

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tepkinly 4 mg/0,8 ml injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 0,8ml injekční lahvička obsahuje 4 mg epkoritamabu o koncentraci 5 mg/ml.

Injekční lahvička obsahuje určité množství přípravku navíc, což umožňuje odebrat množství uvedené na štítku.

Epkoritamab je humanizovaná bispecifická protilátka imunoglobulin G1 (IgG1) proti antigenům CD3 a CD20 produkovaná v ovariálních buňkách čínského křečička (CHO) technologií rekombinantní DNA.

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička přípravku Tepkinly obsahuje 21,9 mg sorbitolu a 0,42 mg polysorbátu 80. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Bezbarvý až mírně nažloutlý roztok s pH 5,5 a osmolalitou přibližně 211 mosm/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tepkinly je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po dvou nebo více liniích systémové léčby.

Přípravek Tepkinly je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL) po dvou nebo více liniích systémové léčby.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Tepkinly smí být podáván pouze pod dohledem zdravotnického pracovníka kvalifikovaného v podávání protinádorové terapie. Před podáním epkoritamabu v cyklu 1 má být k dispozici alespoň 1 dávka tocilizumabu pro použití v případě syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrom, CRS). Do 8 hodin od použití předchozí dávky tocilizumabu má být zajištěn přístup k další dávce tocilizumabu.

### Dávkování

#### *Doporučená premedikace a plán dávkování*

Přípravek Tepkinly se má podávat v souladu s následujícím plánem vzestupné titrace dávek ve

28denních cyklech, jak je uvedeno v tabulce 1 pro pacienty s difuzním velkobuněčným B-lymfomem a v tabulce 2 pro pacienty s folikulárním lymfomem.

**Tabulka 1 Dvoustupňový plán vzestupné titrace dávek přípravku Tepkinly pro pacienty s difuzním velkobuněčným B-lymfomem**

Plán dávkování	Cyklus léčby	Dny	Dávka epkoritamabu (mg) <sup>a</sup>
Každý týden	Cyklus 1	1	0,16 mg (1. stupeň dávky)
		8	0,8 mg (2. stupeň dávky)
		15	48 mg (první plná dávka)
		22	48 mg
Každý týden	Cykly 2–3	1, 8, 15, 22	48 mg
Každé dva týdny	Cykly 4–9	1, 15	48 mg
Každé čtyři týdny	Cykly 10+	1	48 mg

<sup>a</sup>0,16 mg je přípravná dávka, 0,8 mg je přechodná dávka a 48 mg je plná dávka.

**Tabulka 2 Třístupňový plán vzestupné titrace dávek přípravku Tepkinly pro pacienty s folikulárním lymfomem**

Plán dávkování	Cyklus léčby	Dny	Dávka epkoritamabu (mg) <sup>a</sup>
Každý týden	Cyklus 1	1	0,16 mg (1. stupeň dávky)
		8	0,8 mg (2. stupeň dávky)
		15	3 mg (3. stupeň dávky)
		22	48 mg (první plná dávka)
Každý týden	Cykly 2–3	1, 8, 15, 22	48 mg
Každé dva týdny	Cykly 4–9	1, 15	48 mg
Každé čtyři týdny	Cykly 10+	1	48 mg

<sup>a</sup>0,16 mg je přípravná dávka, 0,8 mg je přechodná dávka, 3 mg je druhá přechodná dávka a 48 mg je plná dávka.

Přípravek Tepkinly má být podáván, dokud nedojde k progresi onemocnění nebo k nepřijatelné toxicitě.

Podrobnosti týkající se doporučené premedikace kvůli syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) jsou uvedeny v tabulce 3.

**Tabulka 3 Premedikace epkoritamabu**

Cyklus	Pacient vyžadující premedikaci	Premedikace	Podání
<b>Cyklus 1</b>	Všichni pacienti	Dexamethason <sup>b</sup> (15 mg perorálně nebo intravenózně) nebo prednisolon (100 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní přípravek	<ul style="list-style-type: none"> <li>30–120 minut před podáním epkoritamabu v období, kdy je podáván každý týden</li> <li>A po tři následující dny po podání epkoritamabu v období, kdy je podáván každý týden, v cyklu 1</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difenhydramin (50 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní přípravek</li> <li>• Paracetamol (650 až 1 000 mg perorálně)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30–120 minut před podáním eporitamabu v období, kdy je podáván každý týden</li> </ul>
<b>Cykly 2 a další</b>	Pacienti, u kterých se s předchozí dávkou objevil CRS stupně 2 nebo 3 <sup>a</sup>	Dexamethason <sup>b</sup> (15 mg perorálně nebo intravenózně) nebo prednisolon (100 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní přípravek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30–120 minut před dalším podání eporitamabu po příhodě CRS stupně 2 nebo 3<sup>a</sup></li> <li>• A po tři následující dny po dalším podání eporitamabu, dokud nebude eporitamab podáván bez následného CRS jakéhokoli stupně</li> </ul>
<sup>a</sup> Léčba eporitamabem bude trvale ukončena u pacientů po příhodě CRS stupně 4. <sup>b</sup> Na základě výsledků optimalizační studie GCT3013-01 je pro profylaxi CRS upřednostňovaným kortikosteroidem dexamethason.			

Důrazně se doporučuje použít profylaxi proti pneumonii způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PCP) a infekcím způsobeným herpetickými viry zejména během souběžného podávání steroidů.

Přípravek Tepkinly má být podáván přiměřeně hydratovaným pacientům.

Všem pacientům se důrazně doporučuje, aby během cyklu 1 dodržovali následující pokyny pro příjem tekutin, pokud to není z lékařského hlediska kontraindikováno:

- před každým podáním eporitamabu vypít 2-3 l tekutin během 24 hodin.
- před každým podáním eporitamabu vysadit antihypertenziva po dobu 24 hodin.
- v den podání eporitamabu podat 500 ml izotonického roztoku intravenózně před podáním dávky, A
- vypít 2-3 l tekutin během 24 hodin po každém podání eporitamabu.

Doporučuje se, aby pacienti se zvýšeným rizikem klinického syndromu nádorového rozpadu (CTLS) dostali hydratační a profylaktickou léčbu přípravkem snižujícím množství kyseliny močové.

Po podání eporitamabu mají být pacienti monitorováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky CRS a/nebo syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), a léčení podle aktuálních doporučených postupů. Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích spojených s CRS a ICANS a o nutnosti vyhledat okamžitě lékařskou pomoc, kdykoli se u nich známky nebo příznaky objeví (viz bod 4.4).

Pacienti s DLBCL mají být hospitalizováni po dobu 24 hodin po podání první plné dávky 48 mg v 15. dni cyklu 1, aby bylo možné monitorovat známky a příznaky CRS a/nebo ICANS..

#### Úpravy dávky a zvládnání nežádoucích účinků

##### *Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)*

U pacientů léčených eporitamabem se může rozvinout CRS.

Vyhodnoťte a vyřešte další příčiny horečky, hypoxie a hypotenze. Existuje-li podezření na CRS, zahajte léčbu podle doporučení v tabulce 4. Pacienti, u kterých se objevil CRS, musí být během příštího plánovaného podávání eporitamabu častěji sledováni.

**Tabulka 4 Stupně CRS a pokyny k léčbě**

Stupeň <sup>a</sup>	Doporučená terapie	Úprava dávky epkoritamabu
<p><b>Stupeň 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Horečka (teplota <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul>	<p>Poskytněte podpůrnou péči, např. antipyretika a intravenózní hydrataci</p> <p>Je možné zahájit podání dexamethasonu<sup>b</sup></p> <p>V případech pokročilého věku, vysoké nádorové zátěže, cirkulujících nádorových buněk, horečky refrakterní na antipyretika</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Má se zvážit anticypokinová terapie, tocilizumab<sup>d</sup></li> </ul> <p>Terapii v případě CRS se souběžným ICANS najdete v <b>tabulce 5</b></p>	<p>Pozastavte podávání epkoritamabu, dokud příhoda CRS nevyjmizí</p>
<p><b>Stupeň 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Horečka (teplota <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p>a</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hypotenze, která nevyžaduje vazopresory</li> </ul> <p>a/nebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hypoxie, která vyžaduje terapii nízkým průtokem kyslíku<sup>e</sup> nosní kanylou nebo tzv. blow-by</li> </ul>	<p>Poskytněte podpůrnou péči, např. antipyretika a intravenózní hydrataci</p> <p>Má se zvážit podání dexamethasonu<sup>b</sup></p> <p>Doporučuje se anticypokinová terapie, tocilizumab<sup>d</sup></p> <p>Je-li CRS refrakterní na dexamethason a tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mají se podávat intravenózně jiná imunosupresiva<sup>g</sup> a methylprednisolon 1 000 mg/den až do klinického zlepšení</li> </ul> <p>Terapii v případě CRS se souběžným ICANS najdete v <b>tabulce 5</b></p>	<p>Pozastavte podávání epkoritamabu, dokud příhoda CRS nevyjmizí</p>

Stupeň <sup>a</sup>	Doporučená terapie	Úprava dávky epkoritamabu
<p><b>Stupeň 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Horečka (teplota <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p>a</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hypotenze, která vyžaduje vazopresor s vazopresinem nebo bez něj</li> </ul> <p>a/nebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hypoxie, která vyžaduje terapii vysokým průtokem kyslíku<sup>f</sup> podanou nosní kanylou, obličejovou maskou, nedýchací maskou nebo venturiho maskou</li> </ul>	<p>Poskytněte podpůrnou péči, např. antipyretika a intravenózní hydrataci</p> <p>Má se podat dexamethason<sup>c</sup></p> <p>Doporučuje se podat anticytokinovou terapii, tocilizumab<sup>d</sup></p> <p>Je-li CRS refrakterní na dexamethason a tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mají se podávat intravenózně jiná imunosupresiva<sup>g</sup> a methylprednisolon 1 000 mg/den až do klinického zlepšení</li> </ul> <p>Terapii v případě CRS se souběžným ICANS najdete v <b>tabulce 5</b></p>	<p>Pozastavte podávání epkoritamabu, dokud příhoda CRS nevyjmizí</p> <p>V případě, že příhoda CRS stupně 3 trvá déle než 72 hodin, podávání epkoritamabu má být ukončeno</p> <p>Pokud nastanou více než 2 příhody CRS stupně 3, i když je každá příhoda během 72 hodin vyřešena do stupně 2, podávání epkoritamabu má být ukončeno</p>
<p><b>Stupeň 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Horečka (teplota <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p>a</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hypotenze, která vyžaduje <math>\geq 2</math> vazopresory (s výjimkou vazopresinu)</li> </ul> <p>a/nebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hypoxie, která vyžaduje ventilaci pozitivním tlakem (např. CPAP, BiPAP, intubace a mechanická ventilace)</li> </ul>	<p>Poskytněte podpůrnou péči, např. antipyretika a intravenózní hydrataci</p> <p>Má se podat dexamethason<sup>c</sup></p> <p>Doporučuje se podat anticytokinovou terapii, tocilizumab<sup>d</sup></p> <p>Je-li CRS refrakterní na dexamethason a tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mají se podávat intravenózně jiná imunosupresiva<sup>g</sup> a methylprednisolon 1 000 mg/den až do klinického zlepšení</li> </ul> <p>Terapii v případě CRS se souběžným ICANS najdete v <b>tabulce 5</b></p>	<p>Trvale ukončete podávání epkoritamabu</p>
<p><sup>a</sup>Stupeň CRS určen podle kritérií shody ASTCT</p> <p><sup>b</sup>Dexamethason se má podat v dávce 10–20 mg na den (nebo ekvivalentní přípravek)</p> <p><sup>c</sup>Dexamethason se má podat v dávce 10–20 mg intravenózně každých 6 hodin</p> <p><sup>d</sup>Tocilizumab 8 mg/kg intravenózně v průběhu 1 hodiny (nesmí přesáhnout 800 mg v jedné dávce). V případě potřeby opakujte podání tocilizumabu nejméně po 8 hodinách. Maximálně 2 dávky během 24hodinového období</p> <p><sup>e</sup>Terapie s nízkým průtokem kyslíku je definována jako kyslík dodávaný rychlostí <math>&lt; 6</math> litrů/minutu</p> <p><sup>f</sup>Terapie s vysokým průtokem kyslíku je definována jako kyslík dodávaný rychlostí <math>\geq 6</math> litrů/minutu</p> <p><sup>g</sup>Riegler L et al. (2019)</p>		

*Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)*

Pacienti mají být monitorováni kvůli známkám a příznakům ICANS. Mají být vyloučeny další příčiny neurologických příznaků. Existuje-li podezření na ICANS, zahajte léčbu podle doporučení v tabulce 5.

**Tabulka 5 Stupně ICANS a pokyny k léčbě**

Stupeň <sup>a</sup>	Doporučená terapie	Úprava dávky eporitamabu
<p><b>Stupeň 1<sup>b</sup></b> Skóre ICE<sup>c</sup> 7–9<sup>b</sup> nebo snížený stupeň vědomí<sup>b</sup>: spontánní probuzení</p>	<p>Léčba dexamethasonem<sup>d</sup></p> <p>Zvažte podávání nesedativních antiepileptik (např. levetiracetam), dokud ICANS nevyjmizí</p> <p>Bez souběžného CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedoporučuje se anticytokinová terapie</li> </ul> <p>Pro ICANS se souběžným CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Léčba dexamethasonem<sup>d</sup></li> <li>• Je-li to možné, zvolte jinou imunosupresivní terapii<sup>e</sup> než tocilizumab</li> </ul>	<p>Pozastavte podávání eporitamabu, dokud příhoda nevyjmizí</p>
<p><b>Stupeň 2<sup>b</sup></b> Skóre ICE<sup>c</sup> 3–6 nebo snížený stupeň vědomí<sup>b</sup>: probuzení hlasem</p>	<p>Léčba dexamethasonem<sup>f</sup></p> <p>Zvažte podávání nesedativních antiepileptik (např. levetiracetam), dokud ICANS nevyjmizí</p> <p>Bez souběžného CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedoporučuje se anticytokinová terapie</li> </ul> <p>Pro ICANS se souběžným CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Léčba dexamethasonem<sup>d</sup></li> <li>• Je-li to možné, zvolte jinou imunosupresivní terapii<sup>e</sup> než tocilizumab</li> </ul>	<p>Pozastavte podávání eporitamabu, dokud příhoda nevyjmizí</p>
<p><b>Stupeň 3<sup>b</sup></b> Skóre ICE<sup>c</sup> 0–2 nebo snížený stupeň vědomí<sup>b</sup>: probuzení pouze na dotykový podnět nebo</p> <p>epileptické záchvaty<sup>b</sup>, buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakýkoli klinický záchvat, fokální nebo generalizovaný, který rychle vymizí</li> </ul> <p>nebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nekonvulzivní záchvaty na elektroencefalogramu (EEG), které vymizí</li> </ul>	<p>Léčba dexamethasonem<sup>g</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedoje-li k odpovědi, zahajte podávání methylprednisolonu 1 000 mg/den</li> </ul> <p>Zvažte podávání nesedativních antiepileptik (např. levetiracetam), dokud ICANS nevyjmizí</p> <p>Bez souběžného CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedoporučuje se anticytokinová terapie</li> </ul> <p>Pro ICANS se souběžným CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Léčba dexamethasonem</li> </ul>	<p>Trvale ukončete podávání eporitamabu</p>

Stupeň <sup>a</sup>	Doporučená terapie	Úprava dávky epkoritamabu
<p>po zákroku, nebo zvýšený intrakraniální tlak: fokální/lokální edém<sup>b</sup> na neurozobrazování<sup>c</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ nedojde-li k odpovědi, zahajte podávání methylprednisolonu 1 000 mg/den</li> <li>• Je-li to možné, zvolte jinou imunosupresivní terapii<sup>c</sup> než tocilizumab</li> </ul>	
<p><b>Stupeň 4<sup>b</sup></b> Skóre ICE<sup>c, b</sup> 0</p> <p>nebo snížený stupeň vědomí<sup>b</sup>, buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacienta není možné probudit nebo k probuzení vyžaduje silné či opakující se dotykové podněty, nebo</li> <li>• stupor či kóma, nebo</li> </ul> <p>epileptické záchvaty<sup>b</sup>, buď:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• život ohrožující prolongovaný záchvat (&gt; 5 minut), nebo</li> <li>• opakované klinické nebo elektrické záchvaty bez návratu do výchozího stavu mezi nimi,</li> </ul> <p>nebo motorické nálezy<sup>b</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hluboká fokální motorická slabost, např. hemiparéza či paraparéza, nebo zvýšený intrakraniální tlak / mozkový edém<sup>b</sup> se známkami a příznaky, jako je:</li> <li>• difúzní mozkový edém na neurozobrazování nebo</li> <li>• decerebrační či dekortikační pózování,</li> </ul> <p>nebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obrna VI. kraniálního nervu, nebo</li> <li>• edém papily, nebo</li> <li>• Cushingova triáda</li> </ul>	<p>Léčba dexamethasonem<sup>g</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedojde-li k odpovědi, zahajte podávání methylprednisolonu 1 000 mg/den</li> </ul> <p>Zvažte podávání nesedativních antiepileptik (např. levetiracetam), dokud ICANS nevyjmizí</p> <p>Bez souběžného CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedoporučuje se anticytokinová terapie</li> </ul> <p>Pro ICANS se souběžným CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Léčba dexamethasonem <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nedojde-li k odpovědi, zahajte podávání methylprednisolonu 1 000 mg/den</li> </ul> </li> <li>• Je-li to možné, zvolte jinou imunosupresivní terapii<sup>c</sup> než tocilizumab</li> </ul>	<p>Trvale ukončete podávání epkoritamabu</p>
<p><sup>a</sup>Stupeň ICANS určen podle kritérií shody ICANS ASTCT  <sup>b</sup>Stupeň ICANS je určen nejčastější závažnou příhodou (skóre ICE, stupeň vědomí, epileptické záchvaty, motorické nálezy, zvýšené ICP / mozkový edém), kterou nelze přičíst jiné příčině.</p>		



Stupeň <sup>a</sup>	Doporučená terapie	Úprava dávky epkoritamabu
<sup>c</sup> Je-li možné pacienta probudit a provést u něj hodnocení encefalopatie spojené s imunitními efektorovými buňkami (ICE), zhodnoťte: orientaci (je-li orientován v roce, měsíci, městě, nemocnici = 4 body); názvy (pojmenuje-li 3 předměty, např. časový bod na hodinách, pero, knoflík = 3 body); schopnost následovat pokyny (např. „ukážte mi dva prsty“ nebo „zavřete oči a vyplázněte jazyk“ = 1 bod); psaní (schopnost napsat běžnou větu = 1 bod); a pozornost (počítat pozpátku od 100 do deseti = 1 bod). Není-li pacienta možné vzbudit a provést hodnocení ICE (stupeň 4 ICANS) = 0 bodů. <sup>d</sup> Dexamethason se má podat v dávce 10 mg intravenózně každých 12 hodin <sup>e</sup> Riegler L et al. (2019) <sup>f</sup> Dexamethason 10–20 mg intravenózně každých 12 hodin <sup>g</sup> Dexamethason 10–20 mg intravenózně každých 6 hodin		

**Tabulka 6 Doporučené úpravy dávky v případě ostatních nežádoucích účinků**

Nežádoucí účinek <sup>1</sup>	Závažnost <sup>1</sup>	Opatření
Infekce (viz bod 4.4)	Stupně 1–4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysaďte epkoritamab u pacientů s aktivní infekcí, dokud není infekce vyřešena</li> <li>• U stupně 4 zvažte trvalé ukončení léčby epkoritamabem</li> </ul>
Neutropenie nebo febrilní neutropenie (viz bod 4.8)	Absolutní počet neutrofilů menší než $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysaďte epkoritamab, dokud není absolutní počet neutrofilů <math>0,5 \times 10^9/l</math> nebo vyšší</li> </ul>
Trombocytopenie (viz bod 4.8)	Počet trombocytů menší než $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysaďte epkoritamab, dokud není počet trombocytů <math>50 \times 10^9/l</math> nebo vyšší</li> </ul>
Ostatní nežádoucí účinky (viz bod 4.8)	Stupeň 3 nebo vyšší	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysaďte epkoritamab, dokud není toxicita vyřešena na stupeň 1 nebo na výchozí hodnotu</li> </ul>
<sup>1</sup> podle terminologických kritérií nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu (NCI CTCAE), verze 5.0.		

#### Zmeškaná nebo zpožděná dávka

##### *Difuzní velkobuněčný B-lymfom*

Opakování přípravného cyklu (stejný jako cyklus 1 se standardní profylaxí CRS) je vyžadováno:

- je-li mezi přípravnou dávkou (0,16 mg) a přechodnou dávkou (0,8 mg) více než 8 dnů nebo
- je-li mezi přechodnou dávkou (0,8 mg) a první plnou dávkou (48 mg) více než 14 dnů nebo
- je-li mezi plnými dávkami více než 6 týdnů (48 mg).

Po opakování přípravného cyklu je třeba léčbu pacienta obnovit 1. dnem dalšího plánovaného cyklu léčby (následujícím po cyklu, během něhož došlo ke zpoždění dávky).

##### *Folikulární lymfom*

Opakování přípravného cyklu (stejný jako cyklus 1 se standardní profylaxí CRS) je vyžadováno:

- je-li mezi přípravnou dávkou (0,16 mg) a přechodnou dávkou (0,8 mg) více než 8 dnů, nebo

- je-li mezi přechodnou dávkou (0,8 mg) a druhou přechodnou dávkou (3 mg) více než 8 dnů, nebo
- je-li mezi druhou přechodnou dávkou (3 mg) a první plnou dávkou (48 mg) více než 14 dnů, nebo
- je-li mezi jakýmkoli dvěma plnými dávkami (48 mg) více než 6 týdnů.

Po opakování přípravného cyklu je třeba léčbu pacienta obnovit 1. dnem dalšího plánovaného cyklu léčby (následujícím po cyklu, během něhož došlo ke zpoždění dávky).

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

Úpravy dávky nejsou u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin považovány za nezbytné. Epkoritamab nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin až terminálním stadiem onemocnění ledvin.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin až terminálním stadiem onemocnění ledvin nelze podat žádné doporučení k úpravě dávky (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Úpravy dávky nejsou u pacientů s lehkou poruchou funkce jater považovány za nezbytné.

Epkoritamab nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (definovanou jako celkový bilirubin > 3násobek ULN a jakákoli hladina AST) a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (definovaná jako celkový bilirubin > 1,5- až 3násobek ULN a jakákoli hladina AST) jsou údaje omezené. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater nelze podat žádné doporučení k úpravě dávky (viz bod 5.2).

#### *Starší pacienti*

U pacientů ve věku  $\geq 65$  let není nutná žádná úprava dávky (viz body 5.1 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Tepkinly u dětí do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Přípravek Tepkinly je určen k subkutánnímu podání. Má se podávat výhradně subkutánní injekcí, nejlépe do dolní části břicha nebo stehna. Doporučuje se měnit místo injekce z levé strany na pravou a naopak, zejména v případě plánu s podáváním každý týden (tj. cyklus 1–3).

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

### Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

U pacientů, kteří dostávali epkoritamab, se objevil CRS, který může být život ohrožující nebo fatální. Nejčastější známky a příznaky CRS zahrnují pyrexii, hypotenzi a hypoxii. Ostatní známky a příznaky CRS, které se objevily u více než dvou pacientů, zahrnují zimnici, tachykardii, bolest hlavy a dyspnoi.

Většina příhod CRS se objevila v cyklu 1 a byla spojena s první plnou dávkou epkoritamabu. Podávejte profylaktické kortikosteroidy, abyste snížili riziko CRS (viz bod 4.2).

Po podání epkoritamabu mají být pacienti monitorováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky CRS.

Při prvních známkách nebo příznacích CRS má být podle potřeby zahájena podpůrná péče tocilizumabem a/nebo kortikosteroidy (viz bod 4.2, tabulka 4). Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích spojených s CRS a o nutnosti kontaktovat zdravotnického pracovníka a vyhledat okamžitou lékařskou pomoc, kdykoli se u nich známky nebo příznaky objeví. Zvládnutí CRS může vyžadovat buď dočasné zpoždění, nebo ukončení podávání epkoritamabu podle závažnosti CRS (viz bod 4.2).

Pacienti s DLBCL mají být hospitalizováni po dobu 24 hodin po podání první plné dávky 48 mg v 15. dni cyklu 1, aby bylo možné monitorovat známky a příznaky CRS.

### Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), včetně fatální příhody, se objevil u pacientů, kteří dostávali epkoritamab. ICANS se může projevat jako afázie, změna úrovně vědomí, zhoršení kognitivních schopností, motorická slabost, epileptické záchvaty a edém mozku.

K většině případů ICANS došlo v cyklu 1 léčby epkoritamabem, ale některé se objevily se zpožděným nástupem.

Po podání epkoritamabu mají být pacienti monitorováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky ICANS.

Při prvních známkách a příznacích ICANS má být podle potřeby zahájena léčba kortikosteroidy a nesedativními antiepileptiky (viz bod 4.2, tabulka 5). Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích spojených s ICANS a o možnosti zpožděného nástupu příhod. Pacienti mají být poučeni, aby kontaktovali zdravotnického pracovníka a vyhledali okamžitou lékařskou pomoc, kdykoli se u nich známky nebo příznaky objeví. Podávání epkoritamabu má být odloženo nebo ukončeno dle doporučení (viz bod 4.2).

Pacienti s DLBCL mají být hospitalizováni po dobu 24 hodin po podání první plné dávky 48 mg v 15. dni cyklu 1, aby bylo možné monitorovat známky a příznaky ICANS.

### Závažné infekce

Léčba epkoritamabem může vést ke zvýšenému riziku infekce. U pacientů léčených epkoritamabem v klinických studiích byly pozorovány závažné nebo smrtelné infekce (viz bod 4.8).

U pacientů s klinicky významnými aktivními systémovými infekcemi je třeba se podávání epkoritamabu vyvarovat.

Dle potřeby se mají před léčbou epkoritamabem a během ní podávat profylaktické antimikrobiální přípravky (viz bod 4.2). U pacientů je třeba před podáním epkoritamabu a po něm sledovat známky a příznaky infekce a příslušným způsobem je léčit. V případě febrilní neutropenie je třeba pacienty vyšetřit na infekci a léčit je antibiotiky, tekutinami a další podpůrnou péčí v souladu s místními pokyny.

### Syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS)

U pacientů, kterým byl podáván epkoritamab, byl hlášen TLS (viz bod 4.8). Pacientům se zvýšeným rizikem TLS se doporučuje hydratace a profylaktická léčba přípravkem snižujícím hladinu kyseliny močové. Pacienti mají být sledováni z hlediska příznaků TLS, zejména pacienti s vysokou nádorovou zátěží nebo rychle proliferujícími nádory a pacienti se sníženou funkcí ledvin. U pacientů je třeba sledovat biochemické parametry krve a abnormality mají být neprodleně řešeny.

### Vzplanutí nádoru (tumour flare)

U pacientů léčených epkoritamabem bylo hlášeno vzplanutí nádoru (viz bod 4.8). Projevy mohou zahrnovat lokalizovanou bolest a otok. V souladu s mechanismem účinku epkoritamabu je vzplanutí nádoru pravděpodobně způsobeno přílivem T-buněk do místa nádoru po podání epkoritamabu.

Nebyly identifikovány žádné specifické rizikové faktory pro vzplanutí nádoru; u pacientů s objemnými nádory umístěnými v těsné blízkosti dýchacích cest a/nebo životně důležitého orgánu existuje nicméně zvýšené riziko ohrožení a morbidity v důsledku masivního efektu sekundárně způsobeného vzplanutím nádoru. U pacientů léčených epkoritamabem mají být monitorována a vyhodnocována anatomická místa kritická pro vzplanutí nádoru.

### CD-20 negativní onemocnění

Jsou k dispozici pouze omezené údaje týkající se pacientů s CD-20 negativním DLBCL a pacientů s CD-20 negativním FL léčených epkoritamabem, a je možné, že pacienti s CD-20 negativním DLBCL a pacienti s CD-20 negativním FL mohou mít menší přínos z léčby ve srovnání s pacienty s CD-20 pozitivním DLBCL resp. s pozitivním FL. Mají být zvažena možná rizika a přínosy spojené s léčbou epkoritamabem u pacientů s CD-20 negativním DLBCL a FL .

### Karta pacienta

Lékař musí informovat pacienta o rizicích CRS a ICANS a jakýchkoli známkách nebo příznacích CRS a ICANS. Pacienti musí být poučeni, aby v případě výskytu známek a příznaků CRS a/nebo ICANS okamžitě vyhledali lékařskou pomoc. Pacientům musí být předána karta pacienta a mají být poučeni, aby tuto kartu měli vždy u sebe. Tato karta popisuje příznaky CRS a ICANS, které by v případě výskytu měly pacienta přimět k okamžitému vyhledání lékařské pomoci.

### Imunizace

Během terapie epkoritamabem se nesmí podat živé a/nebo atenuované vakcíny. Nebyly provedeny studie u pacientů, kteří dostali živé vakcíny.

### Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 21,9 mg sorbitolu v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 27,33 mg/ml.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,42 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,4 mg/ml. Polysorbát 80 může způsobovat alergické reakce.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Přechodné zvýšení určitých prozánětlivých cytokinů epkoritamabem může potlačovat aktivity enzymu CYP450. Při zahájení terapie epkoritamabem u pacientů léčených substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem je třeba zvážit terapeutické sledování.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u žen

Ženám ve fertilním věku má být doporučeno používat během léčby epkoritamabem a ještě alespoň 4 měsíce po poslední dávce účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby epkoritamabem ověřte, zda ženy ve fertilním věku nejsou těhotné.

##### Těhotenství

S ohledem na mechanismus účinku může epkoritamab, je-li podáván těhotným ženám, způsobit poškození plodu, včetně B-lymfopenie a změny normálních imunitních odpovědí. Údaje o podávání epkoritamabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Reprodukční studie na zvířatech nebyly s epkoritamabem provedeny. IgG1 protilátky, např. epkoritamab, mohou procházet placentou a vést k expozici plodu. Informujte těhotné ženy o možném riziku pro plod. Podávání epkoritamabu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

##### Kojení

Není známo, zda se epkoritamab vylučuje do lidského mateřského mléka, ani jaké jsou jeho účinky na tvorbu mléka. Protože je známo, že IgG jsou přítomny v mléku, může dojít k expozici novorozence prostřednictvím laktačního přenosu. Kojení má být během léčby epkoritamabem a alespoň 4 měsíce po poslední dávce přerušeno.

##### Fertilita

S epkoritamabem nebyly provedeny žádné studie fertility (viz bod 5.3). Účinek epkoritamabu na mužskou a ženskou fertilitu není znám.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Epkoritamab má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Kvůli možnému ICANS musí být pacientům doporučeno, aby během řízení, jízdy na kole nebo obsluhování těžkých či potenciálně nebezpečných strojů byli opatrní (nebo v případě výskytu příznaků se dané činnosti vyvarovali).

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost epkoritamabu byla hodnocena v nerandomizované jednoramenné studii GCT3013-01 u 382 pacientů s relabujícím nebo refrakterním velkobuněčným B-lymfomem (n=167), folikulárním lymfomem (n=129) a folikulárním lymfomem (léčeným podle třístupňového plánu vzestupné titrace dávek n=86) po dvou nebo více liniích systémové terapie a zahrnovala všechny pacienty, kteří byli zařazeni do ramena s 48mg dávkou a dostali alespoň jednu dávku epkoritamabu.

Medián trvání expozice epkoritamabu byl 4,9 měsíce (rozmezí: <1 až 30 měsíců).

Nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 20\%$ ) byly CRS, reakce v místě vpichu injekce, únava, virová infekce, neutropenie, muskuloskeletální bolest, pyrexie a průjem.

Závažné nežádoucí účinky se objevily u 50 % pacientů. Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem ( $\geq 10\%$ ) byl syndrom z uvolnění cytokinů (34 %). U čtrnácti pacientů (3,7 %) se objevil fatální

nežádoucí účinek (pneumonie u 9 (2,4 %) pacientů, virová infekce u 4 (1,0 %) pacientů a ICANS u 1 (0,3 %) pacienta).

Nežádoucí účinky, které vedly k ukončení léčby, se objevily u 6,8 % pacientů. K ukončení podávání epkoritamabu v důsledku pneumonie došlo u 14 (3,7 %) pacientů, virové infekce u 8 (2,1 %) pacientů, únavy u 2 (0,5 %) pacientů a CRS, ICANS nebo průjmu vždy u 1 (0,3 %) pacienta.

Ke zpoždění podání dávky v důsledku nežádoucích účinků došlo u 42 % pacientů. Nežádoucí účinky, které vedly ke zpoždění podání dávky ( $\geq 3$  %), byly virové infekce (17 %), CRS (11 %), neutropenie (5,2 %), pneumonie (4,7 %), infekce horních cest dýchacích (4,2 %) a pyrexie (3,7 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky epkoritamabu z klinických studií (tabulka 7) jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů databáze MedDRA a vychází z následujících konvencí: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

Ve skupině s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

**Tabulka 7 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s relabujícím nebo refrakterním LBCL nebo FL léčeným epkoritamabem ve studii GCT3013-01**

Třídy orgánových systémů / preferovaný termín nebo nežádoucí účinek	Všechny stupně	Stupeň 3–4
<b>Infekce a infestace</b>		
Virové infekce <sup>a</sup>	Velmi časté	Časté
Pneumonie <sup>b</sup>	Velmi časté	Časté
Infekce horních cest dýchacích <sup>c</sup>	Velmi časté	Časté
Mykotická infekce <sup>d</sup>	Časté	
Sepse <sup>e</sup>	Časté	Časté
Celulitida	Časté	Časté
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>		
Vzplanutí nádoru	Časté	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		
Neutropenie <sup>f</sup>	Velmi časté	Velmi časté
Anemie <sup>g</sup>	Velmi časté	Časté
Trombocytopenie <sup>h</sup>	Velmi časté	Časté
Lymfopenie <sup>i</sup>	Velmi časté	Časté
Febrilní neutropenie	Časté	Časté
<b>Poruchy imunitního systému</b>		
Syndrom z uvolnění cytokinů <sup>j</sup>	Velmi časté	Časté
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		
Snížená chuť k jídlu	Velmi časté	Méně časté
Hypokalemie	Časté	Časté
Hypofosfatemie	Časté	Časté
Hypomagnesemie	Časté	Méně časté
Syndrom nádorového rozpadu <sup>k</sup>	Časté	Méně časté
<b>Poruchy nervového systému</b>		
Bolest hlavy	Velmi časté	Méně časté
Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami <sup>j</sup>	Časté	
<b>Srdeční poruchy</b>		
Srdeční arytmie <sup>l</sup>	Časté	Méně časté
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		
Pleurální výpotek	Časté	Časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		
Průjem	Velmi časté	Méně časté

<b>Třídy orgánových systémů / preferovaný termín nebo nežádoucí účinek</b>	<b>Všechny stupně</b>	<b>Stupeň 3–4</b>
Bolest břicha <sup>m</sup>	Velmi časté	Časté
Nauzea	Velmi časté	Méně časté
Zvracení	Časté	Méně časté
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>		
Vyrážka <sup>n</sup>	Velmi časté	
Pruritus	Časté	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>		
Muskuloskeletální bolest <sup>o</sup>	Velmi časté	Časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		
Reakce v místě vpichu injekce <sup>q</sup>	Velmi časté	
Únava <sup>p</sup>	Velmi časté	Časté
Pyrexie <sup>r</sup>	Velmi časté	Časté
Otok <sup>s</sup>	Velmi časté	Časté
<b>Vyšetření</b>		
Zvýšení alanin aminotransferázy	Časté	Časté
Zvýšení aspartát aminotransferázy	Časté	Časté
Zvýšení kreatininu v krvi	Časté	
Snížení hladiny sodíku v krvi <sup>t</sup>	Časté	Méně časté
Zvýšení alkalické fosfatázy	Časté	

Nežádoucí účinky byly hodnoceny stupni pomocí CTCAE NCI, verze 5.0.

<sup>a</sup>Virová infekce zahrnuje onemocnění covid-19, cytomegalovirovou chorioretinitidu, cytomegalovirovou kolitidu, cytomegalovirovou infekci, reaktivaci cytomegalovirové infekce, virovou gastroenteritidu, herpes simplex, reaktivaci herpes simplex, herpetickou infekci, herpes zoster, orální herpes, postakutní syndrom covid-19 a infekci virem varicella zoster.

<sup>b</sup>Pneumonie zahrnuje pneumonii způsobenou onemocněním covid-19 a pneumonii.

<sup>c</sup>Infekce horních cest dýchacích zahrnuje laryngitidu, faryngitidu, infekci způsobenou respiračním syncyriálním virem, rinitidu, rinovirovou infekci a infekci horních cest dýchacích.

<sup>d</sup>Mykotická infekce zahrnuje kandidovou infekci, esofageální kandidózu, orální kandidózu a orofaryngeální kandidózu.

<sup>e</sup>Sepse zahrnuje bakteremii, sepsi a septický šok.

<sup>f</sup>Neutropenie zahrnuje neutropenii a snížený počet neutrofilů.

<sup>g</sup>Anemie zahrnuje anemii a snížený feritin v séru.

<sup>h</sup>Trombocytopenie zahrnuje snížený počet trombocytů a trombocytopenii.

<sup>i</sup>Lymfopenie zahrnuje snížení počtu lymfocytů a lymfopenii.

<sup>j</sup>Příhody byly hodnoceny stupni podle konsenzuálních kritérií Americké společnosti pro transplantaci a buněčnou terapii (ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy).

<sup>k</sup>Klinický syndrom nádorového rozpadu byl hodnocen stupni podle klasifikace Cairo-Bishopa.

<sup>l</sup>Srdeční arytmie zahrnují bradykardii, sinusovou bradykardii, sinusovou tachykardii, supraventrikulární tachykardii a tachykardii.

<sup>m</sup>Bolesti břicha zahrnují břišní diskomfort, bolest břicha, bolest spodní části břicha, bolest horní části břicha a citlivost břicha.

<sup>n</sup>Vyrážka zahrnuje vyrážku, erytematózní vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku, svědivou vyrážku, pustulózní vyrážku a vezikulózní vyrážku.

Muskuloskeletální bolest zahrnuje bolest zad, bolest kostí, bolest v boku, muskuloskeletální bolest na hrudi, muskuloskeletální bolest, myalgie, bolest krku, bolest na hrudi nekardiálního původu, bolest, bolest končetin a bolest páteře.

<sup>p</sup>Reakce v místě vpichu injekce zahrnují podlitinu v místě vpichu injekce, erytém v místě vpichu injekce, hypertrofii v místě vpichu injekce, zánět v místě vpichu injekce, rezistenci v místě vpichu injekce, nodul v místě vpichu injekce, otok v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce,

pruritus v místě vpichu injekce, vyrážku v místě vpichu injekce, reakci v místě vpichu injekce, zduření v místě vpichu injekce a kopřivku v místě vpichu injekce.

<sup>q</sup>Únava zahrnuje astenii, únavu a letargii.

<sup>r</sup>Pyrexie zahrnuje zvýšenou tělesnou teplotu a pyrexii.

<sup>s</sup>Otok zahrnuje otok obličeje, generalizovaný edém, edém, periferní edém, periferní zduření, zduření a zduření obličeje.

<sup>t</sup>Snížení hladiny sodíku v krvi zahrnuje snížení hladiny sodíku v krvi a hyponatremii.

## Popis vybraných nežádoucích reakcí

### *Syndrom z uvolnění cytokinů*

#### Dvoustupňový plán vzestupné titrace dávek (velkobuněčný B-lymfom a folikulární lymfom)

Ve studii GCT3013-01 se CRS jakéhokoli stupně objevil u 58 % (171/296) pacientů s velkobuněčným B-lymfomem a folikulárním lymfomem léčených epkoritamabem podle dvoustupňového plánu vzestupné titrace dávek. Výskyt stupně 1 byl u 35 %, stupně 2 u 21 % a stupeň 3 se objevil u 2,4 % pacientů. Opakující se CRS se objevil u 21 % pacientů. CRS jakéhokoli stupně se objevil u 9,8 % pacientů po přípravné dávce (1. den cyklu 1); u 13 % po přechodné dávce (8. den cyklu 1); u 51 % po první plné dávce (15. den cyklu 1), u 6,5 % po druhé plné dávce (22. den cyklu 1) a u 3,7 % po třetí plné dávce (1. den cyklu 2) nebo později. Medián nástupu CRS od poslední podávané dávky epkoritamabu byl 2 dny (rozmezí: 1 až 12 dnů). Medián nástupu po první plné dávce byl 19,3 hodiny (rozmezí: <0,1 až 7 dnů). CRS vymizel u 99 % pacientů a medián trvání příhod CRS byl 2 dny (rozmezí 1 až 54 dnů).

Nejčastější známky a příznaky CRS u 171 pacientů, u kterých se CRS objevil, zahrnovaly pyrexii u 99 %, hypotenzi u 32 % a hypoxii u 16 %. Ostatní známky a příznaky CRS, které se objevily u  $\geq 3$  % pacientů, zahrnovaly zimnici (11 %), tachykardii (včetně sinusové tachykardie (11 %)), bolest hlavy (8,2 %), nauzeu (4,7 %) a zvracení (4,1 %). Přechodně zvýšené jaterní enzymy (ALT nebo AST  $> 3 \times$  ULN) se objevily souběžně s CRS u 4,1 % pacientů s CRS. Sledování a pokyny k léčbě viz body 4.2 a 4.4.

#### Třístupňový plán vzestupné titrace dávek pro léčbu folikulárního lymfomu

Ve studii GCT3013-01 se CRS jakéhokoli stupně objevil u 49 % (42/86) pacientů léčených epkoritamabem podle doporučeného třístupňového plánu vzestupné titrace dávek pro léčbu folikulárního lymfomu. Výskyt stupně 1 byl u 40 %, stupně 2 u 9 %. Příhody CRS stupně  $\geq 3$  nebyly hlášeny. Opakující se CRS se objevil u 23 % pacientů. Většina příhod CRS se objevila během cyklu 1, kdy příhodu zaznamenalo 48 % pacientů. V rámci cyklu 1 se CRS objevil u 12 % pacientů po přípravné dávce (1. den cyklu 1), u 5,9 % pacientů po přechodné dávce (8. den cyklu 1), u 15 % pacientů po druhé přechodné dávce (15. den cyklu 1) a u 37 % pacientů po první plné dávce (22. den cyklu 1). Medián doby nástupu CRS od poslední podávané dávky epkoritamabu byl 59 hodin (rozmezí: 1 až 8 dnů). Medián doby nástupu po první plné dávce byl 61 hodin (rozmezí: 1 až 8 dnů). CRS vymizel u 100 % pacientů a medián trvání příhod CRS byl 2 dny (rozmezí 1 až 14 dnů).

Závažné nežádoucí účinky způsobené CRS se objevily u 28 % pacientů léčených epkoritamabem. Zpoždění dávky způsobené CRS se objevilo u 19 % pacientů léčených epkoritamabem.

Ve skupině 42 pacientů, u kterých byl při doporučených dávkách zaznamenán CRS, se mezi nejčastějšími ( $\geq 10$  %) známkami a příznaky CRS objevily pyrexie (100 %) a hypotenze (14 %). U 12 % pacientů byl k léčbě CRS kortikosteroidy navíc použit tocilizumab.

### *Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami*

Ve studii GCT3013-01 se ICANS objevil u 4,7 % (18/382) pacientů léčených epkoritamabem; u 3,1 % se objevil stupeň 1 a u 1,3 % se objevil stupeň 2. U jednoho pacienta (0,3 %) se objevila příhoda ICANS stupně 5 (smrtelná). Medián do prvního nástupu ICANS od zahájení léčby epkoritamabem (1. den cyklu 1) byl 18 dnů (rozmezí: 8 až 141 dnů). ICANS vymizel u 94 % (17/18) pacientů, kterým



byla poskytnuta podpůrná péče. Medián do vymizení ICANS byl 2 dny (rozmezí: 1 až 9 dnů). U 18 pacientů s ICANS se nástup ICANS objevil před CRS u 11 % pacientů, souběžně s CRS u 44 % pacientů, po nástupu CRS u 17 % a bez přítomnosti CRS u 28 %.

### *Závažné infekce*

#### Velkobuněčný B-lymfom

Ve studii GCT3013-01 se závažné infekce jakéhokoli stupně objevily u 25 % (41/167) pacientů s velkobuněčným B-lymfomem léčených epkoritamabem. Nejčastěji hlášené závažné infekce zahrnovaly onemocnění covid-19 (6,6 %), pneumonii spojenou s onemocněním covid-19 (4,2 %), pneumonii (3,6 %), sepsi (2,4 %), infekci horních cest dýchacích (1,8 %), bakteriemií (1,2 %) a septický šok (1,2 %). Medián nástupu první závažné infekce od začátku léčby epkoritamabem (1. den cyklu 1) byl 56 dnů (rozmezí: 4 až 631 dnů) s mediánem trvání 15 dnů (rozmezí: 4 až 125 dnů). Příhody infekcí stupně 5 se objevily u 7 (4,2 %) pacientů.

#### Folikulární lymfom

Ve studii GCT3013-01 se závažné infekce jakéhokoli stupně objevily u 32 % (68/215) pacientů s folikulárním lymfomem léčených epkoritamabem. Nejčastěji hlášené závažné infekce zahrnovaly onemocnění covid-19 (8,8 %), pneumonii spojenou s onemocněním covid-19 (5,6 %), pneumonii (3,7 %), infekci močových cest (1,9 %) a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii* (1,4 %). Medián doby nástupu první závažné infekce od začátku léčby epkoritamabem (1. den cyklu 1) byl 81 dnů (rozmezí: 1 až 636 dnů) s mediánem trvání 18 dnů (rozmezí: 4 až 249 dnů). Příhody infekcí stupně 5 se objevily u 8 (3,7 %) pacientů, přičemž 6 z nich (2,8 %) bylo přisouzeno onemocnění covid-19 nebo pneumonii související s onemocněním covid-19.

### *Neutropenie*

Ve studii GCT3013-01 se neutropenie jakéhokoli stupně objevila u 28 % (105/382) pacientů a zahrnovala 23 % příhod stupně 3–4. Medián nástupu první neutropenie / sníženého počtu neutrofilů byl 65 dnů (rozmezí: 2 až 750 dnů) s mediánem doby trvání 15 dnů (rozmezí: 2 až 415 dnů). Ze 105 pacientů, u kterých se objevily příhody neutropenie / sníženého počtu neutrofilů, 61 % dostalo k léčbě příhod G-CSF.

#### Syndrom nádorového rozpadu

Ve studii GCT3013-01 se TLS objevil u 1,0 % (4/382) pacientů. Medián doby nástupu byl 18 dnů (rozmezí: 8 až 33 dnů) a medián doby trvání byl 3 dny (rozmezí: 2 až 4 dny).

#### Vzplanutí nádoru

Ve studii GCT3013-01 se vzplanutí nádoru objevilo u 1,6 % (6/382) pacientů, ve všech případech se jednalo o stupeň 2. Medián doby nástupu byl 19,5 dnů (rozmezí 9 až 34 dnů) a medián doby trvání byl 9 dnů (rozmezí: 1 až 50 dnů).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

V případě předávkování sledujte, zda se u pacientů neobjeví známky a příznaky nežádoucích reakcí, a podejte příslušnou podpůrnou léčbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01FX27

#### Mechanismus účinku

Epkoritamab je humanizovaná IgG1-bispecifická protilátka, která se váže na specifický extracelulární epitop CD20 B-lymfocytů a CD3 T-lymfocytů. Aktivita epkoritamabu je závislá na současném zapojení nádorových buněk exprimujících CD20 a endogenních T-lymfocytů exprimujících CD3 epkoritamabem, které zahrnuje aktivaci T-lymfocytů a zabíjení buněk exprimujících CD20 zprostředkované T-lymfocyty.

Fc oblast epkoritamabu je ztlumena, aby se zabránilo působení mechanismů imunitních efektorů nezávislých na cíli, např. buněčné cytotoxicitě závislé na protilátkách, buněčné toxicitě závislé na komplementu a buněčné fagocytóze závislé na protilátkách.

#### Farmakodynamické účinky

Epkoritamab indukoval rychlé a trvalé vyčerpání cirkulujících B-lymfocytů (definované jako počty CD19 B-lymfocytů  $\leq 10$  buněk/ $\mu$ l) u subjektů, u nichž bylo možné při zahájení léčby detekovat B-lymfocyty. U 21 % subjektů s DLBCL (n=33) a 50 % subjektů s FL (n=56) byly při zahájení léčby detekovatelné cirkulující B-lymfocyty. Přechodné snížení počtu cirkulujících T-lymfocytů bylo pozorováno bezprostředně po každé dávce v cyklu 1 a následované expanzí T-lymfocytů v následujících cyklech.

Ve studii GCT3013-01 po subkutánním podání epkoritamabu podle doporučeného dvoustupňového plánu vzestupné titrace dávek u pacientů s LBCL došlo k přechodnému a mírnému zvýšení cirkulujících hladin vybraných cytokinů (IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-2 a IL-10) zejména po první plné dávce (48 mg), přičemž nejvyšších hladin bylo dosaženo mezi 1. až 4. dnem po podání dávky. Hladiny cytokinů se před další plnou dávkou vrátili na svou výchozí hodnotu, nicméně zvýšení cytokinů bylo také pozorováno po cyklu 1.

Ve studii GCT3013-01 po subkutánním podání epkoritamabu podle doporučeného třístupňového plánu vzestupné titrace dávek u pacientů s FL bylo možné pozorovat, že medián hladin IL-6 souvisejících s rizikem CRS zůstal trvale nízký po každé dávce v cyklu 1 a dalších, zejména po první plné dávce, v porovnání s pacienty, kteří dostávali dávky podle dvoustupňového plánu vzestupné titrace dávek.

#### Imunogenita

Často byly detekovány protilátky proti přípravku (anti-drug antibodies, ADA). Výskyt léčbou způsobených ADA u dvoustupňového plánu vzestupné titrace dávek (0,16/0,8/48 mg) ve smíšené populaci pacientů s DLBCL a FL byl 3,4 % (3,4 % pozitivních, 93,9 % negativních a 2,7 % neurčitelných, n=261 vyhodnotitelných pacientů) a 3,3 % (3,3 % pozitivních, 95 % negativních a 1,7 % neurčitelných, n=60 hodnotitelných pacientů) ve studiích GCT3013-01 a GCT3013-04, v uvedeném pořadí.

Výskyt léčbou způsobených ADA u třístupňového plánu vzestupné titrace dávek (0,16/0,8/3/48 mg) v kohortě optimalizované s ohledem na výskyt FL byl 7 % (7 % pozitivních, 91,5 % negativních a 1,4 % neurčitelných, n=71 hodnotitelných pacientů) ve studii GCT3013-01. Pacient je klasifikován jako neurčitelný, pokud je ve výchozím okamžiku potvrzen jako ADA pozitivní, ale během léčby není k dispozici žádný potvrzený pozitivní záznam nebo titry z potvrzeného ADA pozitivního záznamu během léčby jsou stejné nebo nižší než ve výchozím okamžiku.

Nebyl pozorován žádný vliv ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost, nicméně data jsou stále omezená. Neutralizující protilátky nebyly hodnoceny.

## Klinická účinnost a bezpečnost

### *Difuzní velkobuněčný B-lymfom*

Studie GCT3013-01 byla otevřená multicentrická jednoramenná studie epkoritamabu v monoterapii s více kohortami u pacientů s relabujícím nebo refrakterním velkobuněčným B-lymfomem (LBCL) po dvou nebo více liniích systémové terapie a zahrnovala i difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL). Studie zahrnovala část se zvyšováním dávky a rozšířenou část. Rozšířená část studie zahrnovala kohortu s agresivním non-Hodgkinovým lymfomem (aNHL), kohortu s indolentním (nízce agresivním) NHL (iNHL) a kohortu s lymfomem z pláštěvých buněk (MCL). Pivovní kohorta s aNHL zahrnovala pacienty s LBCL (n=157) včetně pacientů s DLBCL (n=139, z nichž 12 pacientů mělo přestavbu MYC, BCL2 a/nebo BCL6, tj. DH/TH), s B-buněčným lymfomem vysokého stupně (HGBCL) (n=9) a s folikulárním lymfomem stupně 3B (FL) (n=5) a pacienty s primárním mediastinálním B-buněčným lymfomem (PMBCL) (n=4). V kohortě DLBCL mělo 29 % (40/139) pacientů transformovaný DLBCL vzniklý z indolentního lymfomu. Pacienti zahrnutí do této studie museli mít zdokumentovaný CD20+ zralý B-buněčný novotvar podle WHO klasifikace 2016 nebo WHO klasifikace 2008 na základě jakékoli reprezentativní patologické zprávy, selhala u nich předchozí autologní transplantace hematopoetické kmenové buňky (HSCT) nebo pro ni byli nezpůsobilí, dále šlo o pacienty s počtem lymfocytů  $< 5 \times 10^9/l$  a pacienty s alespoň 1 předchozí monoklonální terapií s protilátkami proti CD20.

Ze studie byli vyloučeni pacienti, jejichž centrální nervový systém (CNS) byl postižen lymfomem, pacienti před léčbou alogenní HSCT nebo transplantací solidního orgánu, pacienti s chronickými probíhajícími infekčními onemocněními a všichni pacienti s anamnézou narušené T-buněčné imunity, clearance kreatininu menší než 45 ml/min, alaninaminotransferázou  $> 3$ násobek horního limitu normálu, srdeční ejekční frakcí menší než 45 % a anamnézou klinicky významného kardiovaskulárního onemocnění. Účinnost byla hodnocena u 139 pacientů s DLBCL, kteří dostali alespoň jednu dávku epkoritamabu s.c. v cyklech po 4 týdnech, tj. 28 dnech. Monoterapie epkoritamabu byla podle doporučeného dvoustupňového plánu vzestupné titrace dávek podávána následujícím způsobem:

- Cyklus 1: epkoritamab 0,16 mg 1. den, 0,8 mg 8. den, 48 mg 15. den a 22. den
- Cykly 2–3: epkoritamab 48 mg 1., 8., 15. a 22. den
- Cykly 4–9: epkoritamab 48 mg 1. a 15. den
- Cykly 10 a další: epkoritamab 48 mg 1. den

Pacientům byl epkoritamab nadále podáván, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky jsou zobrazeny v tabulce 8.

**Tabulka 8 Demografické údaje a výchozí charakteristiky pacientů s DLBCL ve studii GCT3013-01**

Charakteristiky	(n=139)
Věk	
Medián, roky (min., max.)	66 (22, 83)
< 65 let, n (%)	66 (47)
65 až < 75 let, n (%)	44 (32)
≥ 75 let, n (%)	29 (21)
Muži, n (%)	85 (61)
Rasa, n (%)	
Běloši	84 (60)
Asijci	27 (19)
Jiné	5 (4)
Nebylo hlášeno	23 (17)
Stav výkonnosti podle ECOG; n (%)	
0	67 (48)

<b>Charakteristiky</b>	<b>(n=139)</b>
1	67 (48)
2	5 (4)
Fáze onemocnění <sup>c</sup> při počáteční diagnóze, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Počet předchozích linií terapie proti lymfomu	
Medián (min., max.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Anamnéza onemocnění DLBCL; n (%)	
DLBCL de novo	97 (70)
DLBCL transformovaný z indolentního lymfomu	40 (29)
Analýza FISH dle centrální laboratoře <sup>d</sup> , n=88	
Lymfom s přestavbou dvou/tří genů, n (%)	12 (14)
Předchozí autologní HSCT	26 (19)
Předchozí terapie; n (%)	
Předchozí CAR-T	53 (38)
Primární refrakterní onemocnění <sup>a</sup>	82 (59)
Refrakterní na ≥ 2 následné linie přechodí terapie proti lymfomu <sup>b</sup>	104 (75)
Refrakterní na poslední linii systémové terapie cytostatiky <sup>b</sup>	114 (82)
Refrakterní na předchozí terapii proti CD20	117 (84)
Refrakterní na CAR-T	39 (28)
<sup>a</sup> Pacient je považován za primárně refrakterního, pokud je refrakterní na přední linii terapie proti lymfomu. <sup>b</sup> Pacient je považován za refrakterního, pokud u něj dojde k progresi onemocnění během terapie nebo progresi onemocnění během < 6 měsíců po ukončení terapie. Pacient je považován za relabujícího, pokud se u něj onemocnění znovu objeví po ≥ 6 měsících po ukončení terapie. <sup>c</sup> Dle Ann Arborova určení fáze. <sup>d</sup> Post hoc analýza FISH centrální laboratoře byla provedena na dostupných diagnostických řezech výchozí nádorové tkáně od 88 pacientů s DLBCL.	

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla celková míra odpovědi (ORR) stanovená podle Luganových kritérií (2014) posouzením nezávislé hodnotící komise (IRC). Medián následného sledování byl 15,7 měsíce (rozmezí: 0,3 až 23,5 měsíce). Medián trvání expozice epkoritamabu byl 4,1 měsíce (rozmezí: 0 až 23 měsíců).

**Tabulka 9 Výsledky účinnosti ve studii GCT3013-01 u pacientů s DLBCL<sup>a</sup>**

<b>Cílový parametr Hodnocení IRC</b>	<b>Epkoritamab (n=139)</b>
ORR <sup>b</sup> , n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53,3; 70)
CR <sup>b</sup> , n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16,3; 30,9)
DOR <sup>b</sup>	
Medián (95% CI), měsíce	15,5 (9,7; NR)
DOCR <sup>b</sup>	
Medián (95% CI), měsíce	NR (12,0; NR)

<b>Cílový parametr Hodnocení IRC</b>	<b>Epkoritamab (n=139)</b>
TTR, medián (rozmezí), měsíce	1,4 (1; 8,4)
CI = interval spolehlivosti; CR = celková odpověď; DOR = trvání odpovědi; DOCR = trvání celkové odpovědi; IRC = nezávislá hodnotící komise; ORR = míra celkové odpovědi; PR = částečná odpověď; TTR = doba do odpovědi	
<sup>a</sup> Stanoveno podle Luganových kritérií (2014) posouzením nezávislé hodnotící komise (IRC)	
<sup>b</sup> Zahrnovala pacienty s původním PD podle Lugana nebo IR podle LYRIC, u kterých došlo k PR/CR později.	

Medián k dosažení CR byl 2,6 měsíce (rozmezí: 1,2 až 10,2 měsíce).

### *Folikulární lymfom*

Studie GCT3013-01 byla otevřená multicentrická jednoramenná studie epkoritamabu v monoterapii s více kohortami u pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL) po dvou nebo více liniích systémové terapie. Studie zahrnovala část se zvyšováním dávky, rozšířenou část a optimalizační část s třístupňovým plánem vzestupné titrace dávek. Rozšířená část studie zahrnovala kohortu s agresivním non-Hodgkinovým lymfomem (aNHL), kohortu s indolentním (nízce agresivním) NHL (iNHL) a kohortu s lymfomem z pláštěvých buněk (MCL). Pivotalní kohorta s iNHL zahrnovala pacienty s FL. Pacienti zahrnutí do této studie museli mít zdokumentovaný CD20+ zralý B-buněčný novotvar podle WHO klasifikace 2016 nebo WHO klasifikace 2008 na základě reprezentativní patologické zprávy s histologicky potvrzeným FL 1-3A v rámci prvotní diagnózy bez klinických nebo patologických důkazů transformace. U všech pacientů došlo k relapsu nebo refrakternímu onemocnění vůči poslední předchozí linii léčby a všichni byli léčeni alespoň 2 liniemi systémové cytostatické léčby včetně alespoň 1 monoklonální terapie s protilátkami proti CD20 a alkylující látky nebo lenalomidu. Ze studie byli vyloučeni pacienti, jejichž centrální nervový systém (CNS) byl postižen lymfomem, pacienti podstupující alogenní HSCT nebo transplantaci solidního orgánu, pacienti s chronickými probíhajícími infekčními onemocněními a všichni pacienti s anamnézou narušené T-buněčné imunity, clearance kreatininu menší než 45 ml/min, hladinou alaninaminotransferázy > 3násobek horního limitu normálu a srdeční ejekční frakcí menší než 45 %. Účinnost byla hodnocena u 128 pacientů, kterým byl epkoritamab podáván subkutánně (s.c.) v cyklech po 4 týdnech, tj. 28 dnech. Epkoritamab v monoterapii byl podle dvoustupňového plánu vzestupné titrace dávek podáván následujícím způsobem:

- Cyklus 1: epkoritamab 0,16 mg 1. den, 0,8 mg 8. den, 48 mg 15. den a 48 mg 22. den
- Cykly 2–3: epkoritamab 48 mg 1., 8., 15. a 22. den
- Cykly 4–9: epkoritamab 48 mg 1. a 15. den
- Cykly 10 a další: epkoritamab 48 mg 1. den

Pacientům byl epkoritamab nadále podáván, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě.

Medián počtu započatých cyklů byl 8 a 60 % pacientů absolvovalo 6 cyklů.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky jsou zobrazeny v tabulce 10.

**Tabulka 10 Demografické údaje a výchozí charakteristiky pacientů s FL ve studii GCT3013-01**

<b>Charakteristiky</b>	<b>(n=128)</b>
Věk	
Medián, roky (min., max.)	65 (39, 84)
< 65 let, n (%)	61 (48)
65 až < 75 let, n (%)	50 (39)
≥ 75 let, n (%)	17 (13)

<b>Charakteristiky</b>	<b>(n=128)</b>
Muži, n (%)	79 (62)
Rasa, n (%)	
Běloši	77 (60)
Asijci	7 (6)
Jiné	2 (1,6)
Nebylo hlášeno	42 (33)
Stav výkonnosti podle ECOG; n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Počet předchozích linií terapie, n (%)	
Medián (min., max.)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
Ann Arbor klasifikace (%)	
Stadium III/IV	109 (85)
Výchozí hodnota FLIPI, n (%)	
2	31 (24)
3-5	78 (61)
Extenzivní nádorová masa, n (%)	33 (26)
Předchozí terapie; n (%)	
Autologní transplantace kmenových buněk	24 (19)
Terapie pomocí T-lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem (CAR-T)	6 (5)
Léčba rituximabem plus lenalidomidem	27 (21)
Inhibitor PI3K	29 (23)
Progrese onemocnění během 24 měsíců od první systémové terapie	67(52)
Refrakterní na:	
≥ 2 po sobě následující linie předchozí antilymfomové léčby	70 (55)
Poslední linii systémové terapie cytostatiky	88 (69)
Předchozí terapii monoklonálními protilátkami proti CD20	101 (79)
Terapii monoklonálními protilátkami proti CD20 i terapii alkylátorem	90 (70)

Účinnost byla hodnocena pomocí celkové míry odpovědi (ORR) stanovené podle Luganských kritérií (2014) posouzením nezávislé hodnotící komise (IRC). Medián doby následného sledování DOR byl 16 měsíců.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 11.

**Tabulka 11 Výsledky účinnosti ve studii GCT3013-01 u pacientů s FL**

<b>Cílový parametr<sup>a</sup> Hodnocení IRC</b>	<b>Epkoritamab (n=128)</b>
ORR <sup>b</sup> , n (%)	106 (83)
(95% CI)	(75,1; 88,9)
CR <sup>b</sup> , n (%)	81 (63)
(95% CI)	(54,3; 71,6)
PR <sup>b</sup> , n (%)	25 (20)
(95% CI)	(13,1; 27,5)
DOR <sup>b</sup>	

<b>Cílový parametr<sup>a</sup> Hodnocení IRC</b>	<b>Epkoritamab (n=128)</b>
Medián (95% CI), měsíce	21,4 (13,7; NR)
DOCR <sup>b</sup>	
Medián (95% CI), měsíce	NR (21,4; NR)
12měsíční odhad, % (95% CI)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, medián (rozmezí), měsíce	1,4 (1; 3)
CI = interval spolehlivosti; CR = celková odpověď; DOR = trvání odpovědi; DOCR = trvání celkové odpovědi; IRC = nezávislá hodnotící komise; ORR = míra celkové odpovědi; PFS = přežití bez progresu onemocnění; TTR = doba do odpovědi <sup>a</sup> Stanoveno podle Luganských kritérií (2014) posouzením nezávislé hodnotící komise (IRC) <sup>b</sup> Zahrnovala pacienty s původním PD podle Luganských kritérií nebo IR podle LYRIC kritérií, u kterých došlo k PR/CR později.	

Medián doby dosažení CR byl 1,5 měsíce (rozmezí: 1,2 až 11,1 měsíce).

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s epkoritamabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě zralých B-buněčných malignit v souladu s plánem pediatrického výzkumu (PIP) ve schválené indikaci (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

### Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Populační farmakokinetika po subkutánním podání epkoritamabu byla popsána dvoukompartmentovým modelem se subkutánní absorpcí prvního řádu a cíleně zprostředkovanou eliminací léčiva. Střední až vysoká farmakokinetická variabilita epkoritamabu byla pozorována a charakterizována interindividuální variabilitou (IIV) v rozmezí variačního koeficientu (CV) od 25,7 % do 137,5 % pro PK parametry epkoritamabu.

U pacientů s LBCL ve studii GCT3013-01 na základě individuálně odhadovaných expozičních s využitím populačního farmakokinetického modelování, v souladu s doporučeným dvoustupňovým plánem vzestupné titrace dávek a s.c. dávkou epkoritamabu 48 mg, byl na konci plánu dávkování s podáváním každý týden geometrický průměr (% CV)  $C_{max}$  epkoritamabu 10,8 µg/ml (41,7 %) a AUC0-7d 68,9 dne\*µg/ml (45,1 %).  $C_{trough}$  ve 12. týdnu je 8,4 (53,3 %) µg/ml. Geometrický průměr (% CV)  $C_{max}$  epkoritamabu je na konci plánu s podáváním každé 2 týdny 7,52 µg/ml (41,1 %) a AUC0-14d je 82,6 dne\*µg/ml (49,3 %).  $C_{trough}$  pro plán s podáváním každé 2 týdny je 4,1 (73,9 %) µg/ml. Geometrický průměr (% CV)  $C_{max}$  epkoritamabu během plánu podávání každé 4 týdny je 4,76 µg/ml (51,6 %) a AUC0-28d je 74,3 dne\*µg/ml (69,5 %) v rovnovážném stavu.  $C_{trough}$  pro plán s podáváním každé 4 týdny je 1,2 (130 %) µg/ml.

Parametry expozice epkoritamabu u pacientů s FL byly v souladu s parametry expozice u pacientů s LBCL. Expozice epkoritamabu jsou u subjektů s FL, kteří byli léčeni podle třístupňového plánu vzestupné titrace dávek, a těch, kteří byli léčeni podle dvoustupňového plánu vzestupné titrace dávek podobné, s výjimkou přechodně nižších minimálních koncentrací, dle očekávání, v 15. den cyklu 1 po druhé přechodné dávce (3 mg) v rámci třístupňového plánu vzestupné titrace dávek v porovnání s první plnou dávkou 48 mg v rámci dvoustupňového plánu vzestupné titrace dávek.

### Absorpce

Nejvyšší koncentrace bylo u pacientů s LBCL, kteří dostali 48mg plnou dávku, dosaženo za zhruba 3–4 dny ( $T_{max}$ ).

### Distribuce

Geometrický průměr (% CV) centrálního distribučního objemu je na základě populačního PK modelování 8,27 l (27,5 %) a zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu 25,6 l (81,8 %).

### Biotransformace

Metabolická cesta epkoritamabu nebyla přímo studována. Očekává se, že jako ostatní proteinová terapeutika je i epkoritamab katabolickými cestami degradován na malé peptidy a aminokyseliny.

### Eliminace

Očekává se, že epkoritamab prochází saturovatelnou cíleně zprostředkovanou clearance. Geometrický průměr (% CV) clearance (l/den) je 0,441 (27,8 %). Poločas eliminace epkoritamabu je závislý na koncentraci. Geometrický průměr poločasu eliminace plné dávky epkoritamabu (48 mg) odvozený z modelu populační PK se pohyboval v rozmezí od 22 do 25 dnů v závislosti na frekvenci dávkování.

### Zvláštní populace

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku epkoritamabu (AUC cyklu 1 do přibližně 36 %) na základě věku (20 až 89 let), pohlaví nebo rasy / etnické příslušnosti (běloši, Asiaté a jiní), lehké až středně těžké poruchy funkce ledvin s clearance kreatininu ( $CrCl \geq 30$  ml/min až  $CrCl < 90$  ml/min) a lehké poruchy funkce jater (celkový bilirubin  $\leq$  ULN a AST  $>$  ULN nebo celkový bilirubin 1 až 1,5násobek ULN a jakákoli hodnota AST) po započtení rozdílů v tělesné hmotnosti. Nebyli hodnoceni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin až terminálním stadiem onemocnění ledvin ( $CrCl < 30$  ml/min) nebo těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin  $>$  3násobek ULN a jakákoli hodnota AST). U středně těžké poruchy jater (celkový bilirubin  $>$  1,5- až 3násobek ULN a jakákoli hodnota AST, n=1) existují velmi omezené údaje. Proto farmakokinetika epkoritamabu u této populace není známa.

Stejně jako u jiných terapeutických bílkovin má tělesná hmotnost (39 až 172 kg) statisticky významný účinek na farmakokinetiku epkoritamabu. Na základě analýzy odezvy na expozici a klinických údajů týkajících se expozic u pacientů s nízkou tělesnou hmotností (např. 46 kg) nebo vysokou tělesnou hmotností (např. 105 kg) a v rámci různých kategorií tělesné hmotnosti ( $< 65$  kg, 65 až  $< 85$ ,  $\geq 85$ ) není vliv na expozici klinicky relevantní.

### Pediatrická populace

Farmakokinetika epkoritamabu u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Farmakologie a/nebo toxikologie u zvířat

U zvířat nebyly provedeny žádné studie reprodukční ani vývojové toxicity s epkoritamabem. U makaků jávských byly pozorovány účinky obecně shodné s farmakologickým mechanismem účinku epkoritamabu. Tato zjištění zahrnovala nežádoucí klinické známky související s dávkou (včetně zvracení, snížené aktivity a mortality při vysokých dávkách) a uvolnění cytokinů, reverzibilní hematologické změny, reverzibilní vyčerpání B-lymfocytů v periferní krvi a reverzibilní snížení lymfatické celularity v sekundárních lymfatických tkáních.



## Mutagenita

Studie mutagenity nebyly s epkoritamabem provedeny.

## Kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly s epkoritamabem provedeny.

## Poškození fertility

S epkoritamabem nebyly provedeny studie fertility na zvířatech, ale epkoritamab nezpůsobil toxikologické změny v reprodukčních orgánech samic ani samic makaka jávského v dávkách až 1 mg/kg/týden ve studii intravenózní obecné toxicity, která trvala 5 týdnů. Expozice AUC (průměrná doba přes 7 dnů) při vysokých dávkách byly u makaka jávského podobné jako u pacientů (AUC<sub>0-7d</sub>), kteří dostávali doporučenou dávku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Trihydrát natrium-acetátu  
Kyselina octová  
Sorbitol (E 420)  
Polysorbát 80  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Neotevřená injekční lahvička

2 roky

#### Naředěný nebo připravený epkoritamab

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C včetně až 12 hodin při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

Z mikrobiologického hlediska je třeba přípravek použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Minimalizujte expozici dennímu světlu. Před podáním ponechte roztok epkoritamabu vyrovnat na pokojovou teplotu. Po uplynutí povolené doby uchovávání nepoužitý roztok epkoritamabu zlikvidujte.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho nařazení/prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I s brombutylovou pryžovou zátkou krytou fluorpolymerem v místě kontaktu a hliníkovým těsněním s plastovým světle modrým odtrhovacím víčkem, která obsahuje 4 mg v 0,8 ml injekčního roztoku.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Epkoritamab musí být připraven a podán zdravotnickým pracovníkem ve formě subkutánní injekce. Injekční lahvička epkoritamabu je určena pouze k jednorázovému podání.

Injekční lahvička obsahuje přeplnění, což umožňuje odebrat množství uvedené na štítku.

Podání epkoritamabu probíhá v průběhu 28denních cyklů podle plánu dávkování uvedeného v bodě 4.2.

Epkoritamab musí být před podáním vizuálně zkontrolován z hlediska přítomnosti částic a změny barvy. Injekční roztok má být bezbarvý až mírně nažloutlý roztok. Nepoužívejte, pokud je roztok jinak zbarvený, zakalený nebo pokud jsou v něm přítomny cizorodé částice.

### *Příprava epkoritamabu*

Epkoritamab musí být připraven aseptickou technikou. Filtrace nařazeného roztoku není nutná.

### Pokyny k přípravě 0,16mg přípravné dávky – jsou nutná 2 ředění

Při každém kroku přenosu použijte stříkačku, injekční lahvičku a jehlu vhodné velikosti.

1)	Připravte si injekční lahvičku s epkoritamabem a) Vyjměte jednu injekční lahvičku s epkoritamabem 4 mg/0,8 ml se <b>světle modrým</b> víčkem z chladničky. b) Nechte injekční lahvičku vyrovnat na pokojovou teplotu maximálně po dobu 1 hodiny. c) Opatrným krouživým pohybem zamíchejte injekční lahvičku s epkoritamabem. Injekční lahvičku <b>NEPROMÍCHÁVEJTE RYCHLÝM KROUŽIVÝM POHYBEM</b> ani ji prudce <b>NEPROTŘEPÁVEJTE</b> .
2)	Proveďte první ředění a) Označte prázdnou injekční lahvičku příslušné velikosti jako „ <b>ředění A</b> “. b) Přeneste <b>0,8 ml epkoritamabu</b> do injekční lahvičky <b>ředění A</b> . c) Přeneste <b>4,2 ml sterilního roztoku 0,9% chloridu sodného (9 mg/ml)</b> do injekční lahvičky <b>ředění A</b> . Úvodní nařazený roztok obsahuje 0,8 mg/ml epkoritamabu. d) Opatrným krouživým pohybem míchejte injekční lahvičku označenou jako <b>ředění A</b> po dobu 30–45 sekund.
3)	Proveďte druhé ředění a) Označte prázdnou injekční lahvičku příslušné velikosti jako „ <b>ředění B</b> “. b) Přeneste <b>2 ml roztoku</b> z injekční lahvičky <b>ředění A</b> do injekční lahvičky <b>ředění B</b> . Nyní už injekční lahvička <b>ředění A</b> není potřeba a má být zlikvidována. c) Přeneste <b>8 ml sterilního roztoku 0,9% chloridu sodného (9 mg/ml)</b> do injekční lahvičky <b>ředění B</b> , aby tak bylo dosaženo finální koncentrace 0,16 mg/ml. d) Opatrným krouživým pohybem míchejte injekční lahvičku označenou jako <b>ředění B</b> po dobu 30–45 sekund.
4)	Odeberte dávku Odeberte <b>1 ml nařazeného epkoritamabu</b> z injekční lahvičky <b>ředění B</b> do stříkačky. Nyní už injekční lahvička <b>ředění B</b> není potřeba a má být zlikvidována.
5)	Označte stříkačku

	Označte stříkačku názvem přípravku, silou dávky (0,16 mg), datem a časem. Pokyny k uchování naředěného a připraveného epkoritamabu najdete v bodě 6.3.
6)	Zlikvidujte injekční lahvičku a veškerou nepoužitou část epkoritamabu v souladu s místními požadavky.

**Pokyny k přípravě 0,8mg přechodné dávky – je nutné 1 ředění**

Při každém kroku přenosu použijte stříkačku, injekční lahvičku a jehlu vhodné velikosti.

1)	Připravte si injekční lahvičku s epkoritamabem a) Vyjměte jednu injekční lahvičku s epkoritamabem 4 mg/0,8 ml se <b>světle modrým</b> víčkem z chladničky. b) Nechte injekční lahvičku vyrovnat na pokojovou teplotu maximálně po dobu 1 hodiny. c) Opatrným krouživým pohybem zamíchejte injekční lahvičku s epkoritamabem. Injekční lahvičku <b>NEPROMÍCHÁVEJTE RYCHLÝM KROUŽIVÝM POHYBEM</b> ani ji prudce <b>NEPROTŘEPÁVEJTE</b> .
2)	Proveďte ředění a) Označte prázdnou injekční lahvičku příslušné velikosti jako „ <b>ředění A</b> “. b) Přeneste <b>0,8 ml epkoritamabu</b> do injekční lahvičky <b>ředění A</b> . c) Přeneste <b>4,2 ml sterilního roztoku 0,9% chloridu sodného (9 mg/ml)</b> do injekční lahvičky <b>ředění A</b> , aby tak bylo dosaženo finální koncentrace 0,8 mg/ml. d) Opatrným krouživým pohybem míchejte injekční lahvičku označenou jako <b>ředění A</b> po dobu 30–45 sekund.
3)	Odeberte dávku Odeberte <b>1 ml naředěného epkoritamabu</b> z injekční lahvičky <b>ředění A</b> do stříkačky. Nyní už injekční lahvička <b>ředění A</b> není potřeba a má být zlikvidována.
4)	Označte stříkačku Označte stříkačku názvem přípravku, silou dávky (0,8 mg), datem a časem. Pokyny k uchování naředěného a připraveného epkoritamabu najdete v bodě 6.3.
5)	Zlikvidujte injekční lahvičku a veškerou nepoužitou část epkoritamabu v souladu s místními požadavky.

**Pokyny k přípravě 3mg druhé přechodné dávky – není nutné žádné ředění**

3mg dávka epkoritamabu je vyžadována pouze pro pacienty s FL (viz bod 4.2).

1)	Připravte si injekční lahvičku s epkoritamabem a) Vyjměte jednu injekční lahvičku s epkoritamabem 4 mg/0,8 ml se <b>světle modrým</b> víčkem z chladničky. b) Nechte injekční lahvičku ohřát na pokojovou teplotu po dobu ne delší než 1 hodinu. c) Opatrným krouživým pohybem zamíchejte injekční lahvičku s epkoritamabem. Injekční lahvičku <b>NEPROMÍCHÁVEJTE RYCHLÝM KROUŽIVÝM POHYBEM</b> ani ji prudce <b>NEPROTŘEPÁVEJTE</b> .
2)	Odeberte dávku Odeberte <b>0,6 ml epkoritamabu</b> do injekční stříkačky.
3)	Označte stříkačku Označte stříkačku názvem přípravku, silou dávky (3 mg), datem a časem. Pokyny k uchování naředěného a připraveného epkoritamabu najdete v bodě 6.3.
4)	Zlikvidujte injekční lahvičku a veškerou nepoužitou část epkoritamabu v souladu s místními požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/23/1759/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. září 2023  
Datum posledního prodloužení registrace: 17. července 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

08/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské lékové agentury <https://www.ema.europa.eu/en>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tepkinly 48 mg injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 0,8ml injekční lahvička obsahuje 48 mg epkoritamabu o koncentraci 60 mg/ml.

Injekční lahvička obsahuje určité množství přípravku navíc, což umožňuje odebrat množství uvedené na štítku.

Epkoritamab je humanizovaná bispecifická protilátka imunoglobulin G1 (IgG1) proti antigenům CD3 a CD20 produkovaná v ovariálních buňkách čínského křečička (CHO) technologií rekombinantní DNA.

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička přípravku Tepkinly obsahuje 21,9 mg sorbitolu a 0,42 mg polysorbátu 80. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Bezbarvý až mírně nažloutlý roztok s pH 5,5 a osmolalitou přibližně 211 mosm/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tepkinly je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po dvou nebo více liniích systémové léčby.

Přípravek Tepkinly je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL) po dvou nebo více liniích systémové léčby.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Tepkinly smí být podáván pouze pod dohledem zdravotnického pracovníka kvalifikovaného v podávání protinádorové terapie. Před podáním epkoritamabu v cyklu 1 má být k dispozici alespoň 1 dávka tocilizumabu pro použití v případě syndromu z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrom, CRS). Do 8 hodin od použití předchozí dávky tocilizumabu má být zajištěn přístup k další dávce tocilizumabu.

## Dávkování

### *Doporučená premedikace a plán dávkování*

Přípravek Tepkinly se má podávat v souladu s následujícím plánem vzestupné titrace dávek ve 28denních cyklech, jak je uvedeno v tabulce 1 pro pacienty s difuzním velkobuněčným B-lymfomem a v tabulce 2 pro pacienty s folikulárním lymfomem.

**Tabulka 1 Dvoustupňový plán vzestupné titrace dávek přípravku Tepkinly pro pacienty s difuzním velkobuněčným B-lymfomem**

Plán dávkování	Cyklus léčby	Dny	Dávka epkoritamabu (mg) <sup>a</sup>
Každý týden	Cyklus 1	1	0,16 mg (1. stupňovaná dávka)
		8	0,8 mg (2. stupňovaná dávka)
		15	48 mg (první plná dávka)
		22	48 mg
Každý týden	Cykly 2–3	1, 8, 15, 22	48 mg
Každé dva týdny	Cykly 4–9	1, 15	48 mg
Každé čtyři týdny	Cykly 10+	1	48 mg

<sup>a</sup>0,16 mg je přípravná dávka, 0,8 mg je přechodná dávka a 48 mg je plná dávka.

**Tabulka 2 Třístupňový plán vzestupné titrace dávek přípravku Tepkinly pro pacienty s folikulárním lymfomem**

Plán dávkování	Cyklus léčby	Dny	Dávka epkoritamabu (mg) <sup>a</sup>
Každý týden	Cyklus 1	1	0,16 mg (1. stupeň dávky)
		8	0,8 mg (2. stupeň dávky)
		15	3 mg (3. stupeň dávky)
		22	48 mg (první plná dávka)
Každý týden	Cykly 2–3	1, 8, 15, 22	48 mg
Každé dva týdny	Cykly 4–9	1, 15	48 mg
Každé čtyři týdny	Cykly 10+	1	48 mg

<sup>a</sup>0,16 mg je přípravná dávka, 0,8 mg je přechodná dávka, 3 mg je druhá přechodná dávka a 48 mg je plná dávka.

Přípravek Tepkinly má být podáván, dokud nedojde k progresi onemocnění nebo k nepřijatelné toxicitě.

Podrobnosti týkající se doporučené premedikace kvůli syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) jsou uvedeny v tabulce 3.

**Tabulka 3 Premedikace epkoritamabu**

Cyklus	Pacient vyžadující premedikaci	Premedikace	Podání
Cyklus 1	Všichni pacienti	Dexamethason <sup>b</sup> (15 mg perorálně nebo intravenózně) nebo prednisolon (100 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní přípravek	<ul style="list-style-type: none"><li>• 30–120 minut před podáním epkoritamabu v období, kdy je podáván každý týden</li><li>• A po tři následující dny po podání epkoritamabu v období, kdy je podáván každý týden, v cyklu 1</li></ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difenhydramin (50 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní přípravek</li> <li>• Paracetamol (650 až 1 000 mg perorálně)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30–120 minut před podáním epkoritamabu v období, kdy je podáván každý týden</li> </ul>
<b>Cykly 2 a další</b>	Pacienti, u kterých se s předchozí dávkou objevil CRS stupně 2 nebo 3 <sup>a</sup>	Dexamethason <sup>b</sup> (15 mg perorálně nebo intravenózně) nebo prednisolon (100 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní přípravek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30–120 minut před dalším podání epkoritamabu po příhodě CRS stupně 2 nebo 3<sup>a</sup></li> <li>• A po tři následující dny po dalším podání epkoritamabu, dokud nebude epkoritamab podáván bez následného CRS jakéhokoli stupně</li> </ul>
<sup>a</sup> Léčba epkoritamabem bude trvale ukončena u pacientů po příhodě CRS stupně 4. <sup>b</sup> Na základě výsledků optimalizační studie GCT3013-01 je pro profylaxi CRS upřednostňovaným kortikosteroidem dexamethason.			

Důrazně se doporučuje použít profylaxi proti pneumonii způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PCP) a infekcím způsobeným herpetickými viry zejména během souběžného podávání steroidů.

Přípravek Tepkinly má být podáván přiměřeně hydratovaným pacientům.

Všem pacientům se důrazně doporučuje, aby během cyklu 1 dodržovali následující pokyny pro příjem tekutin, pokud to není z lékařského hlediska kontraindikováno:

- před každým podáním epkoritamabu vypít 2-3 l tekutin během 24 hodin.
- před každým podáním epkoritamabu vysadit antihypertenziva po dobu 24 hodin.
- v den podání epkoritamabu podat 500 ml izotonického roztoku intravenózně před podáním dávky, A
- vypít 2-3 l tekutin během 24 hodin po každém podání epkoritamabu.

Doporučuje se, aby pacienti se zvýšeným rizikem klinického syndromu nádorového rozpadu (CTLS) dostali hydratační a profylaktickou léčbu přípravkem snižujícím množství kyseliny močové.

Po podání epkoritamabu mají být pacienti monitorováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky CRS a/nebo syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), a léčeni podle aktuálních doporučených postupů. Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích spojených s CRS a ICANS a o nutnosti vyhledat okamžitě lékařskou pomoc, kdykoli se u nich známky nebo příznaky objeví (viz bod 4.4).

Pacienti s DLBCL mají být hospitalizováni po dobu 24 hodin po podání první plné dávky 48 mg v 15. dni cyklu 1, aby bylo možné monitorovat známky a příznaky CRS a/nebo ICANS.

#### Úpravy dávky a zvládnání nežádoucích účinků

##### *Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)*

U pacientů léčených epkoritamabem se může rozvinout CRS.

Vyhodnoťte a vyřešte další příčiny horečky, hypoxie a hypotenze. Existuje-li podezření na CRS, zahajte léčbu podle doporučení v tabulce 4. Pacienti, u kterých se objevil CRS, musí být během příštího plánovaného podávání epkoritamabu častěji sledováni.

**Tabulka 4 Stupně CRS a pokyny k léčbě**

Stupeň <sup>a</sup>	Doporučená terapie	Úprava dávky epkoritamabu
<p><b>Stupeň 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Horečka (teplota <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul>	<p>Poskytněte podpůrnou péči, např. antipyretika a intravenózní hydrataci</p> <p>Je možné zahájit podání dexamethasonu<sup>b</sup></p> <p>V případech pokročilého věku, vysoké nádorové zátěže, cirkulujících nádorových buněk, horečky refrakterní na antipyretika</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Má se zvážit anticytokinová terapie, tocilizumab<sup>d</sup></li> </ul> <p>Terapii v případě CRS se souběžným ICANS najdete v <b>tabulce 5</b></p>	<p>Pozastavte podávání epkoritamabu, dokud příhoda CRS nevyjmizí</p>
<p><b>Stupeň 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Horečka (teplota <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p>a</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hypotenze, která nevyžaduje vazopresory</li> </ul> <p>a/nebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hypoxie, která vyžaduje terapii nízkým průtokem kyslíku<sup>e</sup> nosní kanylou nebo tzv. blow-by</li> </ul>	<p>Poskytněte podpůrnou péči, např. antipyretika a intravenózní hydrataci</p> <p>Má se zvážit podání dexamethasonu<sup>b</sup></p> <p>Doporučuje se anticytokinová terapie, tocilizumab<sup>d</sup></p> <p>Je-li CRS refrakterní na dexamethason a tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mají se podávat intravenózně jiná imunosupresiva<sup>g</sup> a methylprednisolon 1 000 mg/den až do klinického zlepšení</li> </ul> <p>Terapii v případě CRS se souběžným ICANS najdete v <b>tabulce 5</b></p>	<p>Pozastavte podávání epkoritamabu, dokud příhoda CRS nevyjmizí</p>
<p><b>Stupeň 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Horečka (teplota <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p>a</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hypotenze, která vyžaduje vazopresor s vazopresinem nebo bez něj</li> </ul> <p>a/nebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hypoxie, která vyžaduje terapii vysokým průtokem kyslíku<sup>f</sup> podanou nosní kanylou,</li> </ul>	<p>Poskytněte podpůrnou péči, např. antipyretika a intravenózní hydrataci</p> <p>Má se podat dexamethason<sup>c</sup></p> <p>Doporučuje se podat anticytokinovou terapii, tocilizumab<sup>d</sup></p> <p>Je-li CRS refrakterní na dexamethason a tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mají se podávat intravenózně jiná imunosupresiva<sup>g</sup> a methylprednisolon 1 000 mg/den až do klinického zlepšení</li> </ul> <p>Terapii v případě CRS se souběžným ICANS najdete v <b>tabulce 5</b></p>	<p>Pozastavte podávání epkoritamabu, dokud příhoda CRS nevyjmizí</p> <p>V případě, že příhoda CRS stupně 3 trvá déle než 72 hodin, podávání epkoritamabu má být ukončeno</p> <p>Pokud nastanou více než 2 příhody CRS stupně 3, i když je každá příhoda během 72 hodin vyřešena do stupně 2, podávání epkoritamabu má být ukončeno</p>



Stupeň <sup>a</sup>	Doporučená terapie	Úprava dávky epkoritamabu
obličejovou maskou, nedýchací maskou nebo venturiho maskou		
<b>Stupeň 4</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Horečka (teplota <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> a hypotenze, která vyžaduje $\geq 2$ vazopresory (s výjimkou vazopresinu) a/nebo <ul style="list-style-type: none"> <li>hypoxie, která vyžaduje ventilaci pozitivním tlakem (např. CPAP, BiPAP, intubace a mechanická ventilace)</li> </ul>	Poskytněte podpůrnou péči, např. antipyretika a intravenózní hydrataci  Má se podat dexamethason <sup>c</sup>  Doporučuje se podat anticytokinovou terapii, tocilizumab <sup>d</sup>  Je-li CRS refrakterní na dexamethason a tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> <li>Mají se podávat intravenózně jiná imunosupresiva<sup>g</sup> a methylprednisolon 1 000 mg/den až do klinického zlepšení.</li> </ul> Terapii v případě CRS se souběžným ICANS najdete v <b>tabulce 5</b>	Trvale ukončete podávání epkoritamabu
<sup>a</sup> Stupeň CRS určen podle kritérií shody ASTCT <sup>b</sup> Dexamethason se má podat v dávce 10–20 mg na den (nebo ekvivalentní přípravek) <sup>c</sup> Dexamethason se má podat v dávce 10–20 mg intravenózně každých 6 hodin <sup>d</sup> Tocilizumab 8 mg/kg intravenózně v průběhu 1 hodiny (nesmí přesáhnout 800 mg v jedné dávce). V případě potřeby opakujte podání tocilizumabu nejméně po 8 hodinách. Maximálně 2 dávky během 24hodinového období <sup>e</sup> Terapie s nízkým průtokem kyslíku je definována jako kyslík dodávaný rychlostí $< 6$ litrů/minutu <sup>f</sup> Terapie s vysokým průtokem kyslíku je definována jako kyslík dodávaný rychlostí $\geq 6$ litrů/minutu. <sup>g</sup> Riegler L et al. (2019)		

*Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS syndrom)*

Pacienti mají být monitorováni kvůli známkám a příznakům ICANS. Mají být vyloučeny další příčiny neurologických příznaků. Existuje-li podezření na ICANS, zahajte léčbu podle doporučení v tabulce 5.

**Tabulka 5** Stupně ICANS a pokyny k léčbě

Stupeň <sup>a</sup>	Doporučená terapie	Úprava dávky epkoritamabu
<b>Stupeň 1<sup>b</sup></b> Skóre ICE <sup>c</sup> 7–9 <sup>b</sup> nebo snížený stupeň vědomí <sup>b</sup> : spontánní probuzení	Léčba dexamethasonem <sup>d</sup>  Zvažte podávání nesedativních antiepileptik (např. levetiracetam), dokud ICANS nevyjmizí  Bez souběžného CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nedoporučuje se anticytokinová terapie</li> </ul> Pro ICANS se souběžným CRS:	Pozastavte podávání epkoritamabu, dokud příhoda nevyjmizí

Stupeň <sup>a</sup>	Doporučená terapie	Úprava dávky eporitamabu
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Léčba dexamethasonem<sup>d</sup></li> <li>• Je-li to možné, zvolte jinou imunosupresivní terapii<sup>e</sup> než tocilizumab</li> </ul>	
<b>Stupeň 2<sup>b</sup></b> Skóre ICE <sup>c</sup> 3–6 nebo snížený stupeň vědomí <sup>b</sup> : probuzení hlasem	Léčba dexamethasonem <sup>f</sup>  Zvažte podávání nesedativních antiepileptik (např. levetiracetam), dokud ICANS nevyjmizí  Bez souběžného CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedoporučuje se anticytokinová terapie</li> </ul> Pro ICANS se souběžným CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Léčba dexamethasonem<sup>d</sup></li> <li>• Je-li to možné, zvolte jinou imunosupresivní terapii<sup>e</sup> než tocilizumab</li> </ul>	Pozastavte podávání eporitamabu, dokud příhoda nevyjmizí
<b>Stupeň 3<sup>b</sup></b> Skóre ICE <sup>c</sup> 0–2 nebo snížený stupeň vědomí <sup>b</sup> : probuzení pouze na dotykový podnět nebo  epileptické záchvaty <sup>b</sup> , buď: <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakýkoli klinický záchvat, fokální nebo generalizovaný, který rychle vymizí,</li> <li>nebo</li> <li>• nekonvulzivní záchvaty na elektroencefalogramu (EEG), které vymizí po zákroku, nebo zvýšený intrakraniální tlak: fokální/lokální edém<sup>b</sup> na neuroobrazování<sup>c</sup></li> </ul>	Léčba dexamethasonem <sup>g</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedojde-li k odpovědi, zahajte podávání methylprednisolonu 1 000 mg/den</li> </ul> Zvažte podávání nesedativních antiepileptik (např. levetiracetam), dokud ICANS nevyjmizí  Bez souběžného CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedoporučuje se anticytokinová terapie</li> </ul> Pro ICANS se souběžným CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Léčba dexamethasonem               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ nedojde-li k odpovědi, zahajte podávání methylprednisolonu 1 000 mg/den</li> </ul> </li> <li>• Je-li to možné, zvolte jinou imunosupresivní terapii<sup>e</sup> než tocilizumab</li> </ul>	Trvale ukončete podávání eporitamabu
<b>Stupeň 4<sup>b</sup></b> Skóre ICE <sup>c, b</sup> 0  nebo snížený stupeň vědomí <sup>b</sup> , buď: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacienta není možné probudit nebo k probuzení vyžaduje silné či opakující se dotykové podněty, nebo</li> </ul>	Léčba dexamethasonem <sup>g</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedojde-li k odpovědi, zahajte podávání methylprednisolonu 1 000 mg/den</li> </ul> Zvažte podávání nesedativních antiepileptik (např. levetiracetam), dokud ICANS nevyjmizí  Bez souběžného CRS:	Trvale ukončete podávání eporitamabu

Stupeň <sup>a</sup>	Doporučená terapie	Úprava dávky epkoritamabu
<ul style="list-style-type: none"> <li>• stupor či kóma, nebo epileptické záchvaty<sup>b</sup>, buď:</li> <li>• život ohrožující prodloužený záchvat (&gt; 5 minut), nebo</li> <li>• opakované klinické nebo elektrické záchvaty bez návratu do výchozího stavu mezi nimi, nebo motorické nálezy<sup>b</sup>:</li> <li>• hluboká fokální motorická slabost, např. hemiparéza či paraparéza, nebo zvýšený intrakraniální tlak / mozkový edém<sup>b</sup> se známkami/příznaky, jako je:</li> <li>• difuzní mozkový edém na neurozobrazování nebo</li> <li>• decerebrační či dekortikační pózování</li> </ul> nebo <ul style="list-style-type: none"> <li>• obrna VI. kraniálního nervu nebo</li> <li>• edém papily nebo</li> <li>• Cushingova triáda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedoporučuje se anticytokinová terapie</li> </ul> Pro ICANS se souběžným CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Léčba dexamethasonem               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nedojde-li k odpovědi, zahajte podávání methylprednisolonu 1 000 mg/den</li> </ul> </li> <li>• Je-li to možné, zvolte jinou imunosupresivní terapii<sup>c</sup> než tocilizumab</li> </ul>	
<p><sup>a</sup>Stupeň ICANS určen podle kritérií shody ICANS ASTCT</p> <p><sup>b</sup>Stupeň ICANS je určen nejčastější závažnou příhodou (skóre ICE, stupeň vědomí, epileptické záchvaty, motorické nálezy, zvýšené ICP / mozkový edém), kterou nelze přičíst jiné příčině.</p> <p><sup>c</sup>Je-li možné pacienta probudit a provést u něj hodnocení encefalopatie spojené s imunitními efektorovými buňkami (ICE), zhodnoťte: orientaci (je-li orientován v roce, měsíci, městě, nemocnici = 4 body); názvy (pojmenuje-li 3 předměty, např. časový bod na hodinách, pero, knoflík = 3 body); schopnost poslechnout příkazy (např. „ukážte mi dva prsty“ nebo „zavřete oči a vyplázněte jazyk“ = 1 bod); psaní (schopnost napsat běžnou větu = 1 bod); a pozornost (počítat pozpátku od 100 do deseti = 1 bod). Není-li pacienta možné vzbudit a provést hodnocení ICE (stupeň 4 ICANS) = 0 bodů.</p> <p><sup>d</sup>Dexamethason se má podat v dávce 10 mg intravenózně každých 12 hodin</p> <p><sup>e</sup>Riegler L et al. (2019)</p> <p><sup>f</sup>Dexamethason 10–20 mg intravenózně každých 12 hodin</p> <p><sup>g</sup>Dexamethason 10–20 mg intravenózně každých 6 hodin</p>		

**Tabulka 6 Doporučené úpravy dávky v případě ostatních nežádoucích účinků**

Nežádoucí účinek <sup>1</sup>	Závažnost <sup>1</sup>	Opatření
Infekce (viz bod 4.4)	Stupně 1–4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysad'te epkoritamab u pacientů s aktivní</li> </ul>

		infekcí, dokud není infekce vyřešena <ul style="list-style-type: none"> <li>• U stupně 4 zvažte trvalé ukončení léčby epkoritamabem</li> </ul>
Neutropenie nebo febrilní neutropenie (viz bod 4.8)	Absolutní počet neutrofilů menší než $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysad'te epkoritamab, dokud není absolutní počet neutrofilů <math>0,5 \times 10^9/l</math> nebo vyšší</li> </ul>
Trombocytopenie (viz bod 4.8)	Počet trombocytů menší než $50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysad'te epkoritamab, dokud není počet trombocytů <math>50 \times 10^9/l</math> nebo vyšší</li> </ul>
Ostatní nežádoucí účinky (viz bod 4.8)	Stupeň 3 nebo vyšší	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysad'te epkoritamab, dokud není toxicita vyřešena na stupeň 1 nebo na výchozí hodnotu</li> </ul>
<sup>1</sup> podle terminologických kritérií nežádoucích účinků podle Národního institutu pro rakovinu (NCI CTCAE), verze 5.0.		

#### Zmeškaná nebo zpožděná dávka

##### *Difuzní velkobuněčný B-lymfom*

Opakování přípravného cyklu (stejný jako cyklus 1 se standardní profylaxí CRS) je vyžadováno:

- je-li mezi přípravnou dávkou (0,16 mg) a přechodnou dávkou (0,8 mg) více než 8 dnů nebo
- je-li mezi přechodnou dávkou (0,8 mg) a první plnou dávkou (48 mg) více než 14 dnů nebo
- je-li mezi plnými dávkami více než 6 týdnů (48 mg).

Po opakování přípravného cyklu je třeba léčbu pacienta obnovit 1. dnem dalšího plánovaného cyklu léčby (následujícím po cyklu, během něhož došlo ke zpoždění dávky).

##### *Folikulární lymfom*

Opakování přípravného cyklu (stejný jako cyklus 1 se standardní profylaxí CRS) je vyžadováno:

- je-li mezi přípravnou dávkou (0,16 mg) a přechodnou dávkou (0,8 mg) více než 8 dnů, nebo
- je-li mezi přechodnou dávkou (0,8 mg) a druhou přechodnou dávkou (3 mg) více než 8 dnů, nebo
- je-li mezi druhou přechodnou dávkou (3 mg) a první plnou dávkou (48 mg) více než 14 dnů, nebo
- je-li mezi jakýmkoli dvěma plnými dávkami (48 mg) více než 6 týdnů.

Po opakování přípravného cyklu je třeba léčbu pacienta obnovit 1. dnem dalšího plánovaného cyklu léčby (následujícím po cyklu, během něhož došlo ke zpoždění dávky)

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin*

Úpravy dávky nejsou u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin považovány za nezbytné. Epkoritamab nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin až terminálním stadiem onemocnění ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin až terminálním stadiem onemocnění ledvin nelze podat žádné doporučení k úpravě dávky (viz bod 5.2).

### *Porucha funkce jater*

Úpravy dávky nejsou u pacientů s lehkou poruchou funkce jater považovány za nezbytné. Eporitamab nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (definovanou jako celkový bilirubin > 3násobek ULN a jakákoli hladina AST) a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (definovaná jako celkový bilirubin > 1,5- až 3násobek ULN a jakákoli hladina AST) jsou údaje omezené. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater nelze podat žádné doporučení k úpravě dávky (viz bod 5.2).

### *Starší pacienti*

U pacientů ve věku  $\geq 65$  let není nutná žádná úprava dávky (viz body 5.1 a 5.2).

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Tepkinly u dětí do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Přípravek Tepkinly je určen k subkutánnímu podání. Má se podávat výhradně subkutánní injekcí, nejlépe do dolní části břicha nebo stehna. Doporučuje se měnit místo injekce z levé strany na pravou a naopak, zejména v případě plánu s podáváním každý týden (tj. cyklus 1–3).

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

### Syndrom z uvolněnícytokinů (CRS)

U pacientů, kteří dostávali eporitamab, se objevil CRS, který může být život ohrožující nebo fatální. Nejčastější známky a příznaky CRS zahrnují pyrexii, hypotenzi a hypoxii. Ostatní známky a příznaky CRS, které se objevily u více než dvou pacientů, zahrnují zimnici, tachykardii, bolest hlavy a dyspnoi.

Většina příhod CRS se objevila v cyklu 1 a byla spojena s první plnou dávkou eporitamabu. Podávejte profylaktické kortikosteroidy, abyste snížili riziko CRS (viz bod 4.2).

Po podání eporitamabu mají být pacienti monitorováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky CRS. Při prvních známkách nebo příznacích CRS má být dle potřeby zahájena podpůrná péče tocilizumabem a/nebo kortikosteroidy (viz bod 4.2, tabulka 4). Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích spojených s CRS a o nutnosti kontaktovat zdravotnického pracovníka a vyhledat okamžitou lékařskou pomoc, kdykoli se u nich známky nebo příznaky objeví. Zvládnutí CRS může vyžadovat buď dočasné zpoždění, nebo ukončení podávání eporitamabu podle závažnosti CRS (viz bod 4.2).

Pacienti s DLBCL mají být hospitalizováni po dobu 24 hodin po podání první plné dávky 48 mg v 15. dni cyklu 1, aby bylo možné monitorovat známky a příznaky CRS.

### Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), včetně fatální příhody, se objevil u pacientů, kteří dostávali eporitamab. ICANS se může projevovat jako afázie, změna úrovně vědomí, zhoršení kognitivních schopností, motorická slabost, epileptické záchvaty a edém mozku.

K většině případů ICANS došlo v cyklu 1 léčby eporitamabem, ale některé se objevily se zpožděným nástupem.

Po podání eporitamabu mají být pacienti monitorováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky ICANS. Při prvních známkách a příznacích ICANS má být podle potřeby zahájena léčba kortikosteroidy a nesedativními antiepileptiky (viz bod 4.2, tabulka 5). Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích spojených s ICANS a o možnosti zpožděného nástupu příhod. Pacienti mají být poučeni, aby kontaktovali zdravotnického pracovníka a vyhledali okamžitou lékařskou pomoc, kdykoli se u nich známky nebo příznaky objeví. Podávání eporitamabu má být odloženo nebo ukončeno dle doporučení (viz bod 4.2).

Pacienti s DLBCL mají být hospitalizováni po dobu 24 hodin po podání první plné dávky 48 mg v 15. dni cyklu 1, aby bylo možné monitorovat známky a příznaky ICANS.

### Závažné infekce

Léčba eporitamabem může vést ke zvýšenému riziku infekce. U pacientů léčených eporitamabem v klinických studiích byly pozorovány závažné nebo smrtelné infekce (viz bod 4.8).

U pacientů s klinicky významnými aktivními systémovými infekcemi je třeba se podávání eporitamabu vyvarovat.

Dle potřeby se mají před léčbou eporitamabem a během ní podávat profylaktické antimikrobiální přípravky (viz bod 4.2). U pacientů je třeba před podáním eporitamabu a po něm sledovat známky a příznaky infekce a příslušným způsobem je léčit. V případě febrilní neutropenie je třeba pacienty vyšetřit na infekci a léčit je antibiotiky, tekutinami a další podpůrnou péčí v souladu s místními pokyny.

### Syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS)

U pacientů, kterým byl podáván eporitamab, byl hlášen TLS (viz bod 4.8). Pacientům se zvýšeným rizikem TLS se doporučuje hydratace a profylaktická léčba přípravkem snižujícím hladinu kyseliny močové. Pacienti mají být sledováni z hlediska příznaků TLS, zejména pacienti s vysokou nádorovou zátěží nebo rychle proliferujícími nádory a pacienti se sníženou funkcí ledvin. U pacientů je třeba sledovat biochemické parametry krve a abnormality je třeba neprodleně řešit.

### Vzplanutí nádoru (tumour flare)

U pacientů léčených eporitamabem bylo hlášeno vzplanutí nádoru (viz bod 4.8). Projevy mohou zahrnovat lokalizovanou bolest a otok. V souladu s mechanismem účinku eporitamabu je vzplanutí nádoru pravděpodobně způsobeno přílivem T-buněk do místa nádoru po podání eporitamabu.

Nebyly identifikovány žádné specifické rizikové faktory pro vzplanutí nádoru; u pacientů s objemnými nádory umístěnými v těsné blízkosti dýchacích cest a/nebo životně důležitého orgánu existuje nicméně zvýšené riziko ohrožení a morbidit v důsledku masivního efektu sekundárně způsobeného vzplanutím nádoru. U pacientů léčených eporitamabem mají být monitorována a vyhodnocována anatomická místa kritická pro vzplanutí nádoru.

### CD-20 negativní onemocnění

Jsou k dispozici pouze omezené údaje týkající se pacientů s CD-20 negativním DLBCL a pacientů s CD-20 negativním FL léčených eporitamabem, a je možné, že pacienti s CD-20 negativním

DLBCLa pacienti s CD-20 negativním FL mohou mít menší přínos z léčby ve srovnání s pacienty s CD20-pozitivním DLBCL resp. s pozitivním FL. Mají být zvažena možná rizika a přínosy spojené s léčbou eporitamabem u pacientů s CD-20 negativním DLBCL a FL. .

#### Karta pacienta

Lékař musí informovat pacienta o rizicích CRS a ICANS a jakýchkoli známkách nebo příznacích CRS a ICANS. Pacienti musí být poučeni, aby v případě výskytu známek a příznaků CRS a/nebo ICANS okamžitě vyhledali lékařskou pomoc. Pacientům musí být předána karta pacienta a mají být poučeni, aby tuto kartu měli vždy u sebe. Tato karta popisuje příznaky CRS a ICANS, které by v případě výskytu měly pacienta přimět k okamžitému vyhledání lékařské pomoci.

#### Imunizace

Během terapie eporitamabem se nesmí podat živé a/nebo atenuované vakcíny. Nebyly provedeny studie u pacientů, kteří dostali živé vakcíny.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 21,9 mg sorbitolu v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 27,33 mg/ml.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,42 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,4 mg/ml. Polysorbát 80 může způsobovat alergické reakce.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Přechodné zvýšení určitých prozánětlivých cytokinů eporitamabem může potlačovat aktivity enzymu CYP450. Při zahájení terapie eporitamabem u pacientů léčených substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem je třeba zvážit terapeutické sledování.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u žen

Ženám ve fertilním věku má být doporučeno používat během léčby eporitamabem a ještě alespoň 4 měsíce po poslední dávce účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby eporitamabem ověřte, zda ženy ve fertilním věku nejsou těhotné.

#### Těhotenství

S ohledem na mechanismus účinku může eporitamab, je-li podáván těhotným ženám, způsobit poškození plodu, včetně B-lymfopenie a změny normálních imunitních odpovědí. Údaje o podávání eporitamabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Reprodukční studie na zvířatech nebyly s eporitamabem provedeny. IgG1 protilátky, např. eporitamab, mohou procházet placentou a vést k expozici plodu. Informujte těhotné ženy o možném riziku pro plod.

Podávání eporitamabu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

## Kojení

Není známo, zda se epkoritamab vylučuje do lidského mateřského mléka, ani jaké jsou jeho účinky na tvorbu mléka. Protože je známo, že IgG jsou přítomny v mléku, může dojít k expozici novorozenců prostřednictvím laktičního přenosu. Kojení má být během léčby epkoritamabem a alespoň 4 měsíce po poslední dávce přerušeno.

## Fertilita

S epkoritamabem nebyly provedeny žádné studie fertility (viz bod 5.3). Účinek epkoritamabu na mužskou a ženskou fertilitu není znám.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Epkoritamab má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Kvůli možnému ICANS musí být pacientům doporučeno, aby během řízení, jízdy na kole nebo obsluhování těžkých či potenciálně nebezpečných strojů byli opatrní (nebo v případě výskytu příznaků se dané činnosti vyvarovali).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost epkoritamabu byla hodnocena v nerandomizované jednoramenné studii GCT3013–01 u 382 pacientů s relabujícím nebo refrakterním velkobuněčným B-lymfomem (n=167), folikulárním lymfomem (n=129) a folikulárním lymfomem (léčeným podle třístupňového plánu vzestupné titrace dávek n=86) po dvou nebo více liniích systémové terapie a zahrnovala všechny pacienty, kteří byli zařazeni do ramena s 48mg dávkou a dostali alespoň jednu dávku epkoritamabu.

Medián trvání expozice epkoritamabu byl 4,9 měsíce (rozmezí: <1 až 30 měsíců).

Nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 20\%$ ) byly CRS, reakce v místě vpichu injekce, únava, virová infekce, neutropenie, muskuloskeletální bolest, pyrexie a průjem.

Závažné nežádoucí účinky se objevily u 50 % pacientů. Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem ( $\geq 10\%$ ) byl syndrom z uvolnění cytokinů (34 %). U čtrnácti pacientů (3,7 %) se objevil fatální nežádoucí účinek (pneumonie u 9 (2,4 %) pacientů, virová infekce u 4 (1,0 %) pacientů a ICANS u 1 (0,3 %) pacienta).

Nežádoucí účinky, které vedly k ukončení léčby, se objevily u 6,8 % pacientů. K ukončení podávání epkoritamabu v důsledku pneumonie došlo u 14 (3,7 %) pacientů, virové infekce u 8 (2,1 %) pacientů, únavy u 2 (0,5 %) pacientů a CRS, ICANS nebo průjmu vždy u 1 (0,3 %) pacienta.

Ke zpoždění podání dávky v důsledku nežádoucích účinků došlo u 42 % pacientů. Nežádoucí účinky, které vedly ke zpoždění podání dávky ( $\geq 3\%$ ), byly virové infekce (17 %), CRS (11 %), neutropenie (5,2 %), pneumonie (4,7 %), infekce horních cest dýchacích (4,2 %) a pyrexie (3,7 %).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky epkoritamabu z klinických studií (tabulka 7) jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů databáze MedDRA a vychází z následujících konvencí: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

Ve skupině s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.



**Tabulka 7 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s relabujícím nebo refrakterním LBCL nebo FL léčeným epkoritamabem ve studii GCT3013-01**

<b>Třídy orgánových systémů / preferovaný termín nebo nežádoucí účinek</b>	<b>Všechny stupně</b>	<b>Stupeň 3–4</b>
<b>Infekce a infestace</b>		
Virové infekce <sup>a</sup>	Velmi časté	Časté
Pneumonie <sup>b</sup>	Velmi časté	Časté
Infekce horních cest dýchacích <sup>c</sup>	Velmi časté	Časté
Mykotická infekce <sup>d</sup>	Časté	
Sepse <sup>e</sup>	Časté	Časté
Celulitida	Časté	Časté
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>		
Vzplanutí nádoru	Časté	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		
Neutropenie <sup>f</sup>	Velmi časté	Velmi časté
Anemie <sup>g</sup>	Velmi časté	Časté
Trombocytopenie <sup>h</sup>	Velmi časté	Časté
Lymfopenie <sup>i</sup>	Velmi časté	Časté
Febrilní neutropenie	Časté	Časté
<b>Poruchy imunitního systému</b>		
Syndrom z uvolnění cytokinů <sup>j</sup>	Velmi časté	Časté
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		
Snížená chuť k jídlu	Velmi časté	Méně časté
Hypokalemie	Časté	Časté
Hypofosfatemie	Časté	Časté
Hypomagnesemie	Časté	Méně časté
Syndrom nádorového rozpadu <sup>k</sup>	Časté	Méně časté
<b>Poruchy nervového systému</b>		
Bolest hlavy	Velmi časté	Méně časté
Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami <sup>l</sup>	Časté	
<b>Srdeční poruchy</b>		
Srdeční arytmie <sup>l</sup>	Časté	Méně časté
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		
Pleurální výpotek	Časté	Časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		
Průjem	Velmi časté	Méně časté
Bolest břicha <sup>m</sup>	Velmi časté	Časté
Nauzea	Velmi časté	Méně časté
Zvracení	Časté	Méně časté
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		
Vyrážka <sup>n</sup>	Velmi časté	
Pruritus	Časté	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		
Muskuloskeletální bolest <sup>o</sup>	Velmi časté	Časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		
Reakce v místě vpichu injekce <sup>q</sup>	Velmi časté	
Únava <sup>p</sup>	Velmi časté	Časté
Pyrexie <sup>r</sup>	Velmi časté	Časté
Otok <sup>s</sup>	Velmi časté	Časté
<b>Vyšetření</b>		
Zvýšení alanin aminotransferázy	Časté	Časté
Zvýšení aspartát aminotransferázy	Časté	Časté
Zvýšení kreatininu v krvi	Časté	

Třídy orgánových systémů / preferovaný termín nebo nežádoucí účinek	Všechny stupně	Stupeň 3–4
Snížení hladiny sodíku v krvi <sup>i</sup>	Časté	Méně časté
Zvýšení alkalické fosfatázy	Časté	

Nežádoucí účinky byly hodnoceny stupni pomocí CTCAE NCI, verze 5.0.

<sup>a</sup>Virová infekce zahrnuje onemocnění covid-19, cytomegalovirovou chorioretinitidu, cytomegalovirovou kolitidu, cytomegalovirovou infekci, reaktivaci cytomegalovirové infekce, virovou gastroenteritidu, herpes simplex, reaktivaci herpes simplex, herpetickou infekci, herpes zoster, orální herpes, postakutní syndrom covid-19 a infekci virem varicella zoster.

<sup>b</sup>Pneumonie zahrnuje pneumonii způsobenou onemocněním covid-19 a pneumonii.

<sup>c</sup>Infekce horních cest dýchacích zahrnuje laryngitidu, faryngitidu, infekci způsobenou respiračním syncyciálním virem, rinitidu, rinovirovou infekci a infekci horních cest dýchacích.

<sup>d</sup>Mykotická infekce zahrnuje kandidovou infekci, esophageální kandidózu, orální kandidózu a orofaryngeální kandidózu.

<sup>e</sup>Sepse zahrnuje bakteremii, sepsi a septický šok.

<sup>f</sup>Neutropenie zahrnuje neutropenii a snížený počet neutrofilů.

<sup>g</sup>Anemie zahrnuje anemii a snížený feritin v séru.

<sup>h</sup>Trombocytopenie zahrnuje snížený počet trombocytů a trombocytopenii.

<sup>i</sup>Lymfopenie zahrnuje snížení počtu lymfocytů a lymfopenii.

<sup>j</sup>Příhody byly hodnoceny stupni podle konsensuálních kritérií Americké společnosti pro transplantaci a buněčnou terapii (ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy).

<sup>k</sup>Klinický syndrom nádorového rozpadu byl hodnocen stupni podle klasifikace Cairo-Bishopa.

<sup>l</sup>Srdeční arytmie zahrnují bradykardii, sinusovou bradykardii, sinusovou tachykardii, supraventrikulární tachykardii a tachykardii.

<sup>m</sup>Bolesti břicha zahrnují břišní diskomfort, bolest břicha, bolest spodní části břicha, bolest horní části břicha a citlivost břicha.

<sup>n</sup>Vyrážka zahrnuje vyrážku, erytematózní vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku, svědivou vyrážku, pustulózní vyrážku a vezikulózní vyrážku.

<sup>o</sup>Muskuloskeletální bolest zahrnuje bolest zad, bolest kostí, bolest v boku, muskuloskeletální bolest na hrudi, muskuloskeletální bolest, myalgiu, bolest krku, bolest na hrudi nekardiálního původu, bolest, bolest končetin a bolest páteře.

<sup>p</sup>Reakce v místě vpichu injekce zahrnují podlitinu v místě vpichu injekce, erytém v místě vpichu injekce, hypertrofii v místě vpichu injekce, zánět v místě vpichu injekce, rezistenci v místě vpichu injekce, nodul v místě vpichu injekce, otok v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, pruritus v místě vpichu injekce, vyrážku v místě vpichu injekce, reakci v místě vpichu injekce, zduření v místě vpichu injekce a kopřivku v místě vpichu injekce.

<sup>q</sup>Únava zahrnuje astenii, únavu a letargii.

<sup>r</sup>Pyrexie zahrnuje zvýšenou tělesnou teplotu a pyrexii.

<sup>s</sup>Otok zahrnuje otok obličeje, generalizovaný edém, edém, periferní edém, periferní zduření, zduření a zduření obličeje.

<sup>t</sup>Snížení hladiny sodíku v krvi zahrnuje snížení hladiny sodíku v krvi a hyponatremii.

#### Popis vybraných nežádoucích reakcí

##### *Syndrom z uvolnění cytokinů*

##### *Dvoustupňový plán vzestupné titrace dávek (velkobuněčný B-lymfom a folikulární lymfom)*

Ve studii GCT3013-01 se CRS jakéhokoli stupně objevil u 58 % (171/296) pacientů s velkobuněčným B-lymfomem a folikulárním lymfomem léčených epkoritamabem podle dvoustupňového plánu vzestupné titrace dávek. Výskyt stupně 1 byl u 35 %, stupně 2 byl u 21 % a stupeň 3 se objevil u 2,4 % pacientů. Opakující se CRS se objevil u 21 % pacientů. CRS jakéhokoli stupně se objevil u 9,8 % pacientů po přípravné dávce (1. den cyklu 1); u 13 % po přechodné dávce (8. den cyklu 1); u 51 % po první plné dávce (15. den cyklu 1), u 6,5 % po druhé plné dávce (22. den cyklu 1) a u 4,1 % po třetí plné dávce (1. den cyklu 2) nebo později. Medián nástupu CRS od poslední podávané dávky epkoritamabu byl 2 dny (rozmezí: 1 až 12 dnů). Medián nástupu po první plné dávce byl 19,3 hodiny (rozmezí: <0,1 až 7 dnů). CRS vymizel u 99 % pacientů a medián trvání příhod CRS byl 2 dny (rozmezí 1 až 54 dnů).

Nejčastější známky a příznaky CRS u 171 pacientů, u kterých se CRS objevil, zahrnovaly pyrexii u 99 %, hypotenzi u 32 % a hypoxii u 16 %. Ostatní známky a příznaky CRS, které se objevily u  $\geq 3$  % pacientů, zahrnovaly zimnici (11 %), tachykardii (včetně sinusové tachykardie (11 %)), bolest hlavy (8,2 %), nauzeu (4,7 %) a zvracení (4,1 %). Přechodně zvýšené jaterní enzymy (ALT nebo AST  $> 3 \times$  ULN) se objevily souběžně s CRS u 4,1 % pacientů s CRS. Sledování a pokyny k léčbě viz body 4.2 a 4.4.

#### Třístupňový plán vzestupné titrace dávek pro léčbu folikulárního lymfomu

Ve studii GCT3013-01 se CRS jakéhokoli stupně objevil u 49 % (42/86) pacientů léčených epkoritamabem podle doporučeného třístupňového plánu vzestupné titrace dávek pro léčbu folikulárního lymfomu. Výskyt stupně 1 byl u 40 %, stupně 2 u 9 %. Příhody CRS stupně  $\geq 3$  nebyly hlášeny. Opakující se CRS se objevil u 23 % pacientů. Většina příhod CRS se objevila během cyklu 1, kdy příhodu zaznamenalo 48 % pacientů. V rámci cyklu 1 se CRS objevil u 12 % pacientů po přípravné dávce (1. den cyklu 1), u 5,9 % pacientů po přechodné dávce (8. den cyklu 1), u 15 % pacientů po druhé přechodné dávce (15. den cyklu 1) a u 37 % pacientů po první plné dávce (22. den cyklu 1). Medián doby nástupu CRS od poslední podávané dávky epkoritamabu byl 59 hodin (rozmezí: 1 až 8 dnů). Medián doby nástupu po první plné dávce byl 61 hodin (rozmezí: 1 až 8 dnů). CRS vymizel u 100 % pacientů a medián trvání příhod CRS byl 2 dny (rozmezí 1 až 14 dnů).

Závažné nežádoucí účinky způsobené CRS se objevily u 28 % pacientů léčených epkoritamabem. Zpoždění dávky způsobené CRS se objevilo u 19 % pacientů léčených epkoritamabem.

Ve skupině 42 pacientů, u kterých byl při doporučených dávkách zaznamenán CRS, se mezi nejčastějšími ( $\geq 10$  %) známkami a příznaky CRS objevily pyrexie (100 %) a hypotenze (14 %). U 12 % pacientů byl k léčbě CRS kortikosteroidy navíc použit tocilizumab.

#### *Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami*

Ve studii GCT3013-01 se ICANS objevil u 4,7 % (18/382) pacientů léčených epkoritamabem; u 3,1 % se objevil stupeň 1 a u 1,3 % se objevil stupeň 2. U jednoho pacienta (0,3 %) se objevila příhoda ICANS stupně 5 (smrtelná). Medián do prvního nástupu ICANS od zahájení léčby epkoritamabem (1. den cyklu 1) byl 18 dní (rozmezí: 8 až 141 dnů). ICANS vymizel u 94 % (17/18) pacientů, kterým byla poskytnuta podpurná péče. Medián do vymizení ICANS byl 2 dny (rozmezí: 1 až 9 dnů). U 18 pacientů s ICANS se nástup ICANS objevil před CRS u 11 % pacientů, souběžně s CRS u 44 % pacientů, po nástupu CRS u 17 % a bez přítomnosti CRS u 28 %.

#### *Závažné infekce*

##### *Velkobuněčný B-lymfom*

Ve studii GCT3013-01 se závažné infekce jakéhokoli stupně objevily u 25 % (41/167) pacientů s velkobuněčným B-lymfomem léčených epkoritamabem. Nejčastěji hlášené závažné infekce zahrnovaly onemocnění covid-19 (6,6 %), pneumonii spojenou s onemocněním covid-19 (4,2 %), pneumonii (3,6 %), sepsi (2,4 %), infekce horních cest dýchacích (1,8 %), bakteriemií (1,2 %) a septický šok (1,2 %). Medián nástupu první závažné infekce od začátku léčby epkoritamabem (1. den cyklu 1) byl 56 dnů (rozmezí: 4 až 631 dnů) s mediánem trvání 15 dnů (rozmezí: 4 až 125 dnů). Příhody infekcí stupně 5 se objevily u 7 (4,2 %) pacientů.

##### *Folikulární lymfom*

Ve studii GCT3013-01 se závažné infekce jakéhokoli stupně objevily u 32 % (68/215) pacientů s folikulárním lymfomem léčených epkoritamabem. Nejčastěji hlášené závažné infekce zahrnovaly onemocnění covid-19 (8,8 %), pneumonii spojenou s onemocněním covid-19 (5,6 %), pneumonii (3,7 %), infekci močových cest (1,9 %) a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jirovecii* (1,4 %). Medián doby nástupu první závažné infekce od začátku léčby epkoritamabem (1. den cyklu 1) byl 81 dnů (rozmezí: 1 až 636 dnů) s mediánem trvání 18 dnů (rozmezí: 4 až 249 dnů). Příhody infekcí stupně 5 se objevily u 8 (3,7 %) pacientů, přičemž 6 z nich (2,8 %) bylo přisouzeno onemocnění covid-19 nebo pneumonii související s onemocněním covid-19.

### *Neutropenie*

Ve studii GCT3013-01 se neutropenie jakéhokoli stupně objevila u 28 % (105/382) pacientů a zahrnovala 23 % příhod stupně 3–4. Medián nástupu první neutropenie / sníženého počtu neutrofilů byl 65 dnů (rozmezí: 2 až 750 dnů) s mediánem doby trvání 15 dnů (rozmezí: 2 až 415 dnů). Ze 105 pacientů, u kterých se objevily příhody neutropenie / sníženého počtu neutrofilů, 61 % dostalo k léčbě příhod G-CSF.

*Syndrom nádorového rozpadu* Ve studii GCT3013-01 se TLS objevil u 1,0 % (4/382) pacientů. Medián doby nástupu byl 18 dnů (rozmezí: 8 až 33 dnů) a medián doby trvání byl 3 dny (rozmezí: 2 až 4 dny).

### *Vzplanutí nádoru*

Ve studii GCT3013-01 se vzplanutí nádoru objevilo u 1,6 % (6/382) pacientů, ve všech případech se jednalo o stupeň 2. Medián doby nástupu byl 19,5 dnů (rozmezí 9 až 34 dnů) a medián doby trvání byl 9 dnů (rozmezí: 1 až 50 dnů).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

V případě předávkování sledujte, zda se u pacientů neobjeví známky a příznaky nežádoucích reakcí, a podejte příslušnou podpůrnou léčbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01FX27

#### Mechanismus účinku

Epkoritamab je humanizovaná IgG1-bispecifická protilátka, která se váže na specifický extracelulární epitop CD20 B-lymfocytů a CD3 T-lymfocytů. Aktivita epkoritamabu je závislá na současném zapojení nádorových buněk exprimujících CD20 a endogenních T-lymfocytů exprimujících CD3 epkoritamabem, které zahrnuje aktivaci T-lymfocytů a zabíjení buněk exprimujících CD20 zprostředkované T-lymfocyty.

Fc oblast epkoritamabu je ztlumena, aby se zabránilo působení mechanismů imunitních efektorů nezávislých na cíli, např. buněčné cytotoxicitě závislé na protilátkách, buněčné toxicitě závislé na komplementu a buněčné fagocytóze závislé na protilátkách.

#### Farmakodynamické účinky

Epkoritamab indukoval rychlé a trvalé vyčerpání cirkulujících B-lymfocytů (definované jako počty CD19 B-lymfocytů  $\leq 10$  buněk/ $\mu$ l) u subjektů, u nichž bylo možné při zahájení léčby detekovat B-lymfocyty. U 21 % subjektů s DLBCL (n=33) a 50 % subjektů s FL (n=56) byly při zahájení léčby detekovatelné cirkulující B-lymfocyty. Přechnodné snížení počtu cirkulujících T-lymfocytů bylo pozorováno bezprostředně po každé dávce v cyklu 1 a následované expanzí T-lymfocytů v následujících cyklech.

Ve studii GCT3013-01 po subkutánním podání epkoritamabu podle doporučeného dvoustupňového plánu vzestupné titrace dávek u pacientů s LBCL došlo k přechodnému a mírnému zvýšení cirkulujících hladin vybraných cytokinů (IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-2 a IL-10) zejména po první plné dávce (48 mg), přičemž nejvyšších hladin bylo dosaženo mezi 1. až 4. dnem po podání dávky. Hladiny cytokinů se před další plnou dávkou vrátily na svou výchozí hodnotu, nicméně zvýšení cytokinů bylo také pozorováno po cyklu 1.

Ve studii GCT3013-01 po subkutánním podání epkoritamabu podle doporučeného třístupňového plánu vzestupné titrace dávek u pacientů s FL bylo možné pozorovat, že medián hladin IL-6 souvisejících s rizikem CRS zůstal trvale nízký po každé dávce v cyklu 1 a dalších, zejména po první plné dávce, v porovnání s pacienty, kteří dostávali dávky podle dvoustupňového plánu vzestupné titrace dávek.

### Imunogenita

Často byly detekovány protilátky proti přípravku (anti-drug antibodies, ADA). Výskyt léčbou způsobených ADA u dvoustupňového plánu vzestupné titrace dávek (0,16/0,8/48 mg) ve smíšené populaci pacientů s DLBCL a FL byl 3,4 % (3,4 % pozitivních, 93,9 % negativních a 2,7 % neurčitelných, n=261 vyhodnotitelných pacientů) a 3,3 % (3,3 % pozitivních, 95 % negativních a 1,7 % neurčitelných, n=60 hodnotitelných pacientů) ve studiích GCT3013-01 and GCT3013-04, v uvedeném pořadí.

Výskyt léčbou způsobených ADA u třístupňového plánu vzestupné titrace dávek (0,16/0,8/3/48 mg) v kohortě optimalizované s ohledem na výskyt FL byl 7 % (7 % pozitivních, 91,5 % negativních a 1,4 % neurčitelných, n=71 vyhodnotitelných pacientů) ve studii GCT3013-01. Pacient je klasifikován jako neurčitelný, pokud je ve výchozím okamžiku potvrzen jako ADA pozitivní, ale během léčby není k dispozici žádný potvrzený pozitivní záznam nebo titry z potvrzeného ADA pozitivního záznamu během léčby jsou stejné nebo nižší než ve výchozím okamžiku.

Nebyl pozorován žádný vliv ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost, nicméně data jsou stále omezená. Neutralizující protilátky nebyly hodnoceny.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Difuzní velkobuněčný B-lymfom*

Studie GCT3013-01 byla otevřená multicentrická jednoramenná studie epkoritamabu v monoterapii s více kohortami u pacientů s relabujícím nebo refrakterním velkobuněčným B-lymfomem (LBCL) po dvou nebo více liniích systémové terapie a zahrnovala i difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL). Studie zahrnovala část se zvyšováním dávky a rozšířenou část. Rozšířená část studie zahrnovala kohortu s agresivním non-Hodgkinovým lymfomem (aNHL), kohortu s indolentním (nízce agresivním) NHL (iNHL) a kohortu s lymfomem z pláštěvých buněk (MCL). Pivotní kohorta s aNHL zahrnovala pacienty s LBCL (n=157) včetně pacientů s DLBCL (n=139, z nichž 12 pacientů mělo přestavbu MYC, BCL2 a/nebo BCL6, tj. DH/TH), s B-buněčným lymfomem vysokého stupně (HGBCL) (n=9) a s folikulárním lymfomem stupně 3B (FL) (n=5) a pacienty s primárním mediastinálním B-buněčným lymfomem (PMBCL) (n=4). V kohortě DLBCL mělo 29 % (40/139) pacientů transformovaný DLBCL vzniklý z indolentního lymfomu. Pacienti zahrnutí do této studie museli mít zdokumentovaný CD20+ zralý B-buněčný novotvar podle WHO klasifikace 2016 nebo WHO klasifikace 2008 na základě jakékoli reprezentativní patologické zprávy, selhala u nich předchozí autologní transplantace hematopoetické kmenové buňky (HSCT) nebo pro ni byli nezpůsobilí, dále šlo o pacienty s počtem lymfocytů  $< 5 \times 10^9/l$  a pacienty s alespoň 1 předchozí monoklonální terapií s protilátkami proti CD20.

Ze studie byli vyloučeni pacienti, jejichž centrální nervový systém (CNS) byl postižen lymfomem, pacienti před léčbou alogenní HSCT nebo transplantací solidního orgánu, pacienti s chronickými probíhajícími infekčními onemocněními a všichni pacienti s anamnézou narušené T-buněčné imunity, clearance kreatininu menší než 45 ml/min, alaninaminotransferázou  $> 3$ násobek horního limitu normálu, srdeční ejekční frakcí menší než 45 % a anamnézou klinicky významného kardiovaskulárního onemocnění. Účinnost byla hodnocena u 139 pacientů s DLBCL, kteří dostali alespoň jednu dávku epkoritamabu s.c. v cyklech po 4 týdnech, tj. 28 dnech. Monoterapie

epkoritamabu byla podle doporučeného dvoustupňového plánu vzestupné titrace dávek podávána následujícím způsobem:

- Cyklus 1: epkoritamab 0,16 mg 1. den, 0,8 mg 8. den, 48 mg 15. den a 22. den
- Cykly 2–3: epkoritamab 48 mg 1., 8., 15. a 22. den
- Cykly 4–9: epkoritamab 48 mg 1. a 15. den
- Cykly 10 a další: epkoritamab 48 mg 1. den

Pacientům byl epkoritamab nadále podáván, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky jsou zobrazeny v tabulce 8.

**Tabulka 8 Demografické údaje a výchozí charakteristiky pacientů s DLBCL ve studii GCT3013-01**

Charakteristiky	(n=139)
Věk	
Medián, roky (min., max.)	66 (22, 83)
< 65 let, n (%)	66 (47)
65 až < 75 let, n (%)	44 (32)
≥ 75 let, n (%)	29 (21)
Muži, n (%)	85 (61)
Rasa, n (%)	
Běloši	84 (60)
Asijci	27 (19)
Jiné	5 (4)
Nebylo hlášeno	23 (17)
Stav výkonnosti podle ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Fáze onemocnění <sup>c</sup> při počáteční diagnóze, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Počet předchozích linií terapie proti lymfomu	
Medián (min., max.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Anamnéza onemocnění DLBCL; n (%)	
DLBCL de novo	97 (70)
DLBCL transformovaný z indolentního lymfomu	40 (29)
Analýza FISH dle centrální laboratoře <sup>d</sup> , n=88	
Lymfom s přestavbou dvou/tří genů, n (%)	12 (14)
Předchozí autologní HSCT	26 (19)
Předchozí terapie; n (%)	
Předchozí CAR-T	53 (38)
Primární refrakterní onemocnění <sup>a</sup>	82 (59)
Refrakterní na ≥ 2 následné linie přechodí terapie proti lymfomu <sup>b</sup>	104 (75)
Refrakterní na poslední linii systémové terapie cytostatiky <sup>b</sup>	114 (82)
Refrakterní na předchozí terapii proti CD20	117 (84)
Refrakterní na CAR-T	39 (28)

Charakteristiky	(n=139)
<sup>a</sup> Pacient je považován za primárně refrakterního, pokud je refrakterní na přední linii terapie proti lymfomu. <sup>b</sup> Pacient je považován za refrakterního, pokud u něj dojde k progresi onemocnění během terapie nebo progresi onemocnění během < 6 měsíců po ukončení terapie. Pacient je považován za relabujícího, pokud se u něj onemocnění znovu objeví po ≥ 6 měsících po ukončení terapie. <sup>c</sup> Dle Ann Arborova určení fáze. <sup>d</sup> Post hoc analýza FISH centrální laboratoře byla provedena na dostupných diagnostických řezech výchozí nádorové tkáně od 88 pacientů s DLBCL.	

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla celková míra odpovědi (ORR) stanovená podle Luganových kritérií (2014) posouzením nezávislé hodnotící komise (IRC). Medián následného sledování byl 15,7 měsíce (rozmezí: 0,3 až 23,5 měsíce). Medián trvání expozice epkoritamabu byl 4,1 měsíce (rozmezí: 0 až 23 měsíců).

**Tabulka 9 Výsledky účinnosti ve studii GCT3013-01 u pacientů s DLBCL<sup>a</sup>**

Cílový parametr Hodnocení IRC	Epkoritamab (n=139)
ORR <sup>b</sup> , n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53,3; 70)
CR <sup>b</sup> , n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16,3; 30,9)
DOR <sup>b</sup>	
Medián (95% CI), měsíce	15,5 (9,7; NR)
DOCR <sup>b</sup>	
Medián (95% CI), měsíce	NR (12,0; NR)
TTR, medián (rozmezí), měsíce	1,4 (1; 8,4)
CI = interval spolehlivosti; CR = celková odpověď; DOR = trvání odpovědi; DOCR = trvání celkové odpovědi; IRC = nezávislá hodnotící komise; ORR = míra celkové odpovědi; PR = částečná odpověď; TTR = doba do odpovědi <sup>a</sup> Stanoveno podle Luganových kritérií (2014) posouzením nezávislé hodnotící komise (IRC) <sup>b</sup> Zahrnovala pacienty s původním PD podle Lugana nebo IR podle LYRIC, u kterých došlo k PR/CR později.	

Medián k dosažení CR byl 2,6 měsíce (rozmezí: 1,2 až 10,2 měsíce).

### Folikulární lymfom

Studie GCT3013-01 byla otevřená multicentrická jednoramenná studie epkoritamabu v monoterapii s více kohortami u pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL) po dvou nebo více liniích systémové terapie. Studie zahrnovala část se zvyšováním dávky, rozšířenou část a optimalizační část s třístupňovým plánem vzestupné titrace dávek. Rozšířená část studie zahrnovala kohortu s agresivním non-Hodgkinovým lymfomem (aNHL), kohortu s indolentním (nízce agresivním) NHL (iNHL) a kohortu s lymfomem z pláštěvých buněk (MCL). Pivotalní kohorta s iNHL zahrnovala pacienty s FL. Pacienti zahrnutí do této studie museli mít zdokumentovaný CD20+ zralý B-buněčný novotvar podle WHO klasifikace 2016 nebo WHO klasifikace 2008 na základě reprezentativní patologické zprávy s histologicky potvrzeným FL 1-3A v rámci prvotní diagnózy bez klinických nebo patologických důkazů transformace. U všech pacientů došlo k relapsu nebo refrakternímu onemocnění vůči poslední předchozí linii léčby a všichni byli léčeni alespoň 2 liniemi systémové cytostatické léčby včetně alespoň 1 monoklonální terapie s protilátkami proti CD20 a alkylující látky nebo lenalomidu. Ze studie byli vyloučeni pacienti, jejichž centrální nervový

system (CNS) byl postižen lymfomem, pacienti podstupující alogenní HSCT nebo transplantaci solidního orgánu, pacienti s chronickými probíhajícími infekčními onemocněními a všichni pacienti s anamnézou narušené T-buněčné imunity, clearance kreatininu menší než 45 ml/min, hladinou alaninaminotransferázy > 3násobek horního limitu normálu a srdeční ejekční frakcí menší než 45 %. Účinnost byla hodnocena u 128 pacientů, kterým byl epkoritamab podáván subkutánně (s.c.) v cyklech po 4 týdnech, tj. 28 dnech. Epkoritamab v monoterapii byl podle dvoustupňového plánu vzestupné titrace dávek podáván následujícím způsobem:

- Cyklus 1: epkoritamab 0,16 mg 1. den, 0,8 mg 8. den, 48 mg 15. den a 48 mg 22. den
- Cykly 2–3: epkoritamab 48 mg 1., 8., 15. a 22. den
- Cykly 4–9: epkoritamab 48 mg 1. a 15. den
- Cykly 10 a další: epkoritamab 48 mg 1. den

Pacientům byl epkoritamab nadále podáván, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě.

Medián počtu započatých cyklů byl 8 a 60 % pacientů absolvovalo 6 cyklů.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky jsou zobrazeny v tabulce 10.

**Tabulka 10 Demografické údaje a výchozí charakteristiky pacientů s FL ve studii GCT3013-01**

<b>Charakteristiky</b>	<b>(n=128)</b>
<b>Věk</b>	
Medián, roky (min., max.)	65 (39, 84)
< 65 let, n (%)	61 (48)
65 až < 75 let, n (%)	50 (39)
≥ 75 let, n (%)	17 (13)
<b>Muži, n (%)</b>	
	79 (62)
<b>Rasa, n (%)</b>	
Běloši	77 (60)
Asijci	7 (6)
Jiné	2 (1,6)
Nebylo hlášeno	42 (33)
<b>Stav výkonnosti podle ECOG; n (%)</b>	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
<b>Počet předchozích linií terapie, n (%)</b>	
Medián (min., max.)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥ 4	40 (31)
<b>Ann Arbor klasifikace (%)</b>	
Stádium III/IV	109 (85)
<b>Výchozí hodnota FLIPI, n (%)</b>	
2	31 (24)
3-5	78 (61)
<b>Extenzivní nádorová masa, n (%)</b>	
	33 (26)
<b>Předchozí terapie; n (%)</b>	
Autologní transplantace kmenových buněk	24 (19)
Terapie pomocí T-lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem (CAR-T)	6 (5)



<b>Charakteristiky</b>	<b>(n=128)</b>
Léčba rituximabem plus lenalidomidem	27 (21)
Inhibitor PI3K	29 (23)
Progrese onemocnění během 24 měsíců od první systémové terapie	67 (52)
Refrakterní na:	
≥ 2 po sobě následující linie předchozí antilymfomové léčby	70 (55)
Poslední linii systémové terapie cytostatiky	88 (69)
Předchozí terapii monoklonálními protilátkami proti CD20	101 (79)
Terapii monoklonálními protilátkami proti CD20 i terapii alkylátorem	90 (70)

Účinnost byla hodnocena pomocí celkové míry odpovědi (ORR) stanovené podle Luganských kritérií (2014) posouzením nezávislé hodnotící komise (IRC). Medián doby následného sledování DOR byl 16 měsíců. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 11.

**Tabulka 11 Výsledky účinnosti ve studii GCT3013-01 u pacientů s FL**

<b>Cílový parametr<sup>a</sup> Hodnocení IRC</b>	<b>Epkoritamab (n=128)</b>
ORR <sup>b</sup> , n (%)	106 (83)
(95% CI)	(75,1; 88,9)
CR <sup>b</sup> , n (%)	81 (63)
(95% CI)	(54,3; 71,6)
PR <sup>b</sup> , n (%)	25 (20)
(95% CI)	(13,1; 27,5)
DOR <sup>b</sup>	
Medián (95% CI), měsíce	21,4 (13,7; NR)
DOCR <sup>b</sup>	
Medián (95% CI), měsíce	NR (21,4; NR)
12měsíční odhad, % (95% CI)	78,6 (67,3; 86,4)
TTR, medián (rozmezí), měsíce	1,4 (1; 3)
CI = interval spolehlivosti; CR = celková odpověď; DOR = trvání odpovědi; DOCR = trvání celkové odpovědi; IRC = nezávislá hodnotící komise; ORR = míra celkové odpovědi; PFS = přežití bez progrese onemocnění; TTR = doba do odpovědi <sup>a</sup> Stanoveno podle Luganských kritérií (2014) posouzením nezávislé hodnotící komise (IRC) <sup>b</sup> Zahrnovala pacienty s původním PD podle Luganských kritérií nebo IR podle LYRIC kritérií, u kterých došlo k PR/CR později.	

Medián doby dosažení CR byl 1,5 měsíce (rozmezí: 1,2 až 11,1 měsíce).

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s epkoritamabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě zralých B-buněčných malignit v souladu s plánem pediatrického výzkumu (PIP) ve schválené indikaci (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

### Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Populační farmakokinetika po subkutánním podání epkoritamabu byla popsána dvoukompartmentovým modelem se subkutánní absorpcí prvního řádu a cíleně zprostředkovanou eliminací léčiva. Střední až vysoká farmakokinetická variabilita epkoritamabu byla pozorována a charakterizována interindividuální variabilitou (IIV) v rozmezí variačního koeficientu (CV) od 25,7 % do 137,5 % pro PK parametry epkoritamabu.

U pacientů s LBCL ve studii GCT3013-01 na základě individuálně odhadovaných expozičních s využitím populačního farmakokinetického modelování v souladu s doporučeným dvoustupňovým plánem vzestupné titrace dávek a s.c. dávkou epkoritamabu 48 mg, byl na konci plánu dávkování s podáváním každý týden geometrický průměr (% CV)  $C_{max}$  epkoritamabu 10,8  $\mu\text{g/ml}$  (41,7 %) a AUC<sub>0-7d</sub> 68,9 dne\* $\mu\text{g/ml}$  (45,1 %).  $C_{trough}$  ve 12. týdnu je 8,4 (53,3 %)  $\mu\text{g/ml}$ . Geometrický průměr (% CV)  $C_{max}$  epkoritamabu je na konci plánu s podáváním každé 2 týdny 7,52  $\mu\text{g/ml}$  (41,1 %) a AUC<sub>0-14d</sub> je 82,6 dne\* $\mu\text{g/ml}$  (49,3 %).  $C_{trough}$  pro plán s podáváním každé 2 týdny je 4,1 (73,9 %)  $\mu\text{g/ml}$ . Geometrický průměr (% CV)  $C_{max}$  epkoritamabu je během plánu s podáváním každé 4 týdny 4,76  $\mu\text{g/ml}$  (51,6 %) a AUC<sub>0-28d</sub> 74,3 dne\* $\mu\text{g/ml}$  (69,5 %) v rovnovážném stavu.  $C_{trough}$  pro plán s podáváním každé 4 týdny je 1,2 (130 %)  $\mu\text{g/ml}$ .

Parametry expozice epkoritamabu u pacientů s FL byly v souladu s parametry expozice u pacientů s LBCL. Expozice epkoritamabu jsou u subjektů s FL, kteří byli léčeni podle třístupňového plánu vzestupné titrace dávek, a těch, kteří byli léčeni podle dvoustupňového plánu vzestupné titrace dávek, podobné, s výjimkou přechodně nižších minimálních koncentrací, dle očekávání, v 15. den cyklu 1 po druhé přechodné dávce (3 mg) v rámci třístupňového plánu vzestupné titrace dávek v porovnání s první plnou dávkou 48 mg v rámci dvoustupňového plánu vzestupné titrace dávek.

### Absorpce

Nejvyšší koncentrace bylo u pacientů s LBCL, kteří dostali 48mg plnou dávku, dosaženo za zhruba 3–4 dny ( $T_{max}$ ).

### Distribuce

Geometrický průměr (% CV) centrálního distribučního objemu je na základě populačního PK modelování 8,27 l (27,5 %) a zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu 25,6 l (81,8 %).

### Biotransformace

Metabolická cesta epkoritamabu nebyla přímo studována. Očekává se, že jako ostatní proteinová terapeutika je i epkoritamab katabolickými cestami degradován na malé peptidy a aminokyseliny.

### Eliminace

Očekává se, že epkoritamab prochází saturovatelnou cíleně zprostředkovanou clearance. Geometrický průměr (% CV) clearance (l/den) je 0,441 (27,8 %). Poločas eliminace epkoritamabu je závislý na koncentraci. Geometrický průměr poločasu eliminace plné dávky epkoritamabu (48 mg) odvozený z modelu populační PK se pohyboval v rozmezí od 22 do 25 dnů v závislosti na frekvenci dávkování.

### Zvláštní populace

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku epkoritamabu (AUC cyklu 1 do přibližně 36 %) na základě věku (20 až 89 let), pohlaví nebo rasy / etnické příslušnosti (běloši, Asiaté a jiní), lehké až středně těžké poruchy funkce ledvin s clearance kreatininu ( $\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/min}$  až  $\text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$ ) a lehké poruchy funkce jater (celkový bilirubin  $\leq \text{ULN}$  a  $\text{AST} > \text{ULN}$  nebo celkový bilirubin 1- až 1,5násobek ULN a jakákoli hodnota AST) po započtení rozdílů v tělesné hmotnosti. Nebyli hodnoceni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin až terminálním stadiem onemocnění ledvin ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) nebo těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin

> 3násobek ULN a jakákoli hodnota AST). U středně těžké poruchy jater (celkový bilirubin > 1,5- až 3násobek ULN a jakákoli hodnota AST, n=1) existují velmi omezené údaje. Proto farmakokinetika epkoritamabu u této populace není známa.

Stejně jako u jiných terapeutických bílkovin má tělesná hmotnost (39 až 172 kg) statisticky významný účinek na farmakokinetiku epkoritamabu. Na základě analýzy odezvy na expozici a klinických údajů týkajících se expozic u pacientů s nízkou tělesnou hmotností (např. 46 kg) nebo vysokou tělesnou hmotností (např. 105 kg) a v rámci různých kategorií tělesné hmotnosti (< 65 kg, 65 až < 85, ≥ 85) není vliv na expozici klinicky relevantní.

#### Pediatrická populace

Farmakokinetika epkoritamabu u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Farmakologie a/nebo toxikologie u zvířat

U zvířat nebyly provedeny žádné studie reprodukční ani vývojové toxicity s epkoritamabem. U makaků jávských byly pozorovány účinky obecně shodné s farmakologickým mechanismem účinku epkoritamabu. Tato zjištění zahrnovala nežádoucí klinické známky související s dávkou (včetně zvracení, snížené aktivity a mortality při vysokých dávkách) a uvolnění cytokinů, reverzibilní hematologické změny, reverzibilní vyčerpání B-lymfocytů v periferní krvi a reverzibilní snížení lymfatické celularity v sekundárních lymfatických tkáních.

#### Mutagenita

Studie mutagenity nebyly s epkoritamabem provedeny.

#### Kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly s epkoritamabem provedeny.

#### Poškození fertility

S epkoritamabem nebyly provedeny studie fertility na zvířatech, ale epkoritamab nezpůsobil toxikologické změny v reprodukčních orgánech samců ani samic makaka jávského v dávkách až 1 mg/kg/týden ve studii intravenózní obecné toxicity, která trvala 5 týdnů. Expozice AUC (průměrná doba přes 7 dnů) při vysokých dávkách byly u makaka jávského podobné jako u pacientů (AUC<sub>0-7d</sub>), kteří dostávali doporučenou dávku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Trihydrát natrium-acetátu  
Kyselina octová  
Sorbitol (E 420)  
Polysorbát 80  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Neotevřená injekční lahvička

2 roky

#### Připravený epkoritamab

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C včetně až 12 hodin při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

Z mikrobiologického hlediska je třeba přípravek použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud příprava neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Minimalizujte expozici dennímu světlu. Před podáním ponechte roztok epkoritamabu vyrovnat na pokojovou teplotu. Po uplynutí povolené doby uchovávání nepoužitý roztok epkoritamabu zlikvidujte.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I s brombutylovou pryžovou zátkou krytou fluorpolymerem v místě kontaktu a hliníkovým těsněním s plastovým oranžovým odtrhovacím víčkem, která obsahuje 48 mg v 0,8 ml injekčního roztoku.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Epkoritamab musí být připraven a podán zdravotnickým pracovníkem ve formě subkutánní injekce. Injekční lahvička epkoritamabu je určena pouze k jednorázovému podání.

Injekční lahvička obsahuje přeplnění, což umožňuje odebrat množství uvedené na štítku.

Podání epkoritamabu probíhá v průběhu 28denních cyklů podle plánu dávkování uvedeného v bodě 4.2.

Epkoritamab musí být před podáním vizuálně zkontrolován z hlediska přítomnosti částic a změny barvy. Injekční roztok má být bezbarvý až mírně nažloutlý roztok. Nepoužívejte, pokud je roztok jinak zbarvený, zakalený nebo pokud jsou v něm přítomny cizorodé částice.

#### Pokyny k přípravě 48mg plné dávky – ředění není potřeba

**Přípravek Tepkinly 48 mg v injekční lahvičce je dostupný jako roztok připravený k použití, který není potřeba před podáním ředit.**

Epkoritamab musí být připraven aseptickou technikou. Filtrace roztoku není nutná.

1)	Přípravte si injekční lahvičku s epkoritamabem a) Vyjměte jednu injekční lahvičku s 48 mg epkoritamabu s <b>oranžovým</b> víčkem z chladničky. b) Nechte injekční lahvičku ohřát na pokojovou teplotu po dobu ne delší než 1 hodinu c) Opatrným krouživým pohybem zamíchejte injekční lahvičku s epkoritamabem. Injekční lahvičku <b>NEPROMÍCHÁVEJTE RYCHLÝM KROUŽIVÝM POHYBEM</b> ani ji prudce <b>NEPROTŘEPÁVEJTE</b> .
2)	Odeberte dávku Odeberte <b>0,8 ml epkoritamabu</b> do stříkačky.
3)	Označte stříkačku Označte stříkačku názvem přípravku, silou dávky (48 mg) datem a časem. Pokyny k uchování připraveného epkoritamabu najdete v bodě 6.3.
4)	Zlikvidujte injekční lahvičku a veškerou nepoužitou část epkoritamabu v souladu s místními požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Německo

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/23/1759/002

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. září 2023

Datum posledního prodloužení registrace: 17. července 2024

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

08/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské lékové agentury <https://www.ema.europa.eu/en>