения (вж. точка 4.8)	Броят на тромбоцитите е по-нисък от $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете временно приложението на епкоритамаб, докато броят на тромбоцитите достигне $0,5 \times 10^9/l$ или по-висок
Други нежелани реакции (вж. точка 4.8)	Степен 3 или по-висока	<ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете временно приложението на епкоритамаб, докато токсичността отшуми до Степен 1 или до изходно ниво

¹Въз основа на общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт на САЩ (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), версия 5,0.

Пропуснатата или отложена доза

Необходимо е да се проведе повторно цикъл с въвеждащата доза (идентичен с Цикъл 1 със стандартна профилактика на CRS):

- ако са изминали повече от 8 дни между въвеждащата (0,16 mg) и междинната доза (0,8 mg), или
- ако са изминали повече от 14 дни между междинната (0,8 mg) и първата пълна доза (48 mg), или
- ако са изминали повече от 6 седмици между две пълни дози (48 mg)

След повторното провеждане на цикъла с въвеждащата доза, пациентът трябва да възобнови лечението с Ден 1 от следващия планиран цикъл на лечение (следващ цикъла, по време на който дозата е била отложена).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се счита за необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Епкоритамаб не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане до терминална бъбречна недостатъчност.

Не могат да се направят препоръки за дозата при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане до терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се счита за необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Епкоритамаб не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (определено като общ билирубин > 3 пъти горната граница на нормата (ULN), независимо от стойността на AST) и данните са ограничени при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (определено като общ билирубин > 1,5 до 3 пъти ULN, независимо от стойността на AST). Не могат да се направят препоръки за дозата при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точки 5.1 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Terkinly при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Terkinly е предназначен за подкожно приложение. Той трябва да се прилага само чрез подкожна инжекция, за предпочитане в долната част на корема или бедрото. Препоръчва се промяна на мястото на инжектиране от ляво на дясно или обратно, особено по време на седмичната схема на прилагане (т.е. Цикли 1-3).

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

При пациенти, получаващи епкоритамаб, е настъпил CRS, който може да бъде животозастрашаващ или летален. Най-честите признаци и симптоми на CRS включват пирексия, хипотония и хипоксия. Други признаци и симптоми на CRS при повече от двама пациенти включват втрисане, тахикардия, главоболие и диспнея.

Повечето случаи на CRS настъпват по време на Цикъл 1 и се свързват с първата пълна доза епкоритамаб. Трябва да се прилага профилактика с кортикостероиди, за да се намали рискът от CRS (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на CRS след приложение на епкоритамаб. Пациентите трябва да се хоспитализират за 24 часа при прилагането на дозата от 48 mg в Цикъл 1, Ден 15, за да се проследяват за признаци и симптоми на CRS. При първите признаци или симптоми на CRS, трябва да се назначи поддържащо лечение с тоцилизумаб

и/или кортикостероиди, според необходимостта (вж. точка 4.2, Таблица 3). Пациентите трябва да са информирани относно признаците и симптомите, свързани със CRS, и да се инструктират да се свържат с лекуващия медицински специалист и да потърсят незабавна медицинска помощ, ако по което и да е време се проявят признаци или симптоми. Лечението на CRS може да наложи или временно отлагане, или преустановяване на приложението на епкоритамаб въз основа на тежестта на CRS (вж. точка 4.2).

Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS)

ICANS, включително събитие с летален край, са настъпили при пациенти, получаващи епкоритамаб. ICANS може да се прояви като афазия, променено ниво на съзнанието, увреждане на когнитивните умения, двигателна слабост, гърчове и мозъчен оток.

По-голямата част от случаите на ICANS са настъпили в рамките на Цикъл 1 от лечението с епкоритамаб, но някои са настъпили и на по-късен етап.

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на ICANS след приложение на епкоритамаб. Пациентите трябва да се хоспитализират за 24 часа при прилагането на дозата от 48 mg в Цикъл 1, Ден 15, за да се проследяват за признаци и симптоми на ICANS. При първите признаци или симптоми на ICANS, трябва да се назначи лечение с кортикостероиди и неседиращи антиконвулсивни лекарствени продукти, според необходимостта (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да са информирани относно признаците и симптомите на ICANS и че началото на събитията може да се забави. Пациентите трябва да се инструктират да се свържат с лекуващия медицинския специалист и да потърсят незабавна медицинска помощ, ако по което и да е време се проявят признаци или симптоми. Приложението на епкоритамаб трябва да се отложи или да се преустанови, съобразно препоръките (вж. точка 4.2).

Сериозни инфекции

Лечението с епкоритамаб може да доведе до повишен риск от инфекции. При клинични проучвания са наблюдавани сериозни или летални инфекции при пациенти, лекувани с епкоритамаб (вж. точка 4.8).

Приложението на епкоритамаб трябва да се избягва при пациенти с клинично значими активни системни инфекции.

Преди и по време на лечението с епкоритамаб, според необходимостта, трябва да се приложат профилактично антимикробни средства (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция преди и след прилагане на епкоритамаб и да се лекуват по подходящ начин. В случай на фебрилна неутропения, пациентите трябва да бъдат оценени за инфекция и лекувани с антибиотици, течности и друго поддържащо лечение, съгласно местните стандарти.

Синдром на туморен разпад (Tumour Lysis Syndrome, TLS)

TLS се съобщава при пациенти, получаващи епкоритамаб (вж. точка 4.8). При пациенти с повишен риск от TLS се препоръчва да се назначи хидратация и профилактично лечение със средство, понижаващо пикочната киселина. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци или симптоми на TLS, особено пациенти с висок туморен товар или бързо пролифериращи тумори и пациенти с увредена бъбречна функция. Биохимичните показатели на пациентите трябва да се проследяват и отклоненията трябва своевременно да се овладяват.

Активизиране на тумора

Има съобщения за активизиране на тумора при пациенти, лекувани с епкоритамаб (вж. точка 4.8). Изявите могат да включват локална болка или подуване. В съответствие с механизма на действие на епкоритамаб, активизирането на тумора вероятно се дължи на притока на Т-клетки в местата на тумора, след прилагане на епкоритамаб.

Не са установени конкретни рискови фактори за активизиране на тумора, но при пациенти с много големи тумори, разположени в непосредствена близост до дихателните пътища и/или жизненоважен орган, съществува повишен риск от компрометиране и заболяемост, дължащи се на ефект на туморната маса, при активизирането на тумора. Пациентите, лекувани с епкоритамаб, трябва да се наблюдават и оценяват за активизиране на тумора на критични анатомични места.

CD20-негативно заболяване

Има ограничени данни за пациенти с CD20-негативен DLBCL, лекувани с Terkinly, и е възможно ползата за пациентите с CD20-негативен DLBCL да е по-малка в сравнение с пациенти с CD20-позитивен DLBCL. Трябва да се имат предвид потенциалните рискове и ползи, свързани с лечението на пациенти с CD20-негативен DLBCL с Terkinly.

Карта на пациента

Лекарят трябва да информира пациента за риска от CRS и ICANS и относно всички признаци и симптоми, свързани с CRS и ICANS. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако получат признаци и симптоми на CRS и/или ICANS. Пациентите трябва да получат карта на пациента и да бъдат инструктирани да носят картата по всяко време. Тази карта описва симптомите на CRS и ICANS, при чиято евентуална проява пациентът трябва да потърси незабавно медицинска помощ.

Имунизация

По време на лечение с епкоритамаб не трябва да се прилагат живи и/или живи атеноюирани ваксини. Не са провеждани проучвания при пациенти, получили живи ваксини.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 21,9 mg сорбитол на флакон, които са еквивалентни на 27,33 mg/ml.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с други лекарствени продукти.

Преходното повишаване на определени провъзпалителни цитокини от епкоритамаб може да потисне активността на ензима CYP450. При започване на терапия с епкоритамаб при пациенти, лекувани със субстрати на CYP450 с малка терапевтична ширина, трябва да се обмисли проследяване на състоянието на пациента.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението с епкоритамаб и най-малко 4 месеца след последната доза. При жени с репродуктивен потенциал трябва да се отхвърли бременност, преди започване на лечение с епкоритамаб.

Бременност

Когато се прилага при бременни жени въз основа на механизма си на действие, епкоритамаб може да причини увреждане на фетуса, включително В-клетъчна лимфоцитопения и промени в нормалния имунен отговор. Липсват данни за употребата на епкоритамаб при бременни жени. Не са провеждани проучвания с епкоритамаб, свързани с репродукцията, при животни. IgG1 антителата, като епкоритамаб, могат да преминат през плацентарната бариера, което води до експозиция на фетуса. Бременните жени трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за фетуса.

Епкоритамаб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали епкоритамаб се екскретира в кърмата или какъв е ефектът му върху лактацията. Тъй като е известно, че IgGs присъстват в кърмата, неонаталната експозиция на епкоритамаб може да настъпи чрез лактационен трансфер. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с епкоритамаб и най-малко 4 месеца след последната доза.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания с епкоритамаб, свързани с фертилитета (вж. точка 5.3). Ефектът на епкоритамаб върху мъжкия и женския фертилитет не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Епкоритамаб повлиява незначително способността за шофиране и работа с машини. Поради потенциала за развитие на ICANS, пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат внимателни по време на шофиране, колоездене или работа с тежки или потенциално опасни машини (или да избягват тези дейности, ако имат симптоми).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на епкоритамаб е оценена в нерандомизирано проучване с едно рамо при 167 пациенти с рецидивирал или рефрактерен LBCL след две или повече линии на системна терапия и включва всички пациенти, които са достигнали дозата 48 mg и са получили поне една доза епкоритамаб.

Медианата на продължителността на експозиция на епкоритамаб е 3,7 месеца (диапазон: 0-25 месеца).

Най-честите нежелани реакции ($\geq 20\%$) са CRS, умора, неутропения, реакции на мястото на инжектиране, мускулно-скелетна болка, болка в корема, пирексия, гадене и диария.

Сериозни нежелани реакции са наблюдавани при 52% от пациентите. Най-честата сериозна нежелана реакция ($\geq 10\%$) е синдром на освобождаване на цитокини (31%). Седем пациенти (4,2%) са получили летална нежелана реакция (пневмония при 3 (1,8%) пациенти, вирусна инфекция при 3 (1,8%) пациенти и ICANS при 1 (0,6%) пациент).

Нежелани реакции, довели до преустановяване на лечението, са настъпили при 6,6% от пациентите. Прекратяване на лечението с епкоритамаб, поради пневмония, настъпва при 6 пациенти (3,6%), вирусна инфекция при 3 (1,8%) пациенти и по 1 (0,6%) пациент заради CRS, ICANS или умора.

Отлагане на доза поради нежелани реакции се наблюдава при 32% от пациентите. Нежеланите реакции, водещи до отлагане на доза ($\geq 3\%$), са вирусни инфекции (9,6%), CRS (7,2%), неутропения (4,8%), пирексия (3,0%) и тромбоцитопения (3,0%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции от клинични проучвания за епкоритамаб (Таблица 6) са изброени по системно-органни класове по MedDRA и се основават на следните категории по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

Във всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Таблица 6 Нежелани реакции, съобщени при пациенти с рецидивирал или рефрактерен LBCL, лекувани с епкоритамаб в проучването GCT3013-01

Системно-органен клас/предпочитан термин или нежелана реакция	Всички степени	Степен 3-4
Инфекции и инфестации		
Вирусна инфекция ^a	Много чести	Чести
Пневмония ^b	Много чести	Чести
Инфекция на горните дихателни пътища ^b	Чести	Чести
Гъбични инфекции ^г	Чести	
Сепсис ^д	Чести	Чести
Целулит	Чести	Чести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		
Активизиране на тумора	Чести	
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Неутропения ^е	Много чести	Много чести
Анемия ^ж	Много чести	Много чести
Тромбоцитопения ^з	Много чести	Чести
Лимфопения ^и	Чести	Чести
Фебрилна неутропения	Чести	Чести
Нарушения на имунната система		
Синдром на освобождаване на цитокини ^й	Много чести	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето		
Намален апетит	Много чести	Нечести
Хипофосфатемия	Чести	Чести
Хипокалиемия	Чести	Нечести
Хипомагниемия	Чести	
Синдром на туморен разпад ^к	Чести	Чести
Нарушения на нервната система		
Главоболие	Много чести	Нечести
Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки ^й	Чести	
Сърдечни нарушения		
Сърдечни аритмии ^л	Много чести	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Плеврален излив	Чести	Чести
Стомашно-чревни нарушения		
Болка в корема ^м	Много чести	Чести
Гадене	Много чести	Чести

Системо-органен клас/предпочитан термин или нежелана реакция	Всички степени	Степен 3-4
Диария	Много чести	
Повръщане	Много чести	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Обрив ^а	Чести	
Сърбеж	Чести	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Мускулно-скелетна болка ^о	Много чести	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Умора ^п	Много чести	Чести
Реакции на мястото на инжектиране ^р	Много чести	
Пирексия ^с	Много чести	Нечести
Оток ^т	Много чести	Чести
Изследвания		
Повишени стойности на аланин аминотрансфераза	Чести	Нечести
Повишени стойности на аспартат аминотрансфераза	Чести	Чести
Повишени стойности на креатинин в кръвта	Чести	
Понижени стойности на натрий в кръвта ^у	Чести	Нечести
Повишени стойности алкална фосфатаза	Чести	

Нежеланите реакции са оценени с помощта на NCI CTCAE версия 5,0

^аВирусна инфекция включва безсимптомен COVID-19, COVID-19, цитомегаловирусна инфекция, реактивиране на цитомегаловирусна инфекция, вирусен гастроентерит, херпес симплекс, херпес зостер и орален херпес

^бПневмония включва пневмония вследствие на COVID-19 и пневмония

^вИнфекция на горните дихателни пътища включва ларингит, фарингит, инфекция с респираторен синцитиален вирус, ринит, риновирусна инфекция и инфекция на горните дихателни пътища

^гГъбична инфекция включва инфекция с кандида, кандидоза на хранопровода и кандидоза на устната кухина

^дСепсис включва бактериемия, сепсис и септичен шок

^еНеутропения включва неутропения и намален брой на неутрофилите

^жАнемия включва анемия и понижен серумен феритин

^зТромбоцитопения включва намален брой на тромбоцитите и тромбоцитопения

^иЛимфопения включва намален брой лимфоцити и лимфопения

^йНежеланите реакции CRS и ICANS са оценени въз основа на критериите на Американското дружество за трансплантация и клетъчна терапия (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT).

^кСиндромът на туморен разпад е класифициран въз основа на критериите на Cairo-Bishop

^лСърдечни аритмии включват брадикардия, синусова брадикардия, синусова тахикардия, суправентрикуларна тахикардия и тахикардия

^мБолка в корема включва дискомфорт в корема, болка в корема, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема и чувствителност на корема

^нОбрив включва обрив, еритематозен обрив, макулопапулозен обрив и пустулозен обрив

^оМускулно-скелетна болка включва болка в гърба, болка в костите, болка в хълбока, мускулно-скелетна болка в гърдите, мускулно-скелетна болка, миалгия, болка във врата, несърдечна болка в гърдите, болка, болка в крайниците и болка в гръбнака

^пУмора включва астения, умора и летаргия

^рРеакции на мястото на инжектиране включват синини на мястото на инжектиране, еритема на мястото на инжектиране, хипертрофия на мястото на инжектиране, възпаление на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, пруритус на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране и уртикария на мястото на инжектиране.

^сПирексия включва повишена телесна температура и пирексия

^тОток включва оток на лицето, генерализиран оток, оток, периферен оток и периферно подуване

^уПонижени стойности на натрий в кръвта включват понижени стойности на натрий в кръвта и хипонатриемия

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на освобождаване на цитокини

CRS от всяка степен се наблюдава при 51% (85/167) от пациентите, лекувани с епкоритамаб. Честотата на Степен 1 е 31%, Степен 2 е 17% и Степен 3 се наблюдава при 3,0% от пациентите. Рецидивиращ CRS се наблюдава при 17% от пациентите. CRS от всяка степен се наблюдава при 6,6% от пациентите след въвеждащата доза (Цикъл 1, Ден 1), 13% след междинната доза (Цикъл 1, Ден 8), 44% след първата пълна доза (Цикъл 1, Ден 15), 4,6% след втората пълна доза (Цикъл 1, Ден 22) и 2,8% след третата пълна доза (Цикъл 2, Ден 1) или последващи дози. Медианата на времето до поява на CRS от последната приложена доза епкоритамаб е 2 дни (диапазон: от 1 до 11 дни). Медианата на времето до поява след първата пълна доза е 20,2 часа (диапазон: от 0,2 до 7 дни). CRS отшумява при 100% от пациентите, а медианата на продължителността на събитията на CRS е 2 дни (диапазон: от 0,1 до 27 дни).

При 85 пациенти, развили CRS, най-честите признаци и симптоми на CRS включват пирексия 99%, хипотония 31% и хипоксия 19%. Други признаци и симптоми на CRS при повече от двама пациенти включват втрисане (11%), тахикардия (включително синусова тахикардия (9%)), диспнея (3,5%) и главоболие (3,5%). Преходно повишени стойности на чернодробни ензими (ALT или AST > 3xULN) са съпътствали CRS при 2,4% от пациентите със CRS. Вижте точки 4.2 и 4.4 за насоки за проследяване и лечение.

Синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки

ICANS настъпва при 6,0% от пациентите, лекувани с епкоритамаб, 4,2% развиват Степен 1 и 1,2% развиват Степен 2. При един пациент (0,6%) се развива случай на ICANS Степен 5 (летален). Медианата на времето до първата поява на ICANS от началото на лечението с епкоритамаб (Цикъл 1, Ден 1) е 16,5 дни (диапазон: от 8 до 141 дни). ICANS отзвучава при 90% (9/10) от пациентите с подходящо лечение. Медианата на времето до отшумяване на ICANS е 5 дни (диапазон: от 1 до 9 дни). От 10-те пациенти със ICANS, при 20% той се появява преди CRS, при 40% - едновременно със CRS, при 10% след появата на CRS и при 30% - без наличие на CRS.

Сериозни инфекции

Сериозни инфекции от всяка степен настъпват при 25% от пациентите, лекувани с епкоритамаб. Най-честите сериозни инфекции включват COVID-19 (6,6%), пневмония, причинена от COVID-19 (4,2%), пневмония с друг произход (3,6%), сепсис (2,4%), инфекция на горните дихателни пътища (1,8%), бактериемия (1,2%) и септичен шок (1,2%). Медианата на времето до настъпване на първата сериозна инфекция от началото на лечението с епкоритамаб (Цикъл 1, Ден 1) е 56 дни (диапазон: от 4 до 631 дни), с медиана на продължителност 15 дни (диапазон: от 4 до 125 дни). Инфекции Степен 5 настъпват при 7 пациенти (4,2%).

Неутропения

Неутропения от всяка степен настъпва при 31% от пациентите, включително 23% събития Степен 3-4. Медианата на времето до настъпване на първото събитие на неутропения/намален брой на неутрофилите е 65 дни (диапазон: от 1 до 750 дни), с медиана на продължителността 15 дни (диапазон: от 2 до 155 дни). От 51 пациенти, които имат неутропения/намален брой на неутрофилите, 51% получават G-CSF за лечение на състоянието.

Синдром на туморен разпад

TLS настъпва при 1,8% от пациентите. При един пациент се проявява на Ден 14 и отшумява на Ден 17. При други двама пациенти се проявява на Ден 8 и Ден 33 като и двете събития не са отшумели до момента на смъртта, а смъртта настъпва в резултат от прогресия на заболяването.

Активизиране на тумора

Активизиране на тумора се наблюдава при 3,0% от пациентите, като всички са Степен 2. Медианата на времето до появата е 17 дни (диапазон от 9 до 34 дни), а медианата на продължителността е 15,5 дни (диапазон от 1 до 50 дни).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В случай на предозиране, пациентът трябва да се наблюдава за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се назначи подходящо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: **все още не е определен**

Механизъм на действие

Епкоритамаб е хуманизирано биспецифично IgG1 антитяло, което се свързва със специфичен екстрацелуларен епитоп на CD20 върху В-клетките и с CD3 върху Т-клетките. Активността на епкоритамаб зависи от едновременното ангажиране на CD20-експресиращи ракови клетки и CD3-експресиращи ендогенни Т-клетки от епкоритамаб, който индуцира специфично Т-клетъчно активиране и Т-клетъчно медирано унищожаване на CD20-експресиращите клетки.

Fc фрагментът на епкоритамаб е заглушен, за да се предотвратят таргет-независими имунни ефекторни механизми, като антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), комплемент-зависима клетъчна цитотоксичност (complement-dependent cellular cytotoxicity, CDC) и антитяло-зависима клетъчна фагоцитоза (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP).

Фармакодинамични ефекти

Епкоритамаб индуцира бързо и продължително изчерпване на циркулиращите В-клетки (определено като брой CD19 В-клетки < 10 клетки/ μ l при участниците, които имат откриваеми В-клетки при започване на лечението). При 21% от участниците (n=33) има откриваеми циркулиращи В-клетки при започване на лечението. Преходно намаление на циркулиращите Т-клетки се наблюдава непосредствено след всяка доза в Цикъл 1, последвано от експанзия на Т-клетките в последващите цикли.

След подкожно приложение на епкоритамаб, се наблюдават преходни и умерени повишения на циркулиращите нива на избрани цитокини (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 и IL-10), предимно след първата пълна доза (48 mg), с пикови нива между 1 до 4 дни след приложение на дозата. Нивата на цитокините се връщат към изходното ниво преди следващата пълна доза, но повишаване на цитокините може да се наблюдава също и след Цикъл 1.

Имуногенност

Често се откриват антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA). Честотата на възникнали вследствие на лечението ADA при одобрената схема на прилагане от 48 mg в таргетната DLBCL популация е 2,9% (2,9% положителен, 2,9% неопределен и 94,3% отрицателен, N=140 оценени пациенти) и 2,6% (2,6% положителен, 2,6% неопределени и 94,9% отрицателни, N= 39 оценени пациенти) съответно в проучванията GCT3013-01 и GCT3013-04. Не са наблюдавани доказателства за влияние на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността, но данните все още са ограничени. Неутрализиращи антитела не са оценявани.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучването GCT3013-01 е отворено, многокохортно, многоцентрово проучване с едно рамо за оценка на епкоритамаб като монотерапия при пациенти с рецидивирал или рефрактерен В-едроклетъчен лимфом (large B-cell lymphoma, LBCL) след две или повече линии на системна терапия, включително дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL). Проучването включва част с повишаване на дозата и част с разширяване на обхвата на дозата. Частта на проучването с разширяване на обхвата на дозата включва кохорта с агресивен неходжкинов лимфом (aggressive non-Hodgkin lymphoma, aNHL), кохорта с индолентен NHL (indolent non-Hodgkin lymphoma, iNHL) и кохорта с мантилноклетъчен лимфом (mantle-cell lymphoma, MCL). Основната кохорта с aNHL се състои от пациенти с LBCL (N = 157), включително пациенти с DLBCL (N = 139, от тях 12 пациенти имат MYC, BCL2 и/или BCL6 мутации, т.е. DH/TH), с високостепенен В-клетъчен лимфом (high-grade B-cell lymphoma, HGBCL) (N = 9), с фоликуларен лимфом степен 3В (follicular lymphoma, FL) (N = 5) и пациенти с първичен медиастинален В-клетъчен лимфом (primary mediastinal B-cell lymphoma, PMBCL) (N = 4). В кохортата DLBCL 29% (40/139) от пациентите имат трансформиран DLBCL, произтичащ от индолентен лимфом. От пациентите, включени в проучването, се изисква да имат документирана CD20+ зряла В-клетъчна неоплазма според класификацията на СЗО 2016 или класификацията на СЗО 2008 на базата на представителен доклад от патологично изследване, които са претърпели неуспешна предшестваща автоложна трансплантация на хемопоетични стволови клетки (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) или не отговарят на условията за автоложна HSCT, пациенти с брой лимфоцити < 5 \times 10⁹/l и пациенти с поне една предшестваща терапия, съдържаща анти-CD20 моноклонално антитяло.

Проучването изключва пациенти със засягане на централната нервна система (ЦНС) от лимфом, предшестващо лечение с алогенна HSCT или трансплантация на солиден орган,

хронично протичащи инфекциозни заболявания, всички пациенти с известен нарушен Т-клетъчен имунитет, креатининов клирънс по-нисък от 45 ml/min, аланин аминотрансфераза със стойност > 3 пъти над горната граница на нормата, сърдечна фракция на изтласкване под 45% и известно клинично значимо сърдечно-съдово заболяване. Ефикасността е оценена при 139 пациенти с DLBCL, които са получили поне една доза епкоритамаб, приложен подкожно в цикли с продължителност 4 седмици, т.е. 28 дни. Монотерапията с епкоритамаб е прилагана, както следва:

- Цикъл 1: епкоритамаб 0,16 mg на Ден 1; 0,8 mg на Ден 8; 48 mg на Ден 15 и Ден 22
- Цикли 2-3: епкоритамаб 48 mg на Дни 1, 8, 15 и 22
- Цикли 4-9: епкоритамаб 48 mg на Дни 1 и 15
- Цикли 10 и по-нататък: епкоритамаб 48 mg на Ден 1

Пациентите продължават да получават епкоритамаб до прогресия на заболяването или до настъпване на неприемлива токсичност.

Демографските данни и характеристиките на изходно ниво са представени в Таблица 7.

Таблица 7 Демографски данни и характеристики на изходно ниво на пациенти с DLBCL в проучването GCT3013-01

Характеристики	(N = 139)
Възраст	
Медиана, години (мин., макс.)	66 (22; 83)
< 65 години, n (%)	66 (47)
65 до < 75 години, n (%)	44 (32)
≥ 75 години, n (%)	29 (21)
Мъже, n (%)	85 (61)
Раса n (%)	
Бели	84 (60)
Азиатци	27 (19)
Други	5 (4)
Не е съобщено	23 (17)
Функционален статус по ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Стадий на заболяването^b при първоначалната диагноза, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Брой предшествващи линии антилимфомна терапия	
Медиана (мин., макс.)	3 (2; 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
История на заболяването за DLBCL; n (%)	
Нововъзникнал DLBCL	97 (70)
DLBCL, трансформиран от индолентен лимфом	40 (29)
FISH анализ на централна лаборатория^f, N = 88	
Лимфом с двойна/тройна мутация (double/triple hit), n(%)	12 (14)
Предшествваща автоложна HSCT	
	26 (19)
Предшествваща терапия; n (%)	
Предшествваща CAR-T терапия	53 (38)
Първично рефрактерно заболяване ^a	82 (59)

Характеристики	(N = 139)
Рефрактерен на ≥ 2 последователни линии на предшестваща антилимфомна терапия ^б	104 (75)
Рефрактерен на последната линия на системна антинеопластична терапия ^б	114 (82)
Рефрактерен на предшестваща анти-CD20 терапия	117 (84)
Рефрактерен на CAR-T терапия	39 (28)
^а Пациентът се счита с първично рефрактерно заболяване, ако е рефрактерно на антилимфомна терапия от първа линия. ^б Пациентът се счита с рефрактерно заболяване, ако е налице прогресия на заболяването по време на терапията или прогресия на заболяването в рамките на < 6 месеца след завършване на терапията. Пациентът се счита с рецидив, ако е има рецидив на заболяването ≥ 6 месеца след завършване на терапията. ^в Според стадиращата система на Ann Arbor. ^г Извършен е <i>post hoc</i> FISH анализ на налични диагностични срезове на туморна тъкан на изходно ниво при 88 пациенти с DLBCL, в централна лаборатория.	

Първичната крайна точка за ефикасност е честота на общ отговор (overall response rate, ORR), определен по класификацията на Lugano (2014), както е оценено от Независима комисия за преглед (Independent Review Committee, IRC). Медианата на времето за проследяване е 10,7 месеца (диапазон: от 0,3 до 17,9 месеца). Медианата на продължителността на експозиция е 4,1 месеца (диапазон: от 0 до 18 месеца).

Таблица 8 Резултати за ефикасност в проучването GCT3013-01 при пациенти с DLBCL^а

Крайна точка IRC оценка	Епкоритамаб (N = 139)
ORR ^б , n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53,3; 70)
CR ^б , n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16,3; 30,9)
DOR ^б	
Медиана (95% CI), месеци	15,5 (9,7; NR)
DOCR ^б	
Медиана (95% CI), месеци	NR (12,0; NR)
TTR, медиана (диапазон), месеци	1,4 (1; 8,4)
CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор; DOR = продължителност на отговора; DOCR = продължителност на пълния отговор; IRC = Независима комисия за преглед; ORR = честота на общ отговор; PR = частичен отговор; TTR = време до отговор ^а Определено по класификацията на Lugano (201), оценено от Независима комисия за преглед (IRC) ^б Включени пациенти с първоначална PD по класификацията на Lugano или IR по LYRIC, които по-късно са получили PR/CR.	

Медианата на времето до CR е 2,6 месеца (диапазон: от 1,2 до 10,2 месеца).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с епкоритамаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на зрели В-клетъчни злокачествени заболявания, съгласно решение на Плана за педиатрично изследване (Paediatric Investigation Plan, PIP), за разрешеното показание (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т.нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Популационната фармакокинетика след подкожно приложение на епкоритамаб е описана чрез двукомпартиментен модел с абсорбция от първи порядък и таргет-медирано елиминиране на лекарството. Наблюдава се умерена до висока фармакокинетична вариабилност при епкоритамаб, характеризираща се с интериндивидуална вариабилност (inter-individual variability, IV) с 25,7% до 137,5% коефициент на вариация (coefficient of variation, CV) за фармакокинетичните параметри на епкоритамаб.

Въз основа на индивидуално оценени експозиции с помощта на популационно фармакокинетично моделиране, след препоръчителната подкожно приложена доза на епкоритамаб от 48 mg, геометричната средна стойност на (% CV) C_{max} на епкоритамаб е 10,8 $\mu\text{g/ml}$ (41,7%) и AUC_{0-7d} е 68,9 ден* $\mu\text{g/ml}$ (45,1%) в края на седмичната схема на прилагане. Стойността на C_{trough} на Седмица 12 е 8,4 (53,3%) $\mu\text{g/ml}$.

Геометричната средна стойност на (% CV) C_{max} на епкоритамаб е 7,52 $\mu\text{g/ml}$ (41,1%) и AUC_{0-14d} е 82,6 ден* $\mu\text{g/ml}$ (49,3%) в края на схемата q2w. Стойността на C_{trough} за схемата q2W е 4,1 (73,9%) $\mu\text{g/ml}$.

Геометричната средна стойност на (% CV) C_{max} на епкоритамаб е 4,76 $\mu\text{g/ml}$ (51,6%) и AUC_{0-28d} е 74,3 ден* $\mu\text{g/ml}$ (69,5%) в стационарно състояние по време на схемата q4w. Стойността на C_{trough} за схемата q4W е 1,2 (130%) $\mu\text{g/ml}$.

Абсорбция

Пиковите концентрации се достигат за около 3-4 дни (T_{max}) при пациенти с LBCL, получаващи пълната доза 48 mg.

Разпределение

Геометричната средна стойност на (% CV) централния обем на разпределение е 8,27 l (27,5%), а привидният обем на разпределение в стационарно състояние е 25,6 l (81,8%) на базата на популационно фармакокинетично моделиране.

Биотрансформация

Метаболитният път на епкоритамаб не е директно проучен. Подобно на други терапевтични протеини, епкоритамаб се очаква да се разгради до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболитни пътища.

Елиминиране

Очаква се епкоритамаб да претърпи насищаем таргет-медиран клирънс. Средният геометричен (% CV) клирънс (l/ден) е 0,441 (27,8%). Полуживотът на епкоритамаб зависи от концентрацията. Средният геометричен полуживот на пълната доза епкоритамаб (48 mg), получен от популационен фармакокинетичен модел, варира от 22 до 25 дни въз основа на честотата на прилагане.

Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на епкоритамаб (AUC в Цикъл 1 в рамките на приблизително 36%) въз основа на възраст (20 до 89 години), пол или раса/етническа принадлежност (бели, азиатци и други), лека до умерена степен на бъбречно увреждане креатининов клирънс ($CL_{Cr} \geq 30$ ml/min до $CL_{Cr} < 90$ ml/min) и лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин \leq ULN и AST $>$ ULN или общ билирубин 1 до 1,5 пъти ULN при каквато и да е стойност на AST) след отчитане на разликите в телесното тегло. Не са проучвани пациенти с тежка до терминална бъбречна недостатъчност ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) или тежка степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $>$ 3 пъти ULN при каквато и да е стойност на AST). Налице са много ограничени данни при умерена степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $>$ 1,5 до 3 пъти ULN при каквато и да е стойност на AST, N = 1). Поради това фармакокинетиката на епкоритамаб е неизвестна при тези популации.

Подобно на други терапевтични протеини, телесното тегло (39 до 144 kg) има статистически значим ефект върху фармакокинетиката на епкоритамаб. Въз основа на анализ на експозиция-отговор и клинични данни, като се вземат предвид експозициите при пациенти или с ниско телесно тегло (напр. 46 kg), или с високо телесно тегло (напр. 105 kg) и при различните категории на телесното тегло (< 65 kg, $65 < 85$, ≥ 85), ефектът върху експозициите не е клинично значим.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на епкоритамаб при деца не е установена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакология и/или токсикология при животните

Не са провеждани проучвания с епкоритамаб за репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при животни. Ефекти, като цяло съответстващи на фармакологичния механизъм на действие на епкоритамаб, са наблюдавани при дългоопашати макаци. Тези находки включват свързани с дозата неблагоприятни клинични признаци (включително повръщане, намалена активност и смъртност при високи дози) и освобождаване на цитокини, обратими хематологични изменения, обратимо изчерпване на В-клетките в периферната кръв и обратимо намалена лимфоиден целуларитет във вторичните лимфоидни тъкани.

Мутагенност

Не са провеждани проучвания за мутагенност с епкоритамаб.

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с епкоритамаб.

Нарушения на фертилитета

Не са провеждани проучвания с епкоритамаб за фертилитета при животни, но при проучване за обща токсичност с продължителност 5 седмици, епкоритамаб не причинява токсични промени в репродуктивните органи на мъжки или женски дългоопашати макаци при дози до 1 mg/kg/седмица интравенозно. Експозициите (AUC) (осреднени във времето за 7 дни) при високата доза при дългоопашати макаци са подобни на тези при пациенти (AUC_{0-7d}), получаващи препоръчителната доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат
Оцетна киселина
Сорбитол (E420)
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти и/или разредители, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

Разреден епкоритамаб

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване за 24 часа при 2°C до 8°C, включително до 12 часа при стайна температура (20-25°C).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Излагането на дневна светлина трябва да се сведе до минимум. Преди приложение разтворът епкоритамаб трябва да се остави да се темперира до стайна температура. Изхвърлете неизползвания разтвор епкоритамаб след допустимото време за съхранение.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка, покрита с флуорополимер на контактното място, и алуминиева обкатка с пластмасово светлосиньо отчупващо се капаче, съдържащ 4 mg на 0,8 ml концентрат за инжекционен разтвор.

Всяка картонена опаковка съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Епкоритамаб трябва да се приготви и приложи от медицинско лице като подкожна инжекция. Всеки флакон епкоритамаб е предназначен само за еднократна употреба.

Всеки флакон съдържа излишък от лекарствения продукт, което позволява изтегляне на обозначеното количество.

Приложението на епкоритамаб се извършва в рамките на 28-дневни цикли, като се следва схемата на прилагане в точка 4.2.

Преди приложение епкоритамаб трябва да се провери визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета. Концентратът трябва да е безцветен до бледожълт разтвор. Разтворът не трябва да се използва, ако е с променен цвят, мътен или ако в него има чужди частици.

Приготвяне на епкоритамаб

Епкоритамаб трябва да се приготви като се използва асептична техника. Не е необходимо разределеният разтвор да се филтрира.

Указания за приготвяне на дози от 0,16 mg и 0,8 mg епкоритамаб

Указания за приготвяне на въвеждащата доза от 0,16 mg – необходими са 2 разреждания

Използвайте спринцовка, флакон и игла с подходящ размер за всяка стъпка на прехвърляне.

1)	Подготвяне на флакона епкоритамаб а) Извадете от хладилника един флакон епкоритамаб 4 mg/0,8 ml със светлосиня капачка. б) Оставете флакона да се темперира до стайна температура за не повече от 1 час. в) Внимателно завъртете флакона епкоритамаб. НЕ разбърквайте и не разклащайте енергично флакона.
2)	Извършване на първото разреждане а) Обозначете празен флакон с подходящ размер като „ разреждане А “. б) Прехвърлете 0,8 ml епкоритамаб във флакона, обозначен като разреждане А . в) Прехвърлете 4,2 ml стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) във флакона, обозначен като разреждане А . Първоначалният разреден разтвор съдържа 0,8% епкоритамаб. г) Внимателно завъртете флакона, обозначен като разреждане А за 30-45 секунди.
3)	Извършване на второто разреждане а) Обозначете празен флакон с подходящ размер като „ разреждане В “. б) Прехвърлете 2 ml разтвор от флакона, обозначен като разреждане А , във флакона, обозначен като разреждане В . Флаконът, обозначен като разреждане А , вече не е необходим и трябва да се изхвърли. в) Прехвърлете 8 ml стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) във флакона, обозначен като разреждане В , за да се получи крайна концентрация от 0,16 mg/ml. г) Внимателно завъртете флакона, обозначен като разреждане В за 30-45 секунди.
4)	Изтегляне на доза Изтеглете 1 ml разреден епкоритамаб от флакона, обозначен като разреждане В , в спринцовка. Флаконът, обозначен като разреждане В , вече не е необходим и трябва да се изхвърли.
5)	Обозначаване на спринцовката Обозначете спринцовката с името на продукта, количеството на активното вещество в дозата (0,16 mg), датата и часа от деня. За информация относно съхранението на разределения епкоритамаб, вижте точка 6.3.
6)	Изхвърлете флакона и неизползаното количество епкоритамаб в съответствие с местните изисквания.

Указания за приготвяне на междинната доза от 0,8 mg – необходимо е 1 разреждане
Използвайте спринцовка, флакон и игла с подходящ размер за всяка стъпка на прехвърляне.

1)	Подготвяне на флакона епкоритамаб а) Извадете от хладилника един флакон с епкоритамаб 4 mg/0,8 ml със светлосиня капачка. б) Оставете флакона да се темперира до стайна температура за не повече от 1 час. в) Внимателно завъртете флакона епкоритамаб. НЕ разбърквайте и не разклащайте енергично флакона.
2)	Извършване на разреждането а) Обозначете празен флакон с подходящ размер като „ разреждане А “. б) Прехвърлете 0,8 ml епкоритамаб във флакона, обозначен като разреждане А . в) Прехвърлете 4,2 ml стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) във флакона, обозначен като разреждане А , за да се получи крайна концентрация от 0,8 mg/ml. г) Внимателно завъртете флакона, обозначен като разреждане А за 30-45 секунди.
3)	Изтегляне на дозата Изтеглете 1 ml разреден епкоритамаб от флакона, обозначен като разреждане А , в спринцовка. Флаконът, обозначен като разреждане А , вече не е необходим и трябва да се изхвърли.
4)	Обозначаване на спринцовката Обозначете спринцовката с името на продукта, количеството на активното вещество в дозата (0,8 mg), датата и часа от деня. За информация относно съхранението на разреден епкоритамаб, вижте точка 6.3.
5)	Изхвърлете флакона и неизползваното количество епкоритамаб в съответствие с местните изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1759/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 септември 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Terkinly 48 mg инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон 0,8 ml съдържа 48 mg епкоритамаб (epcoritamab) при концентрация 60 mg/ml.

Всеки флакон съдържа излишък от лекарствения продукт, което позволява изтегляне на обозначеното количество.

Епкоритамаб е хуманизирано биспецифично имуноглобулин G1 (IgG1) антитяло срещу антигени CD3 и CD20, произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон Terkinly съдържа 21,9 mg сорбитол. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Безцветен до бледожълт разтвор, рН 5,5 и осмолалитет приблизително 211 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Terkinly като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) след две или повече линии на системна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Terkinly трябва да се прилага само под наблюдението на медицински специалист с опит в използването на противоракова терапия. Преди прилагане на епкоритамаб в Цикъл 1 трябва да има на разположение най-малко 1 доза тоцилизумаб за приложение в случай на синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS). Трябва да се осигури достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа след приложението на предходната доза тоцилизумаб.

Дозировка

Препоръчителна премедикация и схема на прилагане

Terkinly трябва да се прилага съгласно следната схема на прилагане на 28-дневни цикли, посочена в Таблица 1.

Таблица 1 Схема на прилагане

Схема на прилагане	Цикъл на лечение	Дни	Доза епкоритамаб (mg) ^a
Ежеседмично	Цикъл 1	1	0,16 mg (Първа дозова стъпка)
		8	0,8 mg (Втора дозова стъпка)
		15	48 mg (Първа пълна доза)
		22	48 mg
Ежеседмично	Цикли 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
На всеки две седмици	Цикли 4 - 9	1, 15	48 mg
На всеки четири седмици	Цикли 10 +	1	48 mg
^a 0,16 mg е въвеждащата доза, 0,8 mg е междинната доза и 48 mg е пълната доза.			

Terkinly трябва да се прилага до прогресия на заболяването или до настъпване на неприемлива токсичност.

Подробности относно препоръчителната премедикация за синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS) са показани в Таблица 2.

Таблица 2 Премедикация преди приложение на епкоритамаб

Цикъл	Пациенти, нуждаещи се от премедикация	Премедикация	Приложение
Цикъл 1	Всички пациенти	Преднизолон (100 mg перорално или интравенозно) или дексаметазон (15 mg перорално или интравенозно) или еквивалент	<ul style="list-style-type: none"> • 30-120 минути преди всяко седмично приложение на епкоритамаб • и в продължение на три последователни дни след всяко седмично приложение на епкоритамаб по време на Цикъл 1
		<ul style="list-style-type: none"> • Дифенхидрамин (50 mg перорално или интравенозно) или еквивалент • Парацетамол (от 650 до 1 000 mg перорално) 	<ul style="list-style-type: none"> • 30-120 минути преди всяко седмично приложение на епкоритамаб
От Цикъл 2 нататък	Пациенти, които са развили CRS степен 2 или 3 ^a при предишна доза	<ul style="list-style-type: none"> • Преднизолон (100 mg перорално или интравенозно) или дексаметазон (15 mg перорално или интравенозно) или еквивалент 	<ul style="list-style-type: none"> • 30-120 минути преди следващото приложение на епкоритамаб след CRS степен 2 или 3^a • и в продължение на три последователни

Цикъл	Пациенти, нуждаещи се от премедикация	Премедикация	Приложение
			дни след следващото приложение на епкоритамаб, докато епкоритамаб бъде приложен без последващ CRS степен 2 или по-висока
^a Приложението на епкоритамаб трябва да бъде окончателно преустановено при пациенти, получили събитие на CRS степен 4.			

Силно се препоръчва профилактика срещу пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PCP) и херпес вирусни инфекции, особено при едновременна употреба на стероиди.

Terkinly трябва да се прилага при достатъчно хидратирани пациенти. При пациенти с повишен риск от клиничен синдром на туморен разпад (clinical tumour lysis syndrome, CTLS) се препоръчва да се приложи хидратация и профилактично лечение със средство, понижаващо пикочната киселина.

След приложение на епкоритамаб, пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на CRS и/или синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS). Пациентите трябва да се хоспитализират за 24 часа при прилагането на дозата от 48 mg в Цикъл 1, Ден 15, за да са под наблюдение за признаци и симптоми на CRS и/или ICANS. Пациентите трябва да са информирани относно признаците и симптомите, свързани със CRS и ICANS, и че трябва да потърсят незабавна медицинска помощ, ако по което и да е време се появят признаци или симптоми (вж. точка 4.4).

Промяна на дозата и овладяване на нежеланите реакции

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

Пациентите, лекувани с епкоритамаб, може да развият CRS.

Трябва да се направи оценка и да се назначи лечение за други причини за повишена температура, хипоксия и хипотония. При съмнение за CRS, трябва да се следват препоръките в Таблица 3. Пациентите със CRS трябва да се наблюдават по-често по време на следващото планирано прилагане на епкоритамаб.

Таблица 3 Указания за определяне на степента и овладяване на CRS

Степен ^a	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
Степен 1 <ul style="list-style-type: none"> Повишена температура (температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$) 	<p>Осигурете поддържащо лечение като антипиретици и интравенозна хидратация</p> <p>Може да се започне прилагането на дексаметазон^b</p> <p>При пациенти в напреднала възраст, висок туморен товар, циркулиращи туморни клетки, повишена температура, рефрактерна на антипиретици</p>	Прекъснете временно приложението на епкоритамаб до отшумяване на симптомите на CRS

Степен ^а	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
	<ul style="list-style-type: none"> Трябва да се обмисли антицитокинова терапия, тоцилизумаб^Г За едновременна проява на CRS и ICANS вижте Таблица 4	
Степен 2 <ul style="list-style-type: none"> Повишена температура (температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$) и <ul style="list-style-type: none"> Хипотония, която не изисква вазопресори и/или <ul style="list-style-type: none"> Хипоксия, налагаща прилагането на нископоточна кислородна терапия^Д чрез назална канюла или безконтактно подаване на кислород 	Осигурете поддържащо лечение като антипиретици и интравенозна хидратация Трябва да се обмисли прилагането на дексаметазон ^Б Препоръчва се антицитокинова терапия, тоцилизумаб ^Г Ако CRS е рефрактерен на дексаметазон и тоцилизумаб: <ul style="list-style-type: none"> Трябва да се прилагат алтернативни имunosупресори^Ж и метилпреднизолон 1 000 mg/ден интравенозно до настъпване на клинично подобрене За едновременна проява на CRS и ICANS, вижте Таблица 4	Прекъснете временно приложението на епкоритамаб до отшумяване на симптомите на CRS
Степен 3 <ul style="list-style-type: none"> Повишена температура (температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$) и <ul style="list-style-type: none"> Хипотония, изискваща вазопресор със или без вазопресин и/или <ul style="list-style-type: none"> Хипоксия, налагаща прилагането на високопоточна кислородна терапия^Е чрез назална канюла, лицева маска, маска без обратно вдишване или маска Venturi 	Осигурете поддържащо лечение като антипиретици и интравенозна хидратация Трябва да се приложи дексаметазон ^Б Препоръчва се антицитокинова терапия, тоцилизумаб ^Г Ако CRS е рефрактерен на дексаметазон и тоцилизумаб: <ul style="list-style-type: none"> Трябва да се прилагат алтернативни имunosупресори^Ж и метилпреднизолон 1 000 mg/ден интравенозно до настъпване на клинично подобрене За едновременна проява на CRS и ICANS вижте Таблица 4	Прекъснете временно приложението на епкоритамаб до отшумяване на симптомите на CRS Преустановете приложението на епкоритамаб в случай на CRS степен 3, който продължава повече от 72 часа Преустановете приложението на епкоритамаб при 2 или повече случаи на CRS степен 3, дори всеки от случаите да е отшумял до степен 2 в рамките на 72 часа
Степен 4 <ul style="list-style-type: none"> Повишена температура (температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$) и <ul style="list-style-type: none"> Хипотония, изискваща ≥ 2 вазопресора (с 	Осигурете поддържащо лечение като антипиретици и интравенозна хидратация Трябва да се приложи дексаметазон ^Б Препоръчва се антицитокинова терапия, тоцилизумаб ^Г	Прекратете окончателно приложението на епкоритамаб

Степен ^а	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
<p>изключение на вазопресин)</p> <p>и/или</p> <ul style="list-style-type: none"> Хипоксия, изискваща вентилация с положително налягане (напр. CPAP, BiPAP, интубиране и механична вентилация) 	<p>Ако CRS е рефрактерен на дексаметазон и тоцилизумаб:</p> <ul style="list-style-type: none"> Трябва да се прилагат алтернативни имуносупресори^ж и метилпреднизолон 1 000 mg/ден интравенозно до настъпване на клинично подобрение <p>За едновременна проява на CRS и ICANS вижте Таблица 4</p>	
<p>^аCRS е класифициран според критериите за консенсус на ASTCT</p> <p>^бДексаметазон трябва да се прилага в доза от 10-20 mg на ден (или еквивалент)</p> <p>^вДексаметазон трябва да се прилага в доза от 10-20 mg интравенозно на всеки 6 часа</p> <p>^гТоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно за 1 час (да не надвишава 800 mg на доза). Повторете тоцилизумаб след поне 8 часа, ако е необходимо. Максимум 2 дози за период от 24 часа.</p> <p>^дНископоточна кислородна терапия се определя като кислород, доставен със скорост от <6 l/минута</p> <p>^еВисокопоточна кислородна терапия се определя като кислород, доставен със скорост от ≥6 l/минута</p> <p>^жRiegler L et al. (2019)</p>		

Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS)

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на ICANS. Трябва да се изключат други причини за неврологични симптоми. При съмнение за ICANS, следвайте препоръките в Таблица 4.

Таблица 4 Указания за определяне на степента и овладяване на ICANS

Степен ^а	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
<p>Степен 1^б</p> <p>ICE скор^в 7-9^б</p> <p>или потиснато ниво на съзнание^б: спонтанно събуждане</p>	<p>Лечение с дексаметазон^г</p> <p>Обмислете употребата на антиконвулсивни лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) до отшумяване на ICANS</p> <p>Без съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Не се препоръчва антицитокинова терапия <p>ICANS със съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Лечение с дексаметазон^г Трябва да се изберат алтернативни на тоцилизумаб имуносупресори^д, ако е възможно 	<p>Прекъснете временно приложението на епкоритамаб до отшумяване на симптомите</p>
<p>Степен 2^б</p> <p>ICE скор^в 3-6</p>	<p>Лечение с дексаметазон^е</p>	<p>Прекъснете временно приложението на</p>

Степен ^a	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
или потиснато ниво на съзнание ^b : събуждане при звуков стимул (глас)	<p>Обмислете употребата на антиконвулсивни лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) до отшумяване на ICANS</p> <p>Без съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не се препоръчва антицитокинова терапия <p>ICANS със съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лечение с дексаметазон^f • Трябва да се изберат алтернативни на тоцилизумаб имуносупресори^l, ако е възможно 	епкоритамаб до отшумяване на симптомите
<p>Степен 3^b ICE скор^b 0-2 или потиснато ниво на съзнание^b: събуждане само от тактилен стимул,</p> <p>или</p> <p>гърчове^b, включително:</p> <ul style="list-style-type: none"> • всеки клиничен гърч, фокален или генерализиран, който преминава бързо, <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> • неконвулсивни гърчове на електроенцефалограма (ЕЕГ), които отшумяват с интервенция, или <p>повишено вътречерепно налягане: фокален/локален оток^b при невроизобразяване^b</p>	<p>Лечение с дексаметазон^ж</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ако няма отговор, трябва да се започне метилпреднизолон 1 000 mg/ден <p>Обмислете употребата на антиконвулсивни лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) до отшумяване на ICANS</p> <p>Без съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не се препоръчва антицитокинова терапия <p>ICANS със съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лечение с дексаметазон <ul style="list-style-type: none"> ○ Ако няма отговор, трябва да се започне метилпреднизолон 1 000 mg/ден • Трябва да се изберат алтернативни на тоцилизумаб имуносупресори^l, ако е възможно 	Прекратете окончателно приложението на епкоритамаб
<p>Степен 4^b ICE скор^{b, 6} 0</p> <p>или потиснато ниво на съзнание^b или:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пациентът не реагира, или се нуждае от енергични или повтарящи се тактилни стимули, за да се разбуди, или • ступор, или кома, или <p>гърчове^b, включително:</p> <ul style="list-style-type: none"> • животозастрашаващ продължителен гърч (>5 минути), или 	<p>Лечение с дексаметазон^ж</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ако няма отговор, трябва да се започне метилпреднизолон 1 000 mg/ден <p>Обмислете употребата на антиконвулсивни лекарствени продукти без седативен ефект (напр. леветирацетам) до отшумяване на ICANS</p> <p>Без съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не се препоръчва антицитокинова терапия <p>ICANS със съпътстващ CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лечение с дексаметазон 	Прекратете окончателно приложението на епкоритамаб

Степен ^a	Препоръчителна терапия	Промяна на дозата на епкоритамаб
<ul style="list-style-type: none"> • повтарящи се клинични гърчове или гърчове на електроенцефалограма (ЕЕГ) без връщане към изходното ниво, между тях, или <p>двигателни находки^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дълбока фокална двигателна слабост като хемипареза или параплегия, или повишено вътречерепно налягане/мозъчен оток^b с признаци/симптоми като: • дифузен мозъчен оток при невроизобразяване, или • децеребрална и декортикална поза, <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> • парализа на шести черепномозъчен нерв, или • папилоедем, или • триада на Cushing 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ако няма отговор, трябва да се започне метилпреднизолон 1 000 mg/ден • Трябва да се изберат алтернативни на тоцилизумаб имуносупресори^d, ако е възможно 	

^aICANS се класифицира според критериите за консенсус на ASTCT ICANS (ASTCT ICANS Consensus Grading)

^bСтепента на ICANS се определя от най-тежкото събитие (ICE скор, ниво на съзнание, гърчове, двигателни находки, повишено ICP/мозъчен оток), което не се дължи на друга причина

^bАко пациентът е контактен и може да се извърши оценка за енцефалопатия, свързана с имунни ефекторни клетки (ICE), оценете: Ориентация (ориентация относно година, месец, град, болница = 4 точки); Назоваване (назовете 3 обекта, напр. посочете към часовник, химикалка, бутон = 3 точки); Следване на команди (напр. „покажи ми 2 пръста“ или „затвори очи и изплезе език“ = 1 точка); Писане (способност за писане на стандартно изречение = 1 точка); и Внимание (бройте обратно от 100 по десетици = 1 точка). Ако пациентът е неконтактен и не може да се извърши оценка на ICE (Степен 4 по ICANS) = 0 точки.

^fДексаметазон трябва да се прилага в доза от 10 mg интравенозно на всеки 12 часа

^dRiegler L et al. (2019)

^eДексаметазон 10-20 mg интравенозно на всеки 12 часа

^жДексаметазон 10-20 mg интравенозно на всеки 6 часа

Таблица 5 Препоръчителни промени на дозата при други нежелани реакции

Нежелана реакция ¹	Тежест ¹	Действие
Инфекции (вж. точка 4.4)	Степен от 1 до 4	<ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете временно приложението на епкоритамаб при пациенти с активна инфекция, докато инфекцията отзвучи • За Степен 4 обмислете окончателно преустановяване на приложението на Tepkinly
Неутропения или фебрилна неутропения (вж. точка 4.8)	Абсолютният брой на неутрофилите (ANC) е под $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете временно приложението на епкоритамаб, докато ANC достигне $0,5 \times 10^9/l$ или по-висок
Тромбоцитопения (вж. точка 4.8)	Броят на тромбоцитите е по-нисък от $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете временно приложението на епкоритамаб, докато броят на тромбоцитите достигне $0,5 \times 10^9/l$ или по-висок
Други нежелани реакции (вж. точка 4.8)	Степен 3 или по-висока	<ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете временно приложението на епкоритамаб, докато токсичността отшуми до Степен 1 или до изходно ниво

¹Въз основа на общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт на САЩ (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), версия 5,0.

Пропуснатата или отложена доза

Необходимо е да се проведе повторно цикъл с въвеждащата доза (идентичен с Цикъл 1 със стандартна профилактика на CRS):

- ако са изминали повече от 8 дни между въвеждащата (0,16 mg) и междинната доза (0,8 mg), или
- ако са изминали повече от 14 дни между междинната (0,8 mg) и първата пълна доза (48 mg), или
- ако са изминали повече от 6 седмици между две пълни дози (48 mg)

След повторното провеждане на цикъла с въвеждащата доза, пациентът трябва да възобнови лечението с Ден 1 от следващия планиран цикъл на лечение (следващ цикъла, по време на който дозата е била отложена).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се счита за необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Епкоритамаб не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане до терминална бъбречна недостатъчност.

Не могат да се направят препоръки за дозата при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане до терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се счита за необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Епкоритамаб не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (определено като общ билирубин > 3 пъти горната граница на нормата (ULN), независимо от стойността на AST) и данните са ограничени при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (определено като общ билирубин > 1,5 до 3 пъти ULN, независимо от стойността на AST). Не могат да се направят препоръки за дозата при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точки 5.1 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Terkinly при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Terkinly е предназначен за подкожно приложение. Той трябва да се прилага само чрез подкожна инжекция, за предпочитане в долната част на корема или бедрото. Препоръчва се промяна на мястото на инжектиране от ляво на дясно или обратно, особено по време на седмичната схема на прилагане (т.е. Цикли 1-3).

За указания относно реконструирането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

При пациенти, получаващи епкоритамаб, е настъпил CRS, който може да бъде животозастрашаващ или летален. Най-честите признаци и симптоми на CRS включват пирексия, хипотония и хипоксия. Други признаци и симптоми на CRS при повече от двама пациенти включват втрисане, тахикардия, главоболие и диспнея.

Повечето случаи на CRS настъпват по време на Цикъл 1 и се свързват с първата пълна доза епкоритамаб. Трябва да се прилага профилактика с кортикостероиди, за да се намали рискът от CRS (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на CRS след приложение на епкоритамаб. Пациентите трябва да се хоспитализират за 24 часа при прилагането на дозата от 48 mg в Цикъл 1, Ден 15, за да се проследяват за признаци и симптоми на CRS. При първите признаци или симптоми на CRS, трябва да се назначи поддържащо лечение с тоцилизумаб

и/или кортикостероиди, според необходимостта (вж. точка 4.2, Таблица 3). Пациентите трябва да са информирани относно признаците и симптомите, свързани със CRS, и да се инструктират да се свържат с лекуващия медицински специалист и да потърсят незабавна медицинска помощ, ако по което и да е време се проявят признаци или симптоми. Лечението на CRS може да наложи или временно отлагане, или преустановяване на приложението на епкоритамаб въз основа на тежестта на CRS (вж. точка 4.2).

Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS)

ICANS, включително събитие с летален край, са настъпили при пациенти, получаващи епкоритамаб. ICANS може да се прояви като афазия, променено ниво на съзнанието, увреждане на когнитивните умения, двигателна слабост, гърчове и мозъчен оток.

По-голямата част от случаите на ICANS са настъпили в рамките на Цикъл 1 от лечението с епкоритамаб, но някои са настъпили и на по-късен етап.

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на ICANS след приложение на епкоритамаб. Пациентите трябва да се хоспитализират за 24 часа при прилагането на дозата от 48 mg в Цикъл 1, Ден 15, за да се проследяват за признаци и симптоми на ICANS. При първите признаци или симптоми на ICANS, трябва да се назначи лечение с кортикостероиди и неседиращи антиконвулсивни лекарствени продукти, според необходимостта (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да са информирани относно признаците и симптомите на ICANS и че началото на събитията може да се забави. Пациентите трябва да се инструктират да се свържат с лекуващия медицинския специалист и да потърсят незабавна медицинска помощ, ако по което и да е време се проявят признаци или симптоми. Приложението на епкоритамаб трябва да се отложи или да се преустанови, съобразно препоръките (вж. точка 4.2).

Сериозни инфекции

Лечението с епкоритамаб може да доведе до повишен риск от инфекции. При клинични проучвания са наблюдавани сериозни или летални инфекции при пациенти, лекувани с епкоритамаб (вж. точка 4.8).

Приложението на епкоритамаб трябва да се избягва при пациенти с клинично значими активни системни инфекции.

Преди и по време на лечението с епкоритамаб, според необходимостта, трябва да се приложат профилактично антимикробни средства (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция преди и след прилагане на епкоритамаб и да се лекуват по подходящ начин. В случай на фебрилна неутропения, пациентите трябва да бъдат оценени за инфекция и лекувани с антибиотици, течности и друго поддържащо лечение, съгласно местните стандарти.

Синдром на туморен разпад (Tumour Lysis Syndrome, TLS)

TLS се съобщава при пациенти, получаващи епкоритамаб (вж. точка 4.8). При пациенти с повишен риск от TLS се препоръчва да се назначи хидратация и профилактично лечение със средство, понижаващо пикочната киселина. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци или симптоми на TLS, особено пациенти с висок туморен товар или бързо пролифериращи тумори и пациенти с увредена бъбречна функция. Биохимичните показатели на пациентите трябва да се проследяват и отклоненията трябва своевременно да се овладяват.

Активизиране на тумора

Има съобщения за активизиране на тумора при пациенти, лекувани с епкоритамаб (вж. точка 4.8). Изявите могат да включват локална болка или подуване. В съответствие с механизма на действие на епкоритамаб, активизирането на тумора вероятно се дължи на притока на Т-клетки в местата на тумора, след прилагане на епкоритамаб.

Не са установени конкретни рискови фактори за активизиране на тумора, но при пациенти с много големи тумори, разположени в непосредствена близост до дихателните пътища и/или жизненоважен орган, съществува повишен риск от компрометиране и заболяемост, дължащи се на ефект на туморната маса, при активизирането на тумора. Пациентите, лекувани с епкоритамаб, трябва да се наблюдават и оценяват за активизиране на тумора на критични анатомични места.

CD20-негативно заболяване

Има ограничени данни за пациенти с CD20-негативен DLBCL, лекувани с Terkinly, и е възможно ползата за пациентите с CD20-негативен DLBCL да е по-малка в сравнение с пациенти с CD20-позитивен DLBCL. Трябва да се имат предвид потенциалните рискове и ползи, свързани с лечението на пациенти с CD20-негативен DLBCL с Terkinly.

Карта на пациента

Лекарят трябва да информира пациента за риска от CRS и ICANS и относно всички признаци и симптоми, свързани с CRS и ICANS. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако получат признаци и симптоми на CRS и/или ICANS. Пациентите трябва да получат карта на пациента и да бъдат инструктирани да носят картата по всяко време. Тази карта описва симптомите на CRS и ICANS, при чиято евентуална проява пациентът трябва да потърси незабавно медицинска помощ.

Имунизация

По време на лечение с епкоритамаб не трябва да се прилагат живи и/или живи атенюирани ваксини. Не са провеждани проучвания при пациенти, получили живи ваксини.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 21,9 mg сорбитол на флакон, които са еквивалентни на 27,33 mg/ml.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с други лекарствени продукти.

Преходното повишаване на определени провъзпалителни цитокини от епкоритамаб може да потисне активността на ензима CYP450. При започване на терапия с епкоритамаб при пациенти, лекувани със субстрати на CYP450 с малка терапевтична ширина, трябва да се обмисли проследяване на състоянието на пациента.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детороден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детороден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението с епкоритамаб и най-малко 4 месеца след последната доза. При жени с репродуктивен потенциал трябва да се отхвърли бременност, преди започване на лечение с епкоритамаб.

Бременност

Когато се прилага при бременни жени въз основа на механизма си на действие, епкоритамаб може да причини увреждане на фетуса, включително В-клетъчна лимфоцитопения и промени в нормалния имунен отговор. Липсват данни за употребата на епкоритамаб при бременни жени. Не са провеждани проучвания с епкоритамаб, свързани с репродукцията при животни. IgG1 антителата, като епкоритамаб, могат да преминат през плацентарната бариера, което води до експозиция на фетуса. Бременните жени трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за фетуса.

Епкоритамаб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали епкоритамаб се екскретира в кърмата или какъв е ефектът му върху лактацията. Тъй като е известно, че IgGs присъстват в кърмата, неонаталната експозиция на епкоритамаб може да настъпи чрез лактационен трансфер. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с епкоритамаб и най-малко 4 месеца след последната доза.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания с епкоритамаб, свързани с фертилитета (вж. точка 5.3). Ефектът на епкоритамаб върху мъжкия и женския фертилитет не е известен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Епкоритамаб повлиява незначително способността за шофиране и работа с машини. Поради потенциала за развитие на ICANS, пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат внимателни по време на шофиране, колоездене или работа с тежки или потенциално опасни машини (или да избягват тези дейности, ако имат симптоми).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на епкоритамаб е оценена в нерандомизирано проучване с едно рамо при 167 пациенти с рецидивирал или рефрактерен LBCL след две или повече линии на системна терапия и включва всички пациенти, които са достигнали дозата 48 mg и са получили поне една доза епкоритамаб.

Медианата на продължителността на експозиция на епкоритамаб е 3,7 месеца (диапазон:0-25 месеца).

Най-честите нежелани реакции ($\geq 20\%$) са CRS, умора, неутропения, реакции на мястото на инжектиране, мускулно-скелетна болка, болка в корема, пирексия, гадене и диария.

Сериозни нежелани реакции са наблюдавани при 52% от пациентите. Най-честата сериозна нежелана реакция ($\geq 10\%$) е синдром на освобождаване на цитокини (31%). Седем пациенти (4,2%) са получили летална нежелана реакция (пневмония при 3 (1,8%) пациенти, вирусна инфекция при 3 (1,8%) пациенти и ICANS при 1 (0,6%) пациент).

Нежелани реакции, довели до преустановяване на лечението, са настъпили при 6,6% от пациентите. Прекратяване на лечението с епкоритамаб, поради пневмония, настъпва при 6 пациенти (3,6%), вирусна инфекция при 3 (1,8%) пациенти и по 1 (0,6%) пациент заради CRS, ICANS или умора.

Отлагане на доза поради нежелани реакции се наблюдава при 32% от пациентите. Нежеланите реакции, водещи до отлагане на доза ($\geq 3\%$), са вирусни инфекции (9,6%), CRS (7,2%), неутропения (4,8%), пирексия (3,0%) и тромбоцитопения (3,0%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции от клинични проучвания за епкоритамаб (Таблица 6) са изброени по системно-органни класове по MedDRA и се основават на следните категории по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

Във всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Таблица 6 Нежелани реакции, съобщени при пациенти с рецидивирал или рефрактерен LBCL, лекувани с епкоритамаб в проучването GCT3013-01

Системо-органен клас/предпочитан термин или нежелана реакция	Всички степени	Степен 3-4
Инфекции и инфестации		
Вирусна инфекция ^a	Много чести	Чести
Пневмония ^b	Много чести	Чести
Инфекция на горните дихателни пътища ^b	Чести	Чести
Гъбични инфекции ^г	Чести	
Сепсис ^д	Чести	Чести
Целулит	Чести	Чести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		
Активизиране на тумора	Чести	
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Неутропения ^е	Много чести	Много чести
Анемия ^ж	Много чести	Много чести
Тромбоцитопения ^з	Много чести	Чести
Лимфопения ^и	Чести	Чести
Фебрилна неутропения	Чести	Чести
Нарушения на имунната система		
Синдром на освобождаване на цитокини ^й	Много чести	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето		
Намален апетит	Много чести	Нечести
Хипофосфатемия	Чести	Чести
Хипокалиемия	Чести	Нечести
Хипомагниемия	Чести	
Синдром на туморен разпад ^к	Чести	Чести
Нарушения на нервната система		
Главоболие	Много чести	Нечести
Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки ^й	Чести	
Сърдечни нарушения		
Сърдечни аритмии ^л	Много чести	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Плеврален излив	Чести	Чести
Стомашно-чревни нарушения		
Болка в корема ^м	Много чести	Чести
Гадене	Много чести	Чести

Системо-органен клас/предпочитан термин или нежелана реакция	Всички степени	Степен 3-4
Диария	Много чести	
Повръщане	Много чести	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Обрив ^а	Чести	
Сърбеж	Чести	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Мускулно-скелетна болка ^о	Много чести	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Умора ^п	Много чести	Чести
Реакции на мястото на инжектиране ^р	Много чести	
Пирексия ^с	Много чести	Нечести
Оток ^т	Много чести	Чести
Изследвания		
Повишени стойности на аланин аминотрансфераза	Чести	Нечести
Повишени стойности на аспартат аминотрансфераза	Чести	Чести
Повишени стойности на креатинин в кръвта	Чести	
Понижени стойности на натрий в кръвта ^у	Чести	Нечести
Повишени стойности алкална фосфатаза	Чести	

Нежеланите реакции са оценени с помощта на NCI CTCAE версия 5,0

^аВирусна инфекция включва безсимптомен COVID-19, COVID-19, цитомегаловирусна инфекция, реактивиране на цитомегаловирусна инфекция, вирусен гастроентерит, херпес симплекс, херпес зостер и орален херпес

^бПневмония включва пневмония вследствие на COVID-19 и пневмония

^вИнфекция на горните дихателни пътища включва ларингит, фарингит, инфекция с респираторен синцитиален вирус, ринит, риновирусна инфекция и инфекция на горните дихателни пътища

^гГъбична инфекция включва инфекция с кандида, кандидоза на хранопровода и кандидоза на устната кухина

^дСепсис включва бактериемия, сепсис и септичен шок

^еНеутропения включва неутропения и намален брой на неутрофилите

^жАнемия включва анемия и понижен серумен феритин

^зТромбоцитопения включва намален брой на тромбоцитите и тромбоцитопения

^иЛимфопения включва намален брой лимфоцити и лимфопения

^йНежеланите реакции CRS и ICANS са оценени въз основа на критериите на Американското дружество за трансплантация и клетъчна терапия (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT).

^кСиндромът на туморен разпад е класифициран въз основа на критериите на Cairo-Bishop

^лСърдечни аритмии включват брадикардия, синусова брадикардия, синусова тахикардия, суправентрикуларна тахикардия и тахикардия

^мБолка в корема включва дискомфорт в корема, болка в корема, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема и чувствителност на корема

^нОбрив включва обрив, еритематозен обрив, макулопапулозен обрив и пустулозен обрив

^оМускулно-скелетна болка включва болка в гърба, болка в костите, болка в хълбока, мускулно-скелетна болка в гърдите, мускулно-скелетна болка, миалгия, болка във врата, несърдечна болка в гърдите, болка, болка в крайниците и болка в гръбнака

^пУмора включва астения, умора и летаргия

^рРеакции на мястото на инжектиране включват синини на мястото на инжектиране, еритема на мястото на инжектиране, хипертрофия на мястото на инжектиране, възпаление на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, пруритус на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране и уртикария на мястото на инжектиране.

^сПирексия включва повишена телесна температура и пирексия

^тОток включва оток на лицето, генерализиран оток, оток, периферен оток и периферно подуване

^уПонижени стойности на натрий в кръвта включват понижени стойности на натрий в кръвта и хипонатриемия

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на освобождаване на цитокини

CRS от всяка степен се наблюдава при 51% (85/167) от пациентите, лекувани с епкоритамаб. Честотата на Степен 1 е 31%, Степен 2 е 17% и Степен 3 се наблюдава при 3,0% от пациентите. Рецидивиращ CRS се наблюдава при 17% от пациентите. CRS от всяка степен се наблюдава при 6,6% от пациентите след въвеждащата доза (Цикъл 1, Ден 1), 13% след междинната доза (Цикъл 1, Ден 8), 44% след първата пълна доза (Цикъл 1, Ден 15), 4,6% след втората пълна доза (Цикъл 1, Ден 22) и 2,8% след третата пълна доза (Цикъл 2, Ден 1) или последващи дози. Медианата на времето до поява на CRS от последната приложена доза епкоритамаб е 2 дни (диапазон: от 1 до 11 дни). Медианата на времето до поява след първата пълна доза е 20,2 часа (диапазон: от 0,2 до 7 дни). CRS отшумява при 100% от пациентите, а медианата на продължителността на събитията на CRS е 2 дни (диапазон: от 0,1 до 27 дни).

При 85 пациенти, развили CRS, най-честите признаци и симптоми на CRS включват пирексия 99%, хипотония 31% и хипоксия 19%. Други признаци и симптоми на CRS при повече от двама пациенти включват втрисане (11%), тахикардия (включително синусова тахикардия (9%)), диспнея (3,5%) и главоболие (3,5%). Преходно повишени стойности на чернодробни ензими (ALT или AST > 3xULN) са съпътствали CRS при 2,4% от пациентите със CRS. Вижте точки 4.2 и 4.4 за насоки за проследяване и лечение.

Синдром на невротоксичност, свързана с имунни ефекторни клетки

ICANS настъпва при 6,0% от пациентите, лекувани с епкоритамаб, 4,2% развиват Степен 1 и 1,2% развиват Степен 2. При един пациент (0,6%) се развива случай на ICANS Степен 5 (летален). Медианата на времето до първата поява на ICANS от началото на лечението с епкоритамаб (Цикъл 1, Ден 1) е 16,5 дни (диапазон: от 8 до 141 дни). ICANS отзвучава при 90% (9/10) от пациентите с подходящо лечение. Медианата на времето до отшумяване на ICANS е 5 дни (диапазон: от 1 до 9 дни). От 10-те пациенти със ICANS, при 20% той се появява преди CRS, при 40% - едновременно със CRS, при 10% след появата на CRS и при 30% - без наличие на CRS.

Сериозни инфекции

Сериозни инфекции от всяка степен настъпват при 25% от пациентите, лекувани с епкоритамаб. Най-честите сериозни инфекции включват COVID-19 (6,6%), пневмония, причинена от COVID-19 (4,2%), пневмония с друг произход (3,6%), сепсис (2,4%), инфекция на горните дихателни пътища (1,8%), бактериемия (1,2%) и септичен шок (1,2%). Медианата на времето до настъпване на първата сериозна инфекция от началото на лечението с епкоритамаб (Цикъл 1, Ден 1) е 56 дни (диапазон: от 4 до 631 дни), с медиана на продължителност 15 дни (диапазон: от 4 до 125 дни). Инфекции Степен 5 настъпват при 7 пациенти (4,2%).

Неутропения

Неутропения от всяка степен настъпва при 31% от пациентите, включително 23% събития Степен 3-4. Медианата на времето до настъпване на първото събитие на неутропения/намален брой на неутрофилите е 65 дни (диапазон: от 1 до 750 дни), с медиана на продължителността 15 дни (диапазон: от 2 до 155 дни). От 51 пациенти, които имат неутропения/намален брой на неутрофилите, 51% получават G-CSF за лечение на състоянието.

Синдром на туморен разпад

TLS настъпва при 1,8% от пациентите. При един пациент се проявява на Ден 14 и отшумява на Ден 17. При други двама пациенти се проявява на Ден 8 и Ден 33 като и двете събития не са отшумели до момента на смъртта, а смъртта настъпва в резултат от прогресия на заболяването.

Активизиране на тумора

Активизиране на тумора се наблюдава при 3,0% от пациентите, като всички са Степен 2. Медианата на времето до появата е 17 дни (диапазон от 9 до 34 дни), а медианата на продължителността е 15,5 дни (диапазон от 1 до 50 дни).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране, пациентът трябва да се наблюдава за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се назначи подходящо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: **все още не е определен**

Механизъм на действие

Епкоритамаб е хуманизирано биспецифично IgG1 антитяло, което се свързва със специфичен екстрацелуларен епитоп на CD20 върху В-клетките и с CD3 върху Т-клетките. Активността на епкоритамаб зависи от едновременното ангажиране на CD20-експресиращи ракови клетки и CD3-експресиращи ендогенни Т-клетки от епкоритамаб, който индуцира специфично Т-клетъчно активиране и Т-клетъчно медирано унищожаване на CD20-експресиращите клетки.

Fc фрагментът на епкоритамаб е заглушен, за да се предотвратят таргет - независими имунни ефекторни механизми, като антицяло-зависима клетъчна цитотоксичност (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), комплемент-зависима клетъчна цитотоксичност (complement-dependent cellular cytotoxicity, CDC) и антицяло-зависима клетъчна фагоцитоза (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP).

Фармакодинамични ефекти

Епкоритамаб индуцира бързо и продължително изчерпване на циркулиращите В-клетки (определено като брой CD19 В-клетки < 10 клетки/ μ l при участниците, които имат откриваеми В-клетки при започване на лечението). При 21% от участниците (n=33) има откриваеми циркулиращи В-клетки при започване на лечението. Преходно намаление на циркулиращите Т-клетки се наблюдава непосредствено след всяка доза в Цикъл 1, последвано от експанзия на Т-клетките в последващите цикли.

След подкожно приложение на епкоритамаб, се наблюдават преходни и умерени повишения на циркулиращите нива на избрани цитокини (IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-2 и IL-10), предимно след първата пълна доза (48 mg), с пикови нива между 1 до 4 дни след приложение на дозата. Нивата на цитокините се връщат към изходното ниво преди следващата пълна доза, но повишаване на цитокините може да се наблюдава също и след Цикъл 1.

Имуногенност

Често се откриват антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA). Честотата на възникнали вследствие на лечението ADA при одобрената схема на прилагане от 48 mg в таргетната DLBCL популация е 2,9% (2,9% положителен, 2,9% неопределен и 94,3% отрицателен, N=140 оценими пациенти) и 2,6% (2,6% положителен, 2,6 % неопределени и 94,9% отрицателни, N= 39 оценими пациенти) съответно в проучванията GCT3013-01 и GCT3013-04. Не са наблюдавани доказателства за влияние на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността, но данните все още са ограничени. Неутрализиращи антитела не са оценявани.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучването GCT3013-01 е отворено, многокохортно, многоцентрово проучване с едно рамо за оценка на епкоритамаб като монотерапия при пациенти с рецидивирал или рефрактерен В-едроклетъчен лимфом (large B-cell lymphoma, LBCL) след две или повече линии на системна терапия, включително дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL). Проучването включва част с повишаване на дозата и част с разширяване на обхвата на дозата. Частта на проучването с разширяване на обхвата на дозата включва кохорта с агресивен неходжкинов лимфом (aggressive non-Hodgkin lymphoma, aNHL), кохорта с индолентен NHL (indolent non-Hodgkin lymphoma, iNHL) и кохорта с мантилноклетъчен лимфом (mantle-cell lymphoma, MCL). Основната кохорта с aNHL се състои от пациенти с LBCL (N = 157), включително пациенти с DLBCL (N = 139, от тях 12 пациенти имат MYC, BCL2 и/или BCL6 мутации, т.е. DH/TH), с високостепенен В-клетъчен лимфом (high-grade B-cell lymphoma, HGBCL) (N = 9), с фоликуларен лимфом степен 3В (follicular lymphoma, FL) (N = 5) и пациенти с първичен медиастинален В-клетъчен лимфом (primary mediastinal B-cell lymphoma, PMBCL) (N = 4). В кохортата DLBCL 29% (40/139) от пациентите имат трансформиран DLBCL, произтичащ от индолентен лимфом. От пациентите, включени в проучването, се изисква да имат документирана CD20+ зряла В-клетъчна неоплазма според класификацията на СЗО 2016 или класификацията на СЗО 2008 на базата на представителен доклад от патологично изследване, които са претърпели неуспешна предшестваща автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) или не отговарят на условията за автоложна HSCT, пациенти с брой лимфоцити < 5 \times 10⁹/l и пациенти с поне една предшестваща терапия, съдържаща анти-CD20 моноклонално антицяло.

Проучването изключва пациенти със засягане на централната нервна система (ЦНС) от лимфом, предшестващо лечение с алогенна HSCT или трансплантация на солиден орган,

хронично протичащи инфекциозни заболявания, всички пациенти с известен нарушен Т-клетъчен имунитет, креатининов клирънс по-нисък от 45 ml/min, аланин аминотрансфераза със стойност > 3 пъти над горната граница на нормата, сърдечна фракция на изтласкване под 45% и известно клинично значимо сърдечно-съдово заболяване. Ефикасността е оценена при 139 пациенти с DLBCL, които са получили поне една доза епкоритамаб, приложен подкожно в цикли с продължителност 4 седмици, т.е. 28 дни. Монотерапията с епкоритамаб е прилагана, както следва:

- Цикъл 1: епкоритамаб 0,16 mg на Ден 1; 0,8 mg на Ден 8; 48 mg на Ден 15 и Ден 22
- Цикли 2-3: епкоритамаб 48 mg на Дни 1, 8, 15 и 22
- Цикли 4-9: епкоритамаб 48 mg на Дни 1 и 15
- Цикли 10 и по-нататък: епкоритамаб 48 mg на Ден 1

Пациентите продължават да получават епкоритамаб до прогресия на заболяването или до настъпване на неприемлива токсичност.

Демографските данни и характеристиките на изходно ниво са представени в Таблица 7.

Таблица 7 Демографски данни и характеристики на изходно ниво на пациенти с DLBCL в проучването GCT3013-01

Характеристики	(N = 139)
Възраст	
Медиана, години (мин., макс.)	66 (22; 83)
< 65 години, n (%)	66 (47)
65 до < 75 години, n (%)	44 (32)
≥ 75 години, n (%)	29 (21)
Мъже, n (%)	85 (61)
Раса n (%)	
Бели	84 (60)
Азиатци	27 (19)
Други	5 (4)
Не е съобщено	23 (17)
Функционален статус по ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Стадий на заболяването^b при първоначалната диагноза, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Брой предшествващи линии антилимфомна терапия	
Медиана (мин., макс.)	3 (2; 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
История на заболяването за DLBCL; n (%)	
Нововъзникнал DLBCL	97 (70)
DLBCL, трансформиран от индолентен лимфом	40 (29)
FISH анализ на централна лаборатория^f, N = 88	
Лимфом с двойна/тройна мутация (double/triple hit), n(%)	12 (14)
Предшествваща автоложна HSCT	26 (19)
Предшествваща терапия; n (%)	
Предшествваща CAR-T терапия	53 (38)
Първично рефрактерно заболяване ^a	82 (59)

Характеристики	(N = 139)
Рефрактерен на ≥ 2 последователни линии на предшестваща антилимфомна терапия ^б	104 (75)
Рефрактерен на последната линия на системна антинеопластична терапия ^б	114 (82)
Рефрактерен на предшестваща анти-CD20 терапия	117 (84)
Рефрактерен на CAR-T терапия	39 (28)
^а Пациентът се счита с първично рефрактерно заболяване, ако е рефрактерно на антилимфомна терапия от първа линия. ^б Пациентът се счита с рефрактерно заболяване, ако е налице прогресия на заболяването по време на терапията или прогресия на заболяването в рамките на < 6 месеца след завършване на терапията. Пациентът се счита с рецидив, ако е има рецидив на заболяването ≥ 6 месеца след завършване на терапията. ^в Според стадиращата система на Ann Arbor. ^г Извършен е <i>post hoc</i> FISH анализ на налични диагностични срезове на туморна тъкан на изходно ниво при 88 пациенти с DLBCL, в централна лаборатория.	

Първичната крайна точка за ефикасност е честота на общ отговор (overall response rate, ORR), определен по класификацията на Lugano (2014), както е оценено от Независима комисия за преглед (Independent Review Committee, IRC). Медианата на времето за проследяване е 10,7 месеца (диапазон: от 0,3 до 17,9 месеца). Медианата на продължителността на експозиция е 4,1 месеца (диапазон: от 0 до 18 месеца).

Таблица 8 Резултати за ефикасност в проучването GCT3013-01 при пациенти с DLBCL^а

Крайна точка IRC оценка	Епкоритамаб (N = 139)
ORR ^б , n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53,3; 70)
CR ^б , n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16,3; 30,9)
DOR ^б	
Медиана (95% CI), месеци	15,5 (9,7; NR)
DOCR ^б	
Медиана (95% CI), месеци	NR (12,0; NR)
TTR, медиана (диапазон), месеци	1,4 (1; 8,4)
CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор; DOR = продължителност на отговора; DOCR = продължителност на пълния отговор; IRC = Независима комисия за преглед; ORR = честота на общ отговор; PR = частичен отговор; TTR = време до отговор ^а Определено по класификацията на Lugano (201), оценено от Независима комисия за преглед (IRC) ^б Включени пациенти с първоначална PD по класификацията на Lugano или IR по LYRIC, които по-късно са получили PR/CR.	

Медианата на времето до CR е 2,6 месеца (диапазон: от 1,2 до 10,2 месеца).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с епкоритамаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на зрели В-клетъчни злокачествени заболявания, съгласно решение на Плана за педиатрично изследване (Paediatric Investigation Plan, PIP), за разрешеното показание (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т.нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Популационната фармакокинетика след подкожно приложение на епкоритамаб е описана чрез двукомпартиментен модел с абсорбция от първи порядък и таргет-медирано елиминиране на лекарството. Наблюдава се умерена до висока фармакокинетична вариабилност при епкоритамаб, характеризираща се с интериндивидуална вариабилност (inter-individual variability, IV) с 25,7% до 137,5% коефициент на вариация (coefficient of variation, CV) за фармакокинетичните параметри на епкоритамаб.

Въз основа на индивидуално оценени експозиции с помощта на популационно фармакокинетично моделиране, след препоръчителната подкожно приложена доза на епкоритамаб от 48 mg, геометричната средна стойност на (% CV) C_{max} на епкоритамаб е 10,8 $\mu\text{g/ml}$ (41,7%) и AUC_{0-7d} е 68,9 ден* $\mu\text{g/ml}$ (45,1%) в края на седмичната схема на прилагане. Стойността на C_{trough} на Седмица 12 е 8,4 (53,3%) $\mu\text{g/ml}$.

Геометричната средна стойност на (% CV) C_{max} на епкоритамаб е 7,52 $\mu\text{g/ml}$ (41,1%) и AUC_{0-14d} е 82,6 ден* $\mu\text{g/ml}$ (49,3%) в края на схемата q2w. Стойността на C_{trough} за схемата q2W е 4,1 (73,9%) $\mu\text{g/ml}$.

Геометричната средна стойност на (% CV) C_{max} на епкоритамаб е 4,76 $\mu\text{g/ml}$ (51,6%) и AUC_{0-28d} е 74,3 ден* $\mu\text{g/ml}$ (69,5%) в стационарно състояние по време на схемата q4w. Стойността на C_{trough} за схемата q4W е 1,2 (130%) $\mu\text{g/ml}$.

Абсорбция

Пиковите концентрации се достигат за около 3-4 дни (T_{max}) при пациенти с LBCL, получаващи пълната доза 48 mg.

Разпределение

Геометричната средна стойност на (% CV) централния обем на разпределение е 8,27 l (27,5%), а привидният обем на разпределение в стационарно състояние е 25,6 l (81,8%) на базата на популационно фармакокинетично моделиране.

Биотрансформация

Метаболитният път на епкоритамаб не е директно проучен. Подобно на други терапевтични протеини, епкоритамаб се очаква да се разгради до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболитни пътища.

Елиминиране

Очаква се епкоритамаб да претърпи насищаем таргет медиран клирънс. Средният геометричен (% CV) клирънс (l/ден) е 0,441 (27,8%). Полуживотът на епкоритамаб зависи от концентрацията. Средният геометричен полуживот на пълната доза епкоритамаб (48 mg), получен от популационен фармакокинетичен модел, варира от 22 до 25 дни въз основа на честотата на прилагане.

Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на епкоритамаб (AUC в Цикъл 1 в рамките на приблизително 36%) въз основа на възраст (20 до 89 години), пол или раса/етническа принадлежност (бели, азиатци и други), лека до умерена степен на бъбречно увреждане креатининов клирънс ($CL_{Cr} \geq 30$ ml/min до $CL_{Cr} < 90$ ml/min) и лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин \leq ULN и AST $>$ ULN или общ билирубин 1 до 1,5 пъти ULN при каквато и да е стойност на AST) след отчитане на разликите в телесното тегло. Не са проучвани пациенти с тежка до терминална бъбречна недостатъчност ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) или тежка степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $>$ 3 пъти ULN при каквато и да е стойност на AST). Налице са много ограничени данни при умерена степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $>$ 1,5 до 3 пъти ULN при каквато и да е стойност на AST, N = 1). Поради това фармакокинетиката на епкоритамаб е неизвестна при тези популации.

Подобно на други терапевтични протеини, телесното тегло (39 до 144 kg) има статистически значим ефект върху фармакокинетиката на епкоритамаб. Въз основа на анализ на експозиция-отговор и клинични данни, като се вземат предвид експозициите при пациенти или с ниско телесно тегло (напр. 46 kg), или с високо телесно тегло (напр. 105 kg) и при различните категории на телесното тегло (< 65 kg, $65 < 85$, ≥ 85), ефектът върху експозициите не е клинично значим.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на епкоритамаб при деца не е установена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакология и/или токсикология при животните

Не са провеждани проучвания с епкоритамаб за репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при животни. Ефекти, като цяло съответстващи на фармакологичния механизъм на действие на епкоритамаб, са наблюдавани при дългоопашати макаци. Тези находки включват свързани с дозата неблагоприятни клинични признаци (включително повръщане, намалена активност и смъртност при високи дози) и освобождаване на цитокини, обратими хематологични изменения, обратимо изчерпване на В-клетките в периферната кръв и обратимо намалена лимфоиден целуларитет във вторичните лимфоидни тъкани.

Мутагенност

Не са провеждани проучвания за мутагенност с епкоритамаб.

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с епкоритамаб.

Нарушения на фертилитета

Не са провеждани проучвания с епкоритамаб за фертилитета при животни, но при проучване за обща токсичност с продължителност 5 седмици, епкоритамаб не причинява токсични промени в репродуктивните органи на мъжки или женски дългоопашати макаци при дози до 1 mg/kg/седмица интравенозно. Експозициите (AUC) (осреднени във времето за 7 дни) при високата доза при дългоопашати макаци са подобни на тези при пациенти (AUC_{0-7d}), получаващи препоръчителната доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат
Оцетна киселина
Сорбитол (E420)
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти и/или разредители, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

Приготвен епкоритамаб

Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване за 24 часа при 2°C до 8°C, включително до 12 часа при стайна температура (20-25°C).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако приготвянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Излагането на дневна светлина трябва да се сведе до минимум. Преди приложение разтворът епкоритамаб трябва да се остави да се темперира до стайна температура. Изхвърлете неизползвания разтвор епкоритамаб след допустимото време за съхранение.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране/първо отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка, покрита с флуорополимер на контактното място, и алуминиева обкатка с пластмасово оранжево отчупващо се капаче, съдържащ 48 mg на 0,8 ml инжекционен разтвор.

Всяка картонена опаковка съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Епкоритамаб трябва да се приготви и приложи от медицинско лице като подкожна инжекция. Всеки флакон епкоритамаб е предназначен само за еднократна употреба.

Всеки флакон съдържа излишък от лекарствения продукт, което позволява изтегляне на обозначеното количество.

Приложението на епкоритамаб се извършва в рамките на 28-дневни цикли, като се следва схемата на прилагане в точка 4.2.

Преди приложение епкоритамаб трябва да се провери визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета. Инжекционният разтвор трябва да е безцветен до бледожълт. Разтворът не трябва да се използва, ако е с променен цвят, мътен или ако в него има чужди частици.

Указания за приготвяне на пълна доза от 48 mg - Не е необходимо разреждане

Флаконът Terkinly 48 mg се предоставя като готов за употреба разтвор, който не се нуждае от разреждане преди прилагане.

Епкоритамаб трябва да се приготви като се използва асептична техника. Не е необходимо филтриране на разтвора.

1)	Подготвяне на флакона с епкоритамаб а) Извадете от хладилника един флакон епкоритамаб 48 mg с оранжева капачка. б) Оставете флакона да се темперира до стайна температура за не повече от 1 час. в) Внимателно завъртете флакона епкоритамаб. НЕ разбърквайте и не разклащайте енергично флакона.
2)	Изтегляне на доза Изтеглете 0,8 ml епкоритамаб в спринцовка.
3)	Обозначаване на спринцовката Обозначете спринцовката с името на продукта, количеството на активното вещество в дозата (48 mg), датата и часа от деня. За информация относно съхранението на приготвения епкоритамаб, вижте точка 6.3.
4)	Изхвърлете флакона и неизползаното количество епкоритамаб в съответствие с местните изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1759/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 септември 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- E. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум, свързани със свеждане до минимум на важните идентифицирани рискове от CRS и ICANS, се състоят от карта на пациента, предназначена за пациенти, лекувани с епкоритамаб.

Преди пускането на пазара на епкоритамаб във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на картата на пациента, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата с националния компетентен орган.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където епкоритамаб се предлага на пазара, медицинските специалисти, които се очаква да предписват епкоритамаб, и пациентите, лекувани с епкоритамаб, имат достъп до/имат карта на пациента, която трябва да информира и обяснява на пациентите рисковете от CRS и ICANS.

Картата на пациента ще съдържа следните ключови елементи:

- Предоставяне на информация относно признаците/симптомите на CRS и ICANS
 - Предупреждение за пациентите да се свържат незабавно с техните медицински специалисти/спешна помощ, ако забележат някой от признаците или симптомите на CRS и ICANS
 - Предупредително съобщение за медицинските специалисти, лекуващи пациента по което и да е време, включително в условия на спешност, че пациентът използва епкоритамаб
 - Данни за контакт на лекаря, който предписва епкоритамаб.
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): ПРУ трябва да предостави актуализирания доклад от клинично проучване (CRS) за частта с повишаване на дозата на проучване GCT3013-01.	22 декември 2023 г.

Е. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърди безопасността и ефикасността на епкоритамаб при лечението на рецидивирал или рефрактерен DLBCL след две или повече линии на системна терапия, трябва да се представят първичния (включващ окончателен анализ за обща преживяемост (OS)) и окончателния доклад от клинично проучване (CRS) за проучване GCT3013-05. - Първичен CSR (включващ окончателен анализ на OS) – краен срок: четвърто тримесечие на 2024 г.	Четвърто тримесечие на 2024 г. Първо тримесечие на 2029 г.

Описание	Срок
- Окончателен CSR – краен срок: първо тримесечие на 2029 г.	
За да се потвърди безопасността и ефикасността на епкоритамаб при лечението на рецидивирал или рефрактерен DLBCL след две или повече линии системна терапия, ПРУ трябва да предостави окончателния CSR за основната кохорта с aNHL от проучване GCT3013-01.	Трето тримесечие на 2026 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Terkinly 4 mg/0,8 ml концентрат за инжекционен разтвор
епкоритамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 4 mg епкоритамаб в 0,8 ml при концентрация 5 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев ацетат трихидрат, оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 80, вода за инжекции.

За допълнителна информация, прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инжекционен разтвор

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Само за еднократна употреба.

Разредете преди употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

Отворете тук

За повече информация и съдействие относно Terkinly, посетете www.terkinly.eu или сканирайте този код.

QR код, който ще бъде включен

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1759/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Terkinly 4 mg/0,8 ml стерилен концентрат
епкоритамаб
s.c. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

AbbVie (като лого)

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Терkinly 48 mg инжекционен разтвор
епкоритамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 48 mg епкоритамаб в 0,8 ml при концентрация 60 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев ацетат трихидрат, оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 80, вода за инжекции.

За допълнителна информация, прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

Отворете тук

За повече информация и съдействие относно Терkinly, посетете www.tepkinly.eu или сканирайте този код.

QR код, който ще бъде включен

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1759/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Terkinly 48 mg инжекция
епкоритамаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,8 ml

6. ДРУГО

AbbVie (като лого)

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Terkinly 4 mg/0,8 ml концентрат за инжекционен разтвор епкоритамаб (epcoritamab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
 - Вашият лекар ще Ви даде карта на пациента. Прочетете я внимателно и следвайте указанията, описани в нея. Носете картата на пациента винаги със себе си.
 - Винаги показвайте картата на пациента на лекаря или медицинската сестра при посещение или ако отидете в болница.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт, или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Terkinly и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Terkinly
3. Как ще Ви се прилага Terkinly
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Terkinly
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Terkinly и за какво се използва

Какво представлява Terkinly

Terkinly е противораково лекарство, което съдържа активното вещество епкоритамаб. Terkinly се използва самостоятелно (монотерапия) за лечение на възрастни пациенти, които имат рак на кръвта, наречен дифузен В-едроклетъчен лимфом (ДВЕКЛ), когато заболяването се е възобновило или не се е повлияло от предишно лечение след поне две предходни терапии.

Как действа Terkinly

Епкоритамаб е специално разработен, за да помогне на имунната Ви система да атакува клетките на рака (лимфома). Епкоритамаб действа, като се прикрепва за имунните и ракови клетки в тялото Ви, свързвайки ги така, че Вашата имунна система да може да унищожи раковите клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Terkinly

Не използвайте Terkinly

Ако сте алергични към епкоритамаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Terkinly.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Terkinly, ако:

- имате настоящи или минали проблеми с нервната система – като припадъци
- имате инфекция
- трябва да Ви бъде поставена ваксина или знаете, че може да се наложи да Ви направят такава в близко бъдеще.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Terkinly.

Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите симптоми на някоя от нежеланите реакции, изброени по-долу, по време на или след лечение с Terkinly. Може да се нуждаете от допълнително медицинско лечение.

- **Синдром на освобождаване на цитокини** – животозастрашаващо състояние, причиняващо повишена температура, повръщане, затруднено дишане/задух, втрисане, ускорен сърдечен пулс, главоболие и замаяване или световъртеж, свързано с лекарства, които стимулират Т-клетките.
– Преди всяка подкожна инжекция може да Ви бъдат дадени лекарства, които спомагат за намаляване на възможните ефекти на синдрома на освобождаване на цитокини.
- **Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки** - симптомите могат да включват проблеми с използването на езика (включително говорене, разбиране, писане и четене), сънливост, обърканост/дезориентация, мускулна слабост, гърчове, оток на част от мозъка и загуба на памет.
- **Синдром на туморен разпад** – някои хора могат да получат необичайни нива на някои соли в кръвта, причинени от бързото разграждане на раковите клетки по време на лечението. Това е синдром на туморен разпад.
 - Вашият лекар или медицинска сестра ще направят кръвни изследвания, за да проверят за това състояние. Преди всяка подкожна инжекция трябва да сте добре хидратирани и може да Ви бъдат дадени други лекарства, които да помогнат за намаляване на високите нива на пикочна киселина. Те могат да помогнат за намаляване на възможните ефекти от синдрома на туморен разпад.
- **Активизиране на тумора** – тъй като Вашият тумор се разрушава, той може да реагира и да изглежда, че се влошава – това се нарича „реакция на активизиране на тумора“.
- **Инфекции** – може да получите признаци на инфекция, като повишена температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, втрисане, кашлица или болка при уриниране, като симптомите могат да варират в зависимост от местоположението на инфекцията в тялото.

Деца и юноши

Terkinly не се препоръчва при деца и юноши под 18 години, тъй като няма информация за употреба в тази възрастова група.

Други лекарства и Terkinly

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или използвате, наскоро сте приемали или използвали, или е възможно да приемате или използвате други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта и билкови лекарства.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Не използвайте Terkinly ако сте бременна, тъй като може да повлияе на нероденото Ви бебе. Вашият лекар може да поиска да направите тест за бременност, преди да започнете лечението.

Контрацепция

Ако сте жена, която може да има деца, трябва да използвате ефективна контрацепция, за да избегнете забременяване, докато приемате Terkinly и най-малко 4 месеца след последната доза Terkinly. Ако забременеете по време на лечението, трябва незабавно да говорите с Вашия лекар.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра за подходящи методи за контрацепция.

Кърмене

Не трябва да кърмите по време на лечението с Terkinly и най-малко 4 месеца след последната доза. Не е известно дали Terkinly преминава в кърмата и дали може да повлияе на бебето Ви.

Фертилитет

Въздействието на Terkinly върху мъжкия и женския фертилитет не е известно.

Шофиране и работа с машини

Поради възможните симптоми на синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефektorни клетки, трябва да внимавате, докато шофирате, карате велосипед или използвате тежки или потенциално опасни машини. Ако в момента имате такива симптоми, избягвайте тези дейности и се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Вижте точка 4 за повече информация относно нежеланите реакции.

Terkinly съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Terkinly съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 21,9 mg сорбитол на флакон, които са еквивалентни на 27,33 mg/ml.

3. Как ще Ви се прилага Terkinly

Лекар с опит в лечението на рак ще се погрижи за Вашето лечение. Следвайте схемата на лечение, обяснена Ви от Вашия лекар.

Terkinly ще Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра като подкожна инжекция.

Terkinly ще Ви бъде прилаган на цикли от по 28 дни съгласно схема на прилагане, предписана от Вашия лекар.

Terkinly ще Ви бъде приложен, съгласно следната схема

Цикъл	Схема на прилагане
Цикли от 1 до 3	Ежеседмично
Цикли от 4 до 9	На всеки две седмици
Цикли 10 и по-нататък	На всеки четири седмици

Могат да Ви бъдат дадени други лекарства, преди да Ви бъде приложен Terkinly. Целта е да се предотвратят реакции като синдром на освобождаване на цитокини и повишена температура по време на Цикъл 1 (и евентуално при бъдещи цикли).

Тези лекарства могат да включват:

- кортикостероиди – като преднизолон или еквивалент
- антихистамин – като дифенхидрамин
- парацетамол

Първата пълна доза (48 mg) Terkinly ще Ви бъде приложена на Цикъл 1, Ден 15. Вашият лекар ще наблюдава как действа лечението Ви и ще Ви помоли да останете в болница в рамките на 24 часа след първата пълна доза (48 mg), защото тогава е най-вероятно да се проявят нежелани реакции като синдром на освобождаване на цитокини, синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки и повишена температура.

Terkinly ще Ви се прилага дотогава, докато Вашият лекар смята, че имате полза от лечението.

Вашият лекар може да отложи или напълно да спре лечението Ви с Terkinly, ако имате определени нежелани реакции.

Ако сте пропуснали да използвате Terkinly

Ако забравите или пропуснете часа си при лекаря, незабавно си запишете нов. За да бъде лечението напълно ефективно, е много важно да не пропускате доза.

Ако сте спрели употребата на Terkinly

Не спирайте лечението с Terkinly, освен ако не сте го обсъдили с Вашия лекар. Това се налага, защото спирането на лечението може да влоши състоянието Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някой от симптомите на следните сериозни нежелани реакции. Може да получите само един или няколко от тези симптоми.

Синдром на освобождаване на цитокини (много честа: може да засегне повече от 1 на 10 души)

Симптомите може да включват:

- повишена температура
- повръщане
- замайване или световъртеж
- втрисане

- учестен пулс
- затруднено дишане/задух
- главоболие

Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (честа: може да засегне до 1 на 10 души)

- въздейства върху нервната система, като симптомите могат да се проявят дни или седмици след приложението на инжекцията и първоначално може да са едва забележими. Някои от тези симптоми могат да са признаци на сериозна имунна реакция, наречена „синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки“. Симптомите могат да включват:
 - затруднено говорене или писане
 - сънливост
 - обърканост/дезориентация
 - мускулна слабост
 - припадъци
 - загуба на паметта

Синдром на туморен разпад (честа: може да засегне до 1 на 10 души)

Симптомите може да включват:

- повишена температура
- втрисане
- повръщане
- обърканост
- задух
- припадъци
- неравномерен сърдечен ритъм
- тъмна или мътна урина
- необичайна отпадналост
- мускулна или ставна болка

Други нежелани реакции

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някой от симптомите на следните нежелани реакции или ако те се влошат.

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- вирусна инфекция
- пневмония (белодробна инфекция)
- намален апетит
- неравномерен сърдечен ритъм
- болка в костите, ставите, сухожилията и мускулите
- болка в областта на корема
- главоболие
- гадене
- диария
- повръщане
- умора
- реакции на мястото на инжектиране
- повишена температура
- оток

Кръвните изследвания може да покажат:

- ниски нива на вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекцията (неутропения)

- ниски нива на червените кръвни клетки, което може да причини умора, бледа кожа и задух (анемия)
- ниски нива на тромбоцитите в кръвта, което може да доведе до кървене и получаване на синини (тромбоцитопения)

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- повишена температура, дължаща се на инфекция, когато имате ниски нива на белите кръвни клетки (фебрилна неутропения)
- инфекции на горните дихателни пътища
- болезнени, подути лимфни възли, болка в гръдния кош, кашлица или затруднено дишане, болка на мястото на тумора (активизиране на тумора)
- гъбични инфекции (причинени от вид микроби, наречени гъбички)
- инфекция на кожата
- животозастрашаваща реакция на организма към инфекция (сепсис)
- намаляване на вид бели кръвни клетки, наречени лимфоцити, което може да повлияе на способността на организма да се бори с инфекции (лимфопения)
- бързо разпадане на туморни клетки, което води до химични промени в кръвта и увреждане на органи, включително бъбреци, сърце и черен дроб (синдром на туморен разпад)
- събиране на течност около белите дробове, която може да затрудни дишането (плеврален излив)
- обрив
- сърбеж (пруритус)

Кръвните изследвания може да покажат:

- ниски стойности в кръвта на фосфати, калий, магнезий или натрий
- повишено ниво на креатинина в кръвта, който се получава вследствие на разграждане на мускулната тъкан
- повишено ниво на чернодробните ензими в кръвта, което може да показва проблеми с черния дроб

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Terkinly

Terkinly ще се съхранява от лекаря, медицинската сестра или фармацевта в болницата или клиниката. За да се съхранява правилно Terkinly:

- Трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Лекарството да не се използва след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след „EXP“/, „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C - 8°C).
- Да не се замразява.
- Флаконът трябва да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Terkinly 4 mg/0,8 ml е концентрат за разтвор и трябва да се разрежда преди употреба.
- Ако не се използва веднага, приготвеният разтвор може да се съхранява до 24 часа при 2°C - 8°C от момента на приготвяне.

- В рамките на тези 24 часа приготвеният разтвор може да се съхранява до 12 часа при стайна температура (20°C - 25°C) от началото на приготвяне на дозата до приложението.
- Преди употреба концентратът трябва да се остави да се темперира до стайна температура.

Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт ще изхвърли неизползваното лекарство в съответствие с местните изисквания. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Terkinly

- Активното вещество е епкоритамаб. Всеки флакон 0,8 ml съдържа 4 mg епкоритамаб при концентрация 5 mg/ml.
- Другите съставки са натриев ацетат трихидрат, оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 80, вода за инжекции (вижте точка 2 „Terkinly съдържа натрий” и „Terkinly съдържа сорбитол”).

Как изглежда Terkinly и какво съдържа опаковката

Terkinly е концентрат за инжекционен разтвор. Той е безцветен до бледожълт разтвор в стъклен флакон.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska 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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т.нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Подробна и актуализирана информация за този продукт е достъпна също чрез сканиране със смартфон на QR кода, посочен по-долу или върху външната картонена опаковка. Същата информация е налична и на следния URL адрес: www.tepkinly.eu.

QR код, който ще бъде включен

За да чуете или поискате копие от тази листовка на <Брайл>, <едър шрифт> или <аудио>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Епкоритамаб се приготвя и прилага като подкожна инжекция.
Всеки флакон епкоритамаб е предназначен само за еднократна употреба.

Всеки флакон съдържа излишък от лекарствения продукт, което позволява изтегляне на обозначеното количество.

Епкоритамаб трябва да се разрежда и прилага от медицински специалист като се използва асептична техника.

Не е необходимо разределеният разтвор да се филтрира.

Преди приложение епкоритамаб трябва да се провери визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета. Концентратът трябва да е безцветен до бледожълт разтвор. Разтворът не трябва да се използва, ако е с променен цвят, мътен или ако в него има чужди частици.

Указания за приготвяне на въвеждащата доза от 0,16 mg – необходими са 2 разреждания

Използвайте спринцовка, флакон и игла с подходящ размер за всяка стъпка на прехвърляне.

1) Подготвяне на флакона Terkinly

- а) Извадете от хладилника един флакон Terkinly 4 mg/0,8 ml със **светлосиня** капачка.
- б) Оставете флакона да се темперира до стайна температура за не повече от 1 час.
- в) Внимателно завъртете флакона Terkinly.

НЕ разбърквайте и не разклащайте енергично флакона.

2) Извършване на първото разреждане

- а) Обозначете празен флакон с подходящ размер като „**разреждане А**“.
- б) Прехвърлете **0,8 ml Terkinly** във флакона, обозначен като **разреждане А**.
- в) Прехвърлете **4,2 ml стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)** във флакона, обозначен като **разреждане А**. Първоначалният разреден разтвор съдържа 0,8% епкоритамаб.
- г) Внимателно завъртете флакона, обозначен като **разреждане А** за 30-45 секунди.

3) Извършване на второто разреждане

- а) Обозначете празен флакон с подходящ размер като „**разреждане В**“.
- б) Прехвърлете **2 ml разтвор** от флакона, обозначен като **разреждане А**, във флакона, обозначен като **разреждане В**. Флаконът, обозначен като **разреждане А**, вече не е необходим и трябва да се изхвърли.

- в) Прехвърлете **8 ml** от стерилен разтвор на натриев хлорид **9 mg/ml (0,9%)** във флакона, обозначен като **разреждане В**, за да се получи крайна концентрация от **0,16 mg/ml**.
- г) Внимателно завъртете флакона, обозначен като **разреждане В** за 30-45 секунди.

4) Изтегляне на доза

Изтеглетe **1 ml разреден епкоритамаб** от флакона, обозначен като **разреждане В**, в спринцовка. Флаконът, обозначен като **разреждане В**, вече не е необходим и трябва да се изхвърли.

5) Обозначаване на спринцовката

Обозначете спринцовката с името на продукта, количеството на активното вещество в дозата (**0,16 mg**), датата и часа от деня.

б) Изхвърлете флакона и неизползваното количество Terkinly в съответствие с местните изисквания.

Указания за приготвяне на междинната доза от 0,8 mg – необходимо е 1 разреждане

Използвайте спринцовка, флакон и игла с подходящ размер за всяка стъпка на прехвърляне.

1) Подготвяне на флакона Terkinly

- а) Извадете от хладилника един флакон Terkinly **4 mg/0,8 ml** със **светлосиня** капачка.
- б) Оставете флакона да се темперира до стайна температура за не повече от 1 час.
- в) Внимателно завъртете флакона Terkinly.

НЕ разбърквайте и не разклащайте енергично флакона.

2) Извършване на разреждането

- а) Обозначете празен флакон с подходящ размер като „**разреждане А**“.
- б) Прехвърлете **0,8 ml Terkinly** във флакона, обозначен като **разреждане А**.
- в) Прехвърлете **4,2 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)** във флакона, обозначен като **разреждане А**, за да се получи крайна концентрация от **0,8 mg/ml**.
- г) Внимателно завъртете флакона с **разреждане А** за 30-45 секунди.

3) Изтегляне на дозата

Изтеглетe **1 ml разреден епкоритамаб** от флакона, обозначен като **разреждане А**, в спринцовка. Флаконът, обозначен като **разреждане А**, вече не е необходим и трябва да бъде изхвърлен.

4) Обозначаване на спринцовката

Обозначете спринцовката с името на продукта, количеството на активното вещество в дозата (**0,8 mg**), датата и часа от деня.

5) Изхвърлете флакона и неизползваното количество Terkinly в съответствие с местните изисквания.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Листовка: информация за пациента

Terkinly 48 mg инжекционен разтвор епкоритамаб (epcoritamab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
 - Вашият лекар ще Ви даде карта на пациента. Прочетете я внимателно и следвайте указанията, описани в нея. Носете картата на пациента винаги със себе си.
 - Винаги показвайте картата на пациента на лекаря или медицинската сестра при посещение или ако отидете в болница.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт, или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Terkinly и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Terkinly
3. Как ще Ви се прилага Terkinly
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Terkinly
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Terkinly и за какво се използва

Какво представлява Terkinly

Terkinly е противораково лекарство, което съдържа активното вещество епкоритамаб. Terkinly се използва самостоятелно (монотерапия) за лечение на възрастни пациенти, които имат рак на кръвта, наречен дифузен В-едроклетъчен лимфом (ДВЕКЛ), когато заболяването се е възобновило или не се е повлияло от предишно лечение след поне две предходни терапии.

Как действа Terkinly

Епкоритамаб е специално разработен, за да помогне на имунната Ви система да атакува клетките на рака (лимфома). Епкоритамаб действа, като се прикрепва за имунните и ракови клетки в тялото Ви, свързвайки ги така, че Вашата имунна система да може да унищожи раковите клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Terkinly

Не използвайте Terkinly

Ако сте алергични към епкоритамаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Terkinly.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Terkinly, ако:

- имате настоящи или минали проблеми с нервната система – като припадъци
- имате инфекция
- трябва да Ви бъде поставена ваксина или знаете, че може да се наложи да Ви направят такава в близко бъдеще.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Terkinly.

Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите симптоми на някоя от нежеланите реакции, изброени по-долу, по време на или след лечение с Terkinly. Може да се нуждаете от допълнително медицинско лечение.

- **Синдром на освобождаване на цитокини** – животозастрашаващо състояние, причиняващо повишена температура, повръщане, затруднено дишане/задух, втрисане, ускорен сърдечен пулс, главоболие и замаяване или световъртеж, свързано с лекарства, които стимулират Т-клетките.
– Преди всяка подкожна инжекция може да Ви бъдат дадени лекарства, които спомагат за намаляване на възможните ефекти на синдрома на освобождаване на цитокини.
- **Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки** - симптомите могат да включват проблеми с използването на езика (включително говорене, разбиране, писане и четене), сънливост, обърканост/дезориентация, мускулна слабост, гърчове, оток на част от мозъка и загуба на памет.
- **Синдром на туморен разпад** – някои хора могат да получат необичайни нива на някои соли в кръвта, причинени от бързото разграждане на раковите клетки по време на лечението. Това е синдром на туморен разпад.
 - Вашият лекар или медицинска сестра ще направят кръвни изследвания, за да проверят за това състояние. Преди всяка подкожна инжекция трябва да сте добре хидратирани и може да Ви бъдат дадени други лекарства, които да помогнат за намаляване на високите нива на пикочна киселина. Те могат да помогнат за намаляване на възможните ефекти от синдрома на туморен разпад.
- **Активизиране на тумора** – тъй като Вашият тумор се разрушава, той може да реагира и да изглежда, че се влошава – това се нарича „реакция на активизиране на тумора“.
- **Инфекции** – може да получите признаци на инфекция, като повишена температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, втрисане, кашлица или болка при уриниране, като симптомите могат да варират в зависимост от местоположението на инфекцията в тялото.

Деца и юноши

Terkinly не се препоръчва при деца и юноши под 18 години, тъй като няма информация за употреба в тази възрастова група.

Други лекарства и Terkinly

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или използвате, наскоро сте приемали или използвали, или е възможно да приемате или използвате други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта и билкови лекарства.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Не използвайте Terkinly ако сте бременна, тъй като може да повлияе на нероденото Ви бебе. Вашият лекар може да поиска да направите тест за бременност, преди да започнете лечението.

Контрацепция

Ако сте жена, която може да има деца, трябва да използвате ефективна контрацепция, за да избегнете забременяване, докато приемате Terkinly и най-малко 4 месеца след последната доза Terkinly. Ако забременеете по време на лечението, трябва незабавно да говорите с Вашия лекар.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра за подходящи методи за контрацепция.

Кърмене

Не трябва да кърмите по време на лечението с Terkinly и най-малко 4 месеца след последната доза. Не е известно дали Terkinly преминава в кърмата и дали може да повлияе на бебето Ви.

Фертилитет

Въздействието на Terkinly върху мъжкия и женския фертилитет не е известно.

Шофиране и работа с машини

Поради възможните симптоми на синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефektorни клетки, трябва да внимавате, докато шофирате, карате велосипед или използвате тежки или потенциално опасни машини. Ако в момента имате такива симптоми, избягвайте тези дейности и се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Вижте точка 4 за повече информация относно нежеланите реакции.

Terkinly съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Terkinly съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 21,9 mg сорбитол на флакон, които са еквивалентни на 27,33 mg/ml.

3. Как ще Ви се прилага Terkinly

Лекар с опит в лечението на рак ще се погрижи за Вашето лечение. Следвайте схемата на лечение, обяснена Ви от Вашия лекар.

Terkinly ще Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра като подкожна инжекция.

Terkinly ще Ви бъде прилаган на цикли от по 28 дни съгласно схема на прилагане, предписана от Вашия лекар.

Terkinly ще Ви бъде приложен, съгласно следната схема

Цикъл	Схема на прилагане
Цикли от 1 до 3	Ежеседмично
Цикли от 4 до 9	На всеки две седмици
Цикли 10 и по-нататък	На всеки четири седмици

Могат да Ви бъдат дадени други лекарства, преди да Ви бъде приложен Terkinly. Целта е да се предотвратят реакции като синдром на освобождаване на цитокини и повишена температура по време на Цикъл 1 (и евентуално при бъдещи цикли).

Тези лекарства могат да включват:

- кортикостероиди – като преднизолон или еквивалент
- антихистамин – като дифенхидрамин
- парацетамол

Първата пълна доза (48 mg) Terkinly ще Ви бъде приложена на Цикъл 1, Ден 15. Вашият лекар ще наблюдава как действа лечението Ви и ще Ви помоли да останете в болница в рамките на 24 часа след първата пълна доза (48 mg), защото тогава е най-вероятно да се проявят нежелани реакции като синдром на освобождаване на цитокини, синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки и повишена температура.

Terkinly ще Ви се прилага дотогава, докато Вашият лекар смята, че имате полза от лечението.

Вашият лекар може да отложи или напълно да спре лечението Ви с Terkinly, ако имате определени нежелани реакции.

Ако сте пропуснали да използвате Terkinly

Ако забравите или пропуснете часа си при лекаря, незабавно си запишете нов. За да бъде лечението напълно ефективно, е много важно да не пропускате доза.

Ако сте спрели употребата на Terkinly

Не спирайте лечението с Terkinly, освен ако не сте го обсъдили с Вашия лекар. Това се налага, защото спирането на лечението може да влоши състоянието Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някой от симптомите на следните сериозни нежелани реакции. Може да получите само един или няколко от тези симптоми.

Синдром на освобождаване на цитокини (много честа: може да засегне повече от 1 на 10 души)

Симптомите може да включват:

- повишена температура
- повръщане
- замаяване или световъртеж
- втрисане
- учестен пулс
- затруднено дишане/задух
- главоболие

Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (честа: може да засегне до 1 на 10 души)

- въздействия върху нервната система, като симптомите могат да се проявят дни или седмици след приложението на инжекцията и първоначално може да са едва забележими. Някои от тези симптоми могат да са признаци на сериозна имунна реакция, наречена „синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки“. Симптомите могат да включват:
 - затруднено говорене или писане
 - сънливост
 - обърканост/дезориентация
 - мускулна слабост
 - припадъци
 - загуба на паметта

Синдром на туморен разпад (честа: може да засегне до 1 на 10 души)

Симптомите може да включват:

- повишена температура
- втрисане
- повръщане
- обърканост
- задух
- припадъци
- неравномерен сърдечен ритъм
- тъмна или мътна урина
- необичайна отпадналост
- мускулна или ставна болка

Други нежелани реакции

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някой от симптомите на следните нежелани реакции или ако те се влошат.

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- вирусна инфекция
- пневмония (белодробна инфекция)
- намален апетит
- неравномерен сърдечен ритъм
- болка в костите, ставите, сухожилията и мускулите
- болка в областта на корема
- главоболие
- гадене
- диария
- повръщане
- умора
- реакции на мястото на инжектиране
- повишена температура
- оток

Кръвните изследвания може да покажат:

- ниски нива на вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекцията (неутропения)
- ниски нива на червените кръвни клетки, което може да причини умора, бледа кожа и задух (анемия)
- ниски нива на тромбоцитите в кръвта, което може да доведе до кървене и получаване на синини (тромбоцитопения)

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- повишена температура, дължаща се на инфекция, когато имате ниски нива на белите кръвни клетки (фебрилна неутропения)
- инфекции на горните дихателни пътища
- болезнени, подути лимфни възли, болка в гръдния кош, кашлица или затруднено дишане, болка на мястото на тумора (активизиране на тумора)
- гъбични инфекции (причинени от вид микроби, наречени гъбички)
- инфекция на кожата
- животозастрашаваща реакция на организма към инфекция (сепсис)
- намаляване на вид бели кръвни клетки, наречени лимфоцити, което може да повлияе на способността на организма да се бори с инфекции (лимфопения)
- бързо разпадане на туморни клетки, което води до химични промени в кръвта и увреждане на органи, включително бъбреци, сърце и черен дроб (синдром на туморен разпад)
- събиране на течност около белите дробове, която може да затрудни дишането (плеврален излив)
- обрив
- сърбеж (пруритус)

Кръвните изследвания може да покажат:

- ниски стойности в кръвта на фосфати, калий, магнезий или натрий
- повишено ниво на креатинина в кръвта, който се получава вследствие на разграждане на мускулната тъкан
- повишено ниво на чернодробните ензими в кръвта, което може да показва проблеми с черния дроб

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Terkinly

Terkinly ще се съхранява от лекаря, медицинската сестра или фармацевта в болницата или клиниката. За да се съхранява правилно Terkinly:

- Трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Лекарството да не се използва след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до: “. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C - 8°C).
- Да не се замразява.
- Флаконът трябва да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Ако не се използва веднага, приготвеният разтвор може да се съхранява до 24 часа при 2°C - 8°C от момента на приготвяне.
- В рамките на тези 24 часа приготвеният разтвор може да се съхранява до 12 часа при стайна температура (20°C - 25°C) от началото на приготвяне на дозата до приложението.
- Преди употреба разтворът трябва да се остави да се темперира до стайна температура.

Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт ще изхвърли неизползаното лекарство в съответствие с местните изисквания. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Terkinly

- Активното вещество е епкоритамаб. Всеки флакон 0,8 ml съдържа 48 mg епкоритамаб при концентрация 60 mg/ml.
- Другите съставки са натриев ацетат трихидрат, оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 80, вода за инжекции (вижте точка 2 „Terkinly съдържа натрий” и „Terkinly съдържа сорбитол”).

Как изглежда Terkinly и какво съдържа опаковката

Terkinly е инжекционен разтвор. Той е безцветен до бледожълт разтвор, предоставян в стъклен флакон.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 22983201

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 hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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 Biofarmaceutvska 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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т.нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Подробна и актуализирана информация за този продукт е достъпна също чрез сканиране със смартфон на QR кода, посочен по-долу или върху външната картонена опаковка. Същата информация е налична и на следния URL адрес: www.tepkinly.eu.

QR код, който ще бъде включен

За да чуете или поискате копие от тази листовка на <Брайл>, <едър шрифт> или <аудио>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Епкоритамаб се приготвя и прилага като подкожна инжекция.
Всеки флакон епкоритамаб е предназначен само за еднократна употреба.

Всеки флакон съдържа излишък от лекарствения продукт, което позволява изтегляне на обозначеното количество.

Епкоритамаб трябва да се приготвя и прилага от медицински специалист като се използва асептична техника - **Не е необходимо разреждане.**

Флаконът Terkinly 48 mg се предоставя като готов за употреба разтвор, който не се нуждае от разреждане преди прилагане. Не е необходимо филтриране на разтвора.

Преди приложение епкоритамаб трябва да се провери визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета. Инжекционният разтвор трябва да е безцветен до бледожълт разтвор. Разтворът не трябва да се използва, ако е с променен цвят, мътен или ако в него има чужди частици.

1)	Подготвяне на флакона Terkinly а) Извадете от хладилника един флакон Terkinly 48 mg с оранжева капачка. б) Оставете флакона да се темперира до стайна температура за не повече от 1 час. в) Внимателно завъртете флакона Terkinly. НЕ разбърквайте и не разклащайте енергично флакона.
2)	Изтегляне на доза Изтеглете 0,8 ml Terkinly в спринцовка.
3)	Обозначаване на спринцовката Обозначете спринцовката с името на продукта, количеството на активното вещество в дозата (48 mg), датата и часа от деня.
4)	Изхвърлете флакона и неизползаното количество Terkinly в съответствие с местните изисквания.

Съхранение на приготвен разтвор на Terkinly

- Използвайте незабавно или съхранявайте разтвора на Terkinly в хладилник и го предпазвайте от светлина до 24 часа при 2°C - 8°C от момента на приготвяне.
- В рамките на тези 24 часа, разтворът на Terkinly може да се съхранява до 12 часа при стайна температура от началото на приготвяне на дозата до приложението.
- Минимизирайте излагането на дневна светлина.
- Оставете разтвора на Terkinly да се темперира до стайна температура преди приложение.
- Изхвърлете неизползания разтвор на Terkinly след допустимото време за съхранение.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.