

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 koncentrát pro 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. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro injekční roztok (sterilní koncentrát)

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.

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 syndrome, 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 dávkování ve 28denních cyklech, jak je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1 Plán dávkování

Plán dávkování	Cyklus léčby	Dny	Dávka epkoritamabu (mg) ^a
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

^a0,16 mg je přípravná dávka, 0,8 mg je 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 2.

Tabulka 2 Premedikace epkoritamabu

Cyklus	Pacient vyžadující premedikaci	Premedikace	Podání
Cyklus 1	Všichni pacienti	Prednisolon (100 mg perorálně nebo intravenózně) nebo dexamethason (15 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní přípravek	<ul style="list-style-type: none"> 30–120 minut před podáním epkoritamabu v období, kdy je podáván každý týden A po tři následující dny po podání epkoritamabu v období, kdy je podáván každý týden, v cyklu 1
		<ul style="list-style-type: none"> Difenhydramin (50 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní přípravek Paracetamol (650 až 1 000 mg perorálně) 	<ul style="list-style-type: none"> 30–120 minut před podáním epkoritamabu v období, kdy je podáván každý týden
Cykly 2 a další	Pacienti, u kterých se s předchozí dávkou objevil CRS stupně 2 nebo 3 ^a	Prednisolon (100 mg perorálně nebo intravenózně) nebo dexamethason (15 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní přípravek	<ul style="list-style-type: none"> 30–120 minut před dalším podáním epkoritamabu po příhodě CRS stupně 2 nebo 3^a A po tři následující dny po dalším podání epkoritamabu, dokud nebude epkoritamab podáván bez následného CRS stupně 2 nebo vyššího

^aLéčba epkoritamabem bude trvale ukončena u pacientů po příhodě CRS stupně 4.

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. 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 neurotoxického syndromu souvisejícího s polékovou aktivací imunitních efektorových buněk (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS). Pacienti 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. 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).

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 3. Pacienti, u kterých se objevil CRS, musí být během příštího plánovaného podávání epkoritamabu častěji sledováni.

Tabulka 3 Stupně CRS a pokyny k léčbě

Stupeň ^a	Doporučená terapie	Úprava dávky epkoritamabu
Stupeň 1 <ul style="list-style-type: none"> Horečka (teplota ≥ 38 °C) 	Poskytněte podpůrnou péči, např. antipyretika a intravenózní hydrataci Je možné zahájit podání dexamethasonu ^b V případech pokročilého věku, vysoké nádorové zátěže, cirkulujících nádorových buněk, horečky refrakterní na antipyretika <ul style="list-style-type: none"> Má se zvážit anticytokinová terapie, tocilizumab^d Terapii v případě CRS se souběžným ICANS najdete v tabulce 4	Pozastavte podávání epkoritamabu, dokud příhoda CRS nevyjmizí
Stupeň 2 <ul style="list-style-type: none"> Horečka (teplota ≥ 38 °C) a <ul style="list-style-type: none"> hypotenze, která nevyžaduje vazopresory a/nebo <ul style="list-style-type: none"> hypoxie, která vyžaduje terapii nízkým průtokem 	Poskytněte podpůrnou péči, např. antipyretika a intravenózní hydrataci Má se zvážit podání dexamethasonu ^b Doporučuje se anticytokinová terapie, tocilizumab ^d Je-li CRS refrakterní na dexamethason a tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> Mají se podávat intravenózně jiná imunosupresiva^e a methylprednisolon 	Pozastavte podávání epkoritamabu, dokud příhoda CRS nevyjmizí

Stupeň ^a	Doporučená terapie	Úprava dávky epkoritamabu
kyslíku ^c nosní kanylou nebo tzv. blow-by	1 000 mg/den až do klinického zlepšení Terapii v případě CRS se souběžným ICANS najdete v tabulce 4	
Stupeň 3 <ul style="list-style-type: none"> Horečka (teplota ≥ 38 °C) a <ul style="list-style-type: none"> hypotenze, která vyžaduje vazopresor s vazopresinem nebo bez něj a/nebo <ul style="list-style-type: none"> hypoxie, která vyžaduje terapii vysokým průtokem kyslíku^f podanou nosní kanylou, obličejovou maskou, nedýchací maskou nebo venturiho maskou 	Poskytněte podpůrnou péči, např. antipyretika a intravenózní hydrataci Má se podat dexamethason ^c Doporučuje se podat anticytokinovou terapii, tocilizumab ^d Je-li CRS refrakterní na dexamethason a tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> Mají se podávat intravenózně jiná imunosupresiva^g a methylprednisolon 1 000 mg/den až do klinického zlepšení Terapii v případě CRS se souběžným ICANS najdete v tabulce 4	Pozastavte podávání epkoritamabu, dokud příhoda CRS nevyjmizí V případě, že příhoda CRS stupně 3 trvá déle než 72 hodin, podávání epkoritamabu má být ukončeno 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
Stupeň 4 <ul style="list-style-type: none"> Horečka (teplota ≥ 38 °C) a <ul style="list-style-type: none"> hypotenze, která vyžaduje ≥ 2 vazopresory (s výjimkou vazopresinu) a/nebo <ul style="list-style-type: none"> hypoxie, která vyžaduje ventilaci pozitivním tlakem (např. CPAP, BiPAP, intubace a mechanická ventilace) 	Poskytněte podpůrnou péči, např. antipyretika a intravenózní hydrataci Má se podat dexamethason ^c Doporučuje se podat anticytokinovou terapii, tocilizumab ^d Je-li CRS refrakterní na dexamethason a tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> Mají se podávat intravenózně jiná imunosupresiva^g a methylprednisolon 1 000 mg/den až do klinického zlepšení Terapii v případě CRS se souběžným ICANS najdete v tabulce 4	Trvale ukončete podávání epkoritamabu
^a Stupeň CRS určen podle kritérií shody ASTCT ^b Dexamethason se má podat v dávce 10–20 mg na den (nebo ekvivalentní přípravek) ^c Dexamethason se má podat v dávce 10–20 mg intravenózně každých 6 hodin ^d 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 ^e Terapie s nízkým průtokem kyslíku je definována jako kyslík dodávaný rychlostí < 6 litrů/minutu		

Stupeň ^a	Doporučená terapie	Úprava dávky eporitamabu
^f Terapie s vysokým průtokem kyslíku je definována jako kyslík dodávaný rychlostí ≥ 6 litrů/minutu ^g Riegler L et al. (2019)		

Neurotoxický syndrom související s polékovou aktivací imunitních efektorových buněk (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 4.

Tabulka 4 Stupně ICANS a pokyny k léčbě

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

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

Stupeň ^a	Doporučená terapie	Úprava dávky epkoritamabu
• Cushingova triáda		
^a Stupeň ICANS určen podle kritérií shody ICANS ASTCT ^b Stupeň ICANS je určen nejčastější závažnou příhodou (skóre ICE, stupeň vědomí, epileptické záchvaty, motorické nálezy, zvýšené ICP / mozkový edém), kterou nelze přičíst jiné příčině. ^c 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. „ukážete 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. ^d Dexamethason se má podat v dávce 10 mg intravenózně každých 12 hodin ^e Riegler L et al. (2019) ^f Dexamethason 10–20 mg intravenózně každých 12 hodin ^g Dexamethason 10–20 mg intravenózně každých 6 hodin		

Tabulka 5 Doporučené úpravy dávky v případě ostatních nežádoucích účinků

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

Zmeškaná nebo zpožděná dávka

Opakování přípravného cyklu (stejný jako cyklus 1 se standardní profylaxí) 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).

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 ≥ 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 eporitamabu mají být pacienti monitorováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky CRS. Pacienti 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. Při prvních známkách nebo příznacích CRS má být dle potřeby zavedena podpůrná péče tocilizumabem a/nebo kortikosteroidy (viz bod 4.2, tabulka 3). 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).

Neurotoxický syndrom související s polékovou aktivací imunitních efektorových buněk (ICANS)

ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), včetně fatální příhody, se objevil u pacientů, kteří dostávali eporitamab. 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 eporitamabem, ale některé se objevily se zpožděným nástupem.

Po podání eporitamabu mají být pacienti monitorováni, zda se u nich neobjeví známky a příznaky ICANS. Pacienti 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. Při prvních známkách a příznacích ICANS má být zahájena léčba kortikosteroidy a podle potřeby nesesativními antiepileptiky (viz bod 4.2). 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).

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 mají být neprodleně řešeny.

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 epkoritamabem mají být monitorována a vyhodnocována anatomická místa kritická pro vzplanutí nádoru.

CD-20 negativní onemocnění

Jsou k dispozici omezené údaje týkající se pacientů s CD-20 negativním DLBCL léčených přípravkem Tepkinly, a je možné, že pacienti s CD-20 negativním DLBCL mohou mít menší přínos z léčby ve srovnání s pacienty s CD20-pozitivním DLBCL. Mají být zvažena možná rizika a přínosy spojené s léčbou pacientů s CD-20 negativním DLBCL přípravkem Tepkinly.

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.

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 u 167 pacientů s relabujícím nebo refrakterním LBCL 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 expozice epkoritamabu byl 3,7 měsíce (rozmezí: 0 až 25 měsíců).

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

Závažné nežádoucí účinky se objevily u 52 % pacientů. Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem ($\geq 10\%$) byl syndrom z uvolnění cytokinů (31 %). U sedmi pacientů (4,2 %) se objevil fatální nežádoucí účinek (pneumonie u 3 (1,8 %) pacientů, virová infekce u 3 (1,8 %) pacientů a ICANS u 1 (0,6 %) pacienta).

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

Ke zpoždění podání dávky v důsledku nežádoucích účinků došlo u 32 % pacientů. Nežádoucí účinky, které vedly ke zpoždění podání dávky ($\geq 3\%$), byly virové infekce (9,6 %), CRS (7,2 %), neutropenie (4,8 %), pyrexie (3,0 %) a trombocytopenie (3,0 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky epkoritamabu z klinických studií (tabulka 6) 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 6 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s relabujícím nebo refrakterním LBCL léčeným epkoritamabem ve studii GCT3013-01

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

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

^aVirová infekce zahrnuje asymptomatický COVID-19, COVID-19, cytomegalovirovou infekci, reaktivaci cytomegalovirové infekce, virovou gastroenteritidu, herpes simplex, herpes zoster a orální herpes.

^bPneumonie zahrnuje pneumonii způsobenou COVID-19 a pneumonii.

^cInfekce horních cest dýchacích zahrnuje laryngitidu, faryngitidu, infekci způsobenou respiračním syncytiálním virem, rinitidu, rinovirovou infekci a infekci horních cest dýchacích.

^dMykotické infekce zahrnují kandidovou infekci, esofageální kandidózu a orální kandidózu.

^eSepse zahrnuje bakteremii, sepsi a septický šok.

^fNeutropenie zahrnuje neutropenii a snížený počet neutrofilů.

^gAnemie zahrnuje anemii a snížený feritin v séru.

^hTrombocytopenie zahrnuje snížený počet trombocytů a trombocytopenii.

ⁱLymfopenie zahrnuje snížení počtu lymfocytů a lymfopenii.

^jNežádoucí účinky CRS a ICANS byly hodnoceny stupni na základě kritérií Americké společnosti pro transplantaci a buněčnou terapii (ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy).

^kSyndrom nádorového rozpadu byl hodnocen stupni podle klasifikace Cairo-Bishopa.

^lSrdeční arytmie zahrnují bradykardii, sinusovou bradykardii, sinusovou tachykardii, supraventrikulární tachykardii a tachykardii.

^mBolesti břicha zahrnují břišní diskomfort, bolest břicha, bolest spodní části břicha, bolest horní části břicha a citlivost břicha.

ⁿVyrážka zahrnuje vyrážku, erytematózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku a pustulózní vyrážku. Muskuloskeletální bolest zahrnuje bolest zad, bolest kostí, bolest v boku, muskuloskeletální bolest na hrudi, muskuloskeletální bolest, myalgií, bolest krku, bolest na hrudi nekardiálního původu, bolest, bolest končetin a bolest páteře.

^oÚnava zahrnuje astenii, únavu a letargii.

^pReakce 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, 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.

^rPyrexie zahrnuje zvýšenou tělesnou teplotu a pyrexii.

^sOtok zahrnuje otok obličeje, generalizovaný edém, edém, periferní edém a periferní otok.

^tSnížení hladiny sodíku v krvi zahrnuje snížení hladiny sodíku v krvi a hyponatremii.

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Syndrom z uvolnění cytokinů

CRS jakéhokoli stupně se objevil u 51 % (85/167) pacientů léčených epkoritamabem. Výskyt stupně 1 byl u 31 %, stupně 2 byl u 17 % a stupeň 3 se objevil u 3,0 % pacientů. Opakující se CRS se objevil u 17 % pacientů. CRS jakéhokoli stupně se objevil u 6,6 % pacientů po přípravné dávce (1. den cyklu 1); u 13 % po přechodné dávce (8. den cyklu 1); u 44 % po první plné dávce (15. den cyklu 1), u 4,6 % po druhé plné dávce (22. den cyklu 1) a u 2,8 % po třetí plné dávce (1. den cyklu 2) nebo později. Medián nástupu CRS od poslední podávané dávky epkoritamabu byl 2 dny (rozmezí: 1 až 11 dnů). Medián nástupu po první plné dávce byl 20,2 hodiny (rozmezí: 0,2 až 7 dnů). CRS vymizel u 100 % pacientů a medián trvání příhod CRS byl 2 dny (rozmezí 0,1 až 27 dnů).

Nejčastější známky a příznaky CRS u 85 pacientů, u kterých se CRS objevil, zahrnovaly pyrexii u 99 %, hypotenzi u 31 % a hypoxii u 19 %. Ostatní známky a příznaky CRS, které se objevily u více než dvou pacientů, zahrnovaly zimnici (11 %), tachykardii (včetně sinusové tachykardie (9 %)), dyspnoi (3,5 %) a bolest hlavy (3,5 %). Přechodně zvýšené jaterní enzymy (ALT nebo AST > 3 x ULN) se objevily souběžně s CRS u 2,4 % pacientů s CRS. Sledování a pokyny k léčbě viz body 4.2 a 4.4.

Neurotoxický syndrom související s polékovou aktivací imunitních efektorových buněk

ICANS se objevil u 6,0 % pacientů léčených epkoritamabem; u 4,2 % se objevil stupeň 1 a u 1,2 % se objevil stupeň 2. U jednoho pacienta (0,6 %) se objevila příhoda ICANS stupně 5 (smrtná). Medián do prvního nástupu ICANS od zahájení léčby epkoritamabem (1. den cyklu 1) byl 6,5 dne (rozmezí: 8 až 141 dnů). ICANS vymizel u 90 % (9/10) pacientů, kterým byla poskytnuta podpůrná péče. Medián do vymizení ICANS byl 5 dnů (rozmezí: 1 až 9 dnů). U 10 pacientů s ICANS se nástup ICANS objevil před CRS u 20 % pacientů, souběžně s CRS u 40 % pacientů, po nástupu CRS u 10 % a bez přítomnosti CRS u 30 %.

Závažné infekce

Závažné infekce jakéhokoli stupně se objevily u 25 % pacientů léčených epkoritamabem. Nejčastěji hlášené závažné infekce zahrnovaly COVID-19 (6,6 %), pneumonii 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.

Neutropenie

Neutropenie jakéhokoli stupně se objevila u 31 % pacientů a zahrnovala 23 % příhod stupně 3–4. Medián nástupu první neutropenie / sníženého počtu neutrofilů byl 65 dnů (rozmezí: 1 až 750 dnů) s mediánem doby trvání 15 dnů (rozmezí: 2 až 155 dnů). Z 51 pacientů, u kterých se objevily příhody neutropenie / sníženého počtu neutrofilů, 51 % dostalo k léčbě příhod G-CSF.

Syndrom nádorového rozpadu

TLS se vyskytl u 1,8 % pacientů. U jednoho pacienta došlo k nástupu 14. den s odezněním 17. den. U dalších dvou pacientů došlo k nástupu 8. a 33. den a obě příhody trvaly v době úmrtí; příčinou úmrtí byla progresse onemocnění.

Vzplanutí nádoru

Vzplanutí nádoru se vyskytlo u 3,0 % pacientů, u všech se jednalo o stupeň 2. Medián doby do výskytu byl 17 dnů (rozmezí: 9 až 34 dnů) a medián trvání byl 15,5 dne (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: **dosud nepřidělen**

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 < 10 buněk/ μ l u subjektů, u nichž bylo možné při zahájení léčby detekovat B-lymfocyty). U 21 % subjektů (n=33) 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.

Po subkutánním podání epkoritamabu došlo k přechodnému a mírnému zvýšení cirkulujících hladin vybraných cytokinů (IFN- γ , TNF α , 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.

Imunogenita

Často byly detekovány protilátky proti přípravku (anti-drug antibodies, ADA). Výskyt léčbou způsobených ADA ve schváleném 48mg dávkovacím režimu v cílové DLBCL populaci byl 2,9 % (2,9 % pozitivních, 2,9 % neurčitelných a 94,3 % negativních, n=140 vyhodnotitelných pacientů) ve studii GCT3013-01 a 2,6 % (2,6 % pozitivních, 2,6 % neurčitelných a 94,9 % negativních, n=39 vyhodnotitelných pacientů) ve studii GCT3013-04. Nebyl pozorován žádný vliv ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost, nicméně data jsou stále omezená. Neutralizující protilátky nebyly hodnoceny.

Klinická účinnost a bezpečnost

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 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 7.

Tabulka 7 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)
Asiaté	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 ^c 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 ^d , n=88	
Lymfom s přestavbou dvou/tří genů, n (%)	12 (14)
Předchozí autologní HSCT	26 (19)

Charakteristiky	(n=139)
Předchozí terapie; n (%)	
Předchozí CAR-T	53 (38)
Primární refrakterní onemocnění ^a	82 (59)
Refrakterní na ≥ 2 následné linie přechodí terapie proti lymfomu ^b	104 (75)
Refrakterní na poslední linii systémové terapie cytostatiky ^b	114 (82)
Refrakterní na předchozí terapii proti CD20	117 (84)
Refrakterní na CAR-T	39 (28)
^a Pacient je považován za primárně refrakterního, pokud je refrakterní na přední linii terapie proti lymfomu. ^b 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. ^c Dle Ann Arborova určení fáze. ^d 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 10,7 měsíce (rozmezí: 0,3 až 17,9 měsíce). Medián trvání expozice epkoritamabu byl 4,1 měsíce (rozmezí: 0 až 18 měsíců).

Tabulka 8 Výsledky účinnosti ve studii GCT3013-01 u pacientů s DLBCL^a

Cílový parametr Hodnocení IRC	Epkoritamab (n=139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53,3; 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16,3; 30,9)
DOR ^b	
Medián (95% CI), měsíce	15,5 (9,7; NR)
DOCR ^b	
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 ^a Stanoveno podle Luganových kritérií (2014) posouzením nezávislé hodnotící komise (IRC) ^b 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).

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.

Na základě individuálně odhadovaných expozičních s využitím populačního farmakokinetického modelování, v souladu s doporučenou 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 AUC_{0-7d} 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 AUC_{0-14d} 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 AUC_{0-28d} 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.

Absorpce

Nejvyšší koncentrace bylo u pacientů s LBCL, kteří dostali 48mg plnou dávku, dosaženo za zhruba 3–4 týdny (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 satureovatelnou 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 jiné), 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 ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) nebo těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 3 násobek 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 144 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 ($< 65 \text{ kg}$, $65 \text{ až } < 85$, ≥ 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_{0-7d}), 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 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 použit 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 krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění 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 koncentrátu pro injekční roztok.

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. Koncentrát 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 naředěného roztoku není nutná.

Pokyny k přípravě dávek 0,16 mg a 0,08 mg epkoritamabu

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 světle modrým 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 NEPROMÍCHÁVEJTE RYCHLÝM KROUŽIVÝM POHYBEM ani ji prudce NETROTŘEPÁVEJTE .
2)	Proveďte první ředění a) Označte prázdnou injekční lahvičku příslušné velikosti jako „ ředění A “. b) Přeneste 0,8 ml epkoritamabu do injekční lahvičky ředění A . c) Přeneste 4,2 ml sterilního roztoku 0,9% chloridu sodného (9 mg/ml) do injekční lahvičky ředění A . Úvodní naředěný roztok obsahuje 0,8 mg/ml epkoritamabu. d) Opatrným krouživým pohybem míchejte injekční lahvičku označenou jako ředění A po dobu 30–45 sekund.
3)	Proveďte druhé ředění a) Označte prázdnou injekční lahvičku příslušné velikosti jako „ ředění B “. b) Přeneste 2 ml roztoku z injekční lahvičky ředění A do injekční lahvičky ředění B . Nyní už injekční lahvička ředění A není potřeba a má být zlikvidována. c) Přeneste 8 ml sterilního roztoku 0,9% chloridu sodného (9 mg/ml) do injekční lahvičky ředění B , aby tak bylo dosaženo finální koncentrace 0,16 mg/ml. d) Opatrným krouživým pohybem míchejte injekční lahvičku označenou jako ředění B po dobu 30–45 sekund.
4)	Odeberte dávku Odeberte 1 ml naředěného epkoritamabu z injekční lahvičky ředění B do stříkačky. Nyní už injekční lahvička ředění 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 0,08mg 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 světle modrým 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 NEPROMÍCHÁVEJTE RYCHLÝM KROUŽIVÝM POHYBEM ani ji prudce NETROTŘEPÁVEJTE .
2)	Proveďte ředění a) Označte prázdnou injekční lahvičku příslušné velikosti jako „ ředění A “. b) Přeneste 0,8 ml epkoritamabu do injekční lahvičky ředění A . c) Přeneste 4,2 ml sterilního roztoku 0,9% chloridu sodného (9 mg/ml) do injekční lahvičky ředění A , aby tak bylo dosaženo finální koncentrace 0,8 mg/ml. d) Opatrným krouživým pohybem míchejte injekční lahvičku označenou jako ředění A po dobu 30–45 sekund.
3)	Odeberte dávku Odeberte 1 ml naředěného epkoritamabu z injekční lahvičky ředění A do stříkačky. Nyní už injekční lahvička ředění A 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.

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. REGISTRACNÍ ČÍSLO

EU/1/23/1759/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. září 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2023

▼ 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. 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.

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 syndrome, 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 dávkování ve 28denních cyklech, jak je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1 Plán dávkování

Plán dávkování	Cyklus léčby	Dny	Dávka epkoritamabu (mg) ^a
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

^a0,16 mg je přípravná dávka, 0,8 mg je 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 2.

Tabulka 2 Premedikace epkoritamabu

Cyklus	Pacient vyžadující premedikaci	Premedikace	Podání
Cyklus 1	Všichni pacienti	Prednisolon (100 mg perorálně nebo intravenózně) nebo dexamethason (15 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní přípravek	<ul style="list-style-type: none"> 30–120 minut před podáním epkoritamabu v období, kdy je podáván každý týden A po tři následující dny po podání epkoritamabu v období, kdy je podáván každý týden, v cyklu 1
		<ul style="list-style-type: none"> Difenhydramin (50 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní přípravek Paracetamol (650 až 1 000 mg perorálně) 	<ul style="list-style-type: none"> 30–120 minut před podáním epkoritamabu v období, kdy je podáván každý týden
Cykly 2 a další	Pacienti, u kterých se s předchozí dávkou objevil CRS stupně 2 nebo 3 ^a	<ul style="list-style-type: none"> Prednisolon (100 mg perorálně nebo intravenózně) nebo dexamethason (15 mg perorálně nebo intravenózně) nebo ekvivalentní přípravek 	<ul style="list-style-type: none"> 30–120 minut před dalším podáním epkoritamabu po příhodě CRS stupně 2 nebo 3^a A po tři následující dny po dalším podání epkoritamabu, dokud nebude epkoritamab podáván bez následného CRS stupně 2 nebo vyššího

^aLéčba epkoritamabem bude trvale ukončena u pacientů po příhodě CRS stupně 4.

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. 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 neurotoxického syndromu souvisejícího s polékovou aktivací imunitních efektorových buněk (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS). Pacienti 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. 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).

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 3. Pacienti, u kterých se objevil CRS, musí být během příštího plánovaného podávání epkoritamabu častěji sledováni.

Tabulka 3 Stupně CRS a pokyny k léčbě

Stupeň ^a	Doporučená terapie	Úprava dávky epkoritamabu
Stupeň 1 <ul style="list-style-type: none"> Horečka (teplota ≥ 38 °C) 	Poskytněte podpůrnou péči, např. antipyretika a intravenózní hydrataci Je možné zahájit podání dexamethasonu ^b V případech pokročilého věku, vysoké nádorové zátěže, cirkulujících nádorových buněk, horečky refrakterní na antipyretika <ul style="list-style-type: none"> Má se zvážit anticytokinová terapie, tocilizumab^d Terapii v případě CRS se souběžným ICANS najdete v tabulce 4	Pozastavte podávání epkoritamabu, dokud příhoda CRS nevyjmizí
Stupeň 2 <ul style="list-style-type: none"> Horečka (teplota ≥ 38 °C) a <ul style="list-style-type: none"> hypotenze, která nevyžaduje vazopresory a/nebo <ul style="list-style-type: none"> hypoxie, která vyžaduje terapii 	Poskytněte podpůrnou péči, např. antipyretika a intravenózní hydrataci Má se zvážit podání dexamethasonu ^b Doporučuje se anticytokinová terapie, tocilizumab ^d Je-li CRS refrakterní na dexamethason a tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> Mají se podávat intravenózně jiná imunosupresiva^e a methylprednisolon 	Pozastavte podávání epkoritamabu, dokud příhoda CRS nevyjmizí

Stupeň ^a	Doporučená terapie	Úprava dávky epkoritamabu
nízkým průtokem kyslíku ^c nosní kanylou nebo tzv. blow-by	1 000 mg/den až do klinického zlepšení Terapii v případě CRS se souběžným ICANS najdete v tabulce 4	
Stupeň 3 <ul style="list-style-type: none"> Horečka (teplota ≥ 38 °C) a <ul style="list-style-type: none"> hypotenze, která vyžaduje vazopresor s vazopresinem nebo bez něj a/nebo <ul style="list-style-type: none"> hypoxie, která vyžaduje terapii vysokým průtokem kyslíku^f podanou nosní kanylou, obličejovou maskou, nedýchací maskou nebo venturiho maskou 	Poskytněte podpůrnou péči, např. antipyretika a intravenózní hydrataci Má se podat dexamethason ^c Doporučuje se podat anticytokinovou terapii, tocilizumab ^d Je-li CRS refrakterní na dexamethason a tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> Mají se podávat intravenózně jiná imunosupresiva^e a methylprednisolon 1 000 mg/den až do klinického zlepšení Terapii v případě CRS se souběžným ICANS najdete v tabulce 4	Pozastavte podávání epkoritamabu, dokud příhoda CRS nevyvymizí V případě, že příhoda CRS stupně 3 trvá déle než 72 hodin, podávání epkoritamabu má být ukončeno 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
Stupeň 4 <ul style="list-style-type: none"> Horečka (teplota ≥ 38 °C) a hypotenze, která vyžaduje ≥ 2 vazopresory (s výjimkou vazopresinu) a/nebo <ul style="list-style-type: none"> hypoxie, která vyžaduje ventilaci pozitivním tlakem (např. CPAP, BiPAP, intubace a mechanická ventilace) 	Poskytněte podpůrnou péči, např. antipyretika a intravenózní hydrataci Má se podat dexamethason ^c Doporučuje se podat anticytokinovou terapii, tocilizumab ^d Je-li CRS refrakterní na dexamethason a tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> Mají se podávat intravenózně jiná imunosupresiva^e a methylprednisolon 1 000 mg/den až do klinického zlepšení. Terapii v případě CRS se souběžným ICANS najdete v tabulce 4	Trvale ukončete podávání epkoritamabu

^aStupeň CRS určen podle kritérií shody ASTCT
^bDexamethason se má podat v dávce 10–20 mg na den (nebo ekvivalentní přípravek)
^cDexamethason se má podat v dávce 10–20 mg intravenózně každých 6 hodin
^dTocilizumab 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
^eTerapie s nízkým průtokem kyslíku je definována jako kyslík dodávaný rychlostí < 6 litrů/minutu
^fTerapie s vysokým průtokem kyslíku je definována jako kyslík dodávaný rychlostí ≥ 6 litrů/minutu.
^gRiegler L et al. (2019)

Neurotoxický syndrom související s polékovou aktivací imunitních efektorových buněk (ICANS syndrom)

Pacienti mají být monitorováni kvůli známám a příznakům ICANS. Mají být vyloučeny další příčiny neurologických příznaků. Existuje-li podezření na ICANS, zahajte léčbu podle doporučení v tabulce 4.

Tabulka 4 Stupně ICANS a pokyny k léčbě

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

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

Stupeň ^a	Doporučená terapie	Úprava dávky epkoritamabu
^b Stupeň ICANS je určen nejčastější závažnou příhodou (skóre ICE, stupeň vědomí, epileptické záchvaty, motorické nálezy, zvýšené ICP / mozkový edém), kterou nelze přičíst jiné příčině. ^c 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. ^d Dexamethason se má podat v dávce 10 mg intravenózně každých 12 hodin ^e Riegler L et al. (2019) ^f Dexamethason 10–20 mg intravenózně každých 12 hodin ^g Dexamethason 10–20 mg intravenózně každých 6 hodin		

Tabulka 5 Doporučené úpravy dávky v případě ostatních nežádoucích účinků

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

Zmeškaná nebo zpožděná dávka

Opakování přípravného cyklu (stejný jako cyklus 1 se standardní profylaxí) 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).

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 ≥ 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 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. Pacienti 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. Při prvních známkách nebo příznacích CRS má být dle potřeby zavedena podpůrná péče tocilizumabem a/nebo kortikosteroidy (viz bod 4.2, tabulka 3). 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).

Neurotoxický syndrom související s polékovou aktivací imunitních efektorových buněk (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. Pacienti 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. Při prvních známkách a příznacích ICANS má být zahájena léčba kortikosteroidy a podle potřeby neseďativními antiepileptiky (viz bod 4.2). 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).

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 omezené údaje týkající se pacientů s CD-20 negativním DLBCL léčených přípravkem Tepkinly, a je možné, že pacienti s CD-20 negativním DLBCL mohou mít menší přínos z léčby ve srovnání s pacienty s CD20-pozitivním DLBCL. Mají být zvažena možná rizika a přínosy spojené s léčbou pacientů s CD-20 negativním DLBCL přípravkem Tepkinly.

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.

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 novorozenců 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 u 167 pacientů s relabujícím nebo refrakterním LBCL 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 3,7 měsíce (rozmezí: 0 až 25 měsíců).

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

Závažné nežádoucí účinky se objevily u 52 % pacientů. Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem ($\geq 10\%$) byl syndrom z uvolnění cytokinů (31 %). U sedmi pacientů (4,2 %) se objevil fatální nežádoucí účinek (pneumonie u 3 (1,8 %) pacientů, virová infekce u 3 (1,8 %) pacientů a ICANS u 1 (0,6 %) pacienta).

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

Ke zpoždění podání dávky v důsledku nežádoucích účinků došlo u 32 % pacientů. Nežádoucí účinky, které vedly ke zpoždění podání dávky ($\geq 3\%$), byly virové infekce (9,6 %), CRS (7,2 %), neutropenie (4,8 %), pyrexie (3,0 %) a trombocytopenie (3,0 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky epkoritamabu z klinických studií (tabulka 6) 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 6 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s relabujícím nebo refrakterním LBCL léčeným epkoritamabem ve studii GCT3013-01

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

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

^aVirová infekce zahrnuje asymptomatický COVID-19, COVID-19, cytomegalovirovou infekci, reaktivaci cytomegalovirové infekce, virovou gastroenteritidu, herpes simplex, herpes zoster a aórální herpes.

^bPneumonie zahrnuje pneumonii způsobenou COVID-19 a pneumonii.

^cInfekce horních cest dýchacích zahrnuje laryngitidu, faryngitidu, infekci způsobenou respiračním syncytiálním virem, rinitidu, rinovirovou infekci a infekci horních cest dýchacích.

^dMykotické infekce zahrnují kandidovou infekci, esofageální kandidózu a orální kandidózu.

^eSepse zahrnuje bakteremii, sepsi a septický šok.

^fNeutropenie zahrnuje neutropenii a snížený počet neutrofilů.

^gAnemie zahrnuje anemii a snížený feritin v séru.

^hTrombocytopenie zahrnuje snížený počet trombocytů a trombocytopenii.

ⁱLymfopenie zahrnuje snížení počtu lymfocytů a lymfopenii.

^jNežádoucí účinky CRS a ICANS byly hodnoceny stupni na základě kritérií Americké společnosti pro transplantaci a buněčnou terapii (ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy).

^kSyndrom nádorového rozpadu byl hodnocen stupni podle klasifikace Cairo-Bishopa.

^lSrdeční arytmie zahrnují bradykardii, sinusovou bradykardii, sinusovou tachykardii, supraventrikulární tachykardii a tachykardii.

^mBolesti břicha zahrnují břišní diskomfort, bolest břicha, bolest spodní části břicha, bolest horní části břicha a citlivost břicha.

ⁿVyrážka zahrnuje vyrážku, erytematózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku a pustulózní vyrážku.

^oMuskuloskeletální 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.

^pÚnava zahrnuje astenii, únavu a letargii.

^qReakce 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, 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.

^rPyrexie zahrnuje zvýšenou tělesnou teplotu a pyrexii.

^sOtok zahrnuje otok obličeje, generalizovaný edém, edém, periferní edém a periferní otok.

^tSnížení hladiny sodíku v krvi zahrnuje snížení hladiny sodíku v krvi a hyponatremii.

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Syndrom z uvolnění cytokinů

CRS jakéhokoli stupně se objevil u 51 % (85/167) pacientů léčených epkoritamabem. Výskyt stupně 1 byl u 31 %, stupně 2 byl u 17 % a stupeň 3 se objevil u 3,0 % pacientů. Opakující se CRS se objevil u 17 % pacientů. CRS jakéhokoli stupně se objevil u 6,6 % pacientů po přípravné dávce (1. den cyklu 1); u 13 % po přechodné dávce (8. den cyklu 1); u 44 % po první plné dávce (15. den cyklu 1), u 4,6 % po druhé plné dávce (22. den cyklu 1) a u 2,8 % po třetí plné dávce (1. den cyklu 2) nebo později. Medián nástupu CRS od poslední podávané dávky epkoritamabu byl 2 dny (rozmezí: 1 až 11 dnů). Medián nástupu po první plné dávce byl 20,2 hodiny (rozmezí: 0,2 až 7 dnů). CRS vymizel u 100 % pacientů a medián trvání příhod CRS byl 2 dny (rozmezí: 0,1 až 27 dnů).

Nejčastější známky a příznaky CRS u 85 pacientů, u kterých se CRS objevil, zahrnovaly pyrexii u 99 %, hypotenzi u 31 % a hypoxii u 19 %. Ostatní známky a příznaky CRS, které se objevily u více než dvou pacientů, zahrnovaly zimnici (11 %), tachykardii (včetně sinusové tachykardie (9 %)), dyspnoii (3,5 %) a bolest hlavy (3,5 %). Přechodně zvýšené jaterní enzymy (ALT nebo AST > 3 x ULN) se objevily souběžně s CRS u 2,4 % pacientů s CRS. Sledování a pokyny k léčbě viz body 4.2 a 4.4.

Neurotoxický syndrom související s polékovou aktivací imunitních efektorových buněk

ICANS se objevil u 6,0 % pacientů léčených epkoritamabem; u 4,2 % se objevil stupeň 1 a u 1,2 % se objevil stupeň 2. U jednoho pacienta (0,6 %) se objevila příhoda ICANS stupně 5 (smrtná). Medián do prvního nástupu ICANS od zahájení léčby epkoritamabem (1. den cyklu 1) byl 16,5 dne (rozmezí: 8 až 141 dnů). ICANS vymizel u 90 % (9/10) pacientů, kterým byla poskytnuta podpůrná péče. Medián do vymizení ICANS byl 5 dnů (rozmezí: 1 až 9 dnů). U 10 pacientů s ICANS se nástup ICANS objevil před CRS u 20 % pacientů, souběžně s CRS u 40 % pacientů, po nástupu CRS u 10 % a bez přítomnosti CRS u 30 %.

Závažné infekce

Závažné infekce jakéhokoli stupně se objevily u 25 % pacientů léčených epkoritamabem. Nejčastěji hlášené závažné infekce zahrnovaly COVID-19 (6,6 %), pneumonii COVID-19 (4,2 %), pneumonii (3,6 %), sepsi (2,4 %), infekce horních cest dýchacích (1,8 %), bakteriemi (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.

Neutropenie

Neutropenie jakéhokoli stupně se objevila u 31 % pacientů a zahrnovala 23 % příhod stupně 3–4. Medián nástupu první neutropenie / sníženého počtu neutrofilů byl 65 dnů (rozmezí: 1 až 750 dnů) s mediánem doby trvání 15 dnů (rozmezí h: 2 až 155 dnů). Z 51 pacientů, u kterých se objevily příhody neutropenie / sníženého počtu neutrofilů, 51 % dostalo k léčbě příhod G-CSF.

Syndrom nádorového rozpadu

TLS se vyskytl u 1,8 % pacientů. U jednoho pacienta došlo k nástupu 14. den s odezněním 17. den. U dalších dvou pacientů došlo k nástupu 8. a 33. den a obě příhody trvaly v době úmrtí; příčinou úmrtí byla progresse onemocnění.

Vzplanutí nádoru

Vzplanutí nádoru se vyskytlo u 3,0 % pacientů, u všech se jednalo o stupeň 2. Medián doby do výskytu byl 17 dnů (rozmezí: 9 až 34 dnů) a medián trvání byl 15,5 dne (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: **dosud nepřidělen**

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 < 10 buněk/ μ l u subjektů, u nichž bylo možné při zahájení léčby detekovat B-lymfocyty). U 21 % subjektů (n=33) 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.

Po subkutánním podání epkoritamabu došlo k přechodnému a mírnému zvýšení cirkulujících hladin vybraných cytokinů (IFN- γ , TNF α , 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.

Imunogenita

Často byly detekovány protilátky proti přípravku (anti-drug antibodies, ADA). Výskyt léčbou způsobených ADA ve schváleném 48mg dávkovacím režimu v cílové DLBCL populaci byl 2,9 % (2,9 % pozitivních, 2,9 % neurčitelných a 94,3 % negativních, n=140 vyhodnotitelných pacientů) ve studii GCT3013-01 a 2,6 % (2,6 % pozitivních, 2,6 % neurčitelných a 94,9 % negativních, n=39 vyhodnotitelných pacientů) ve studii GCT3013-04. Nebyl pozorován žádný vliv ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost, nicméně data jsou stále omezená. Neutralizující protilátky nebyly hodnoceny.

Klinická účinnost a bezpečnost

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 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 7.

Tabulka 7 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)
Asiaté	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 ^c 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 ^d , n=88	
Lymfom s přestavbou dvou/tří genů, n (%)	12 (14)
Předchozí autologní HSCT	26 (19)

Charakteristiky	(n=139)
Předchozí terapie; n (%)	
Předchozí CAR-T	53 (38)
Primární refrakterní onemocnění ^a	82 (59)
Refrakterní na ≥ 2 následné linie přechodí terapie proti lymfomu ^b	104 (75)
Refrakterní na poslední linii systémové terapie cytostatiky ^b	114 (82)
Refrakterní na předchozí terapii proti CD20	117 (84)
Refrakterní na CAR-T	39 (28)
^a Pacient je považován za primárně refrakterního, pokud je refrakterní na přední linii terapie proti lymfomu. ^b 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. ^c Dle Ann Arborova určení fáze. ^d 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 10,7 měsíce (rozmezí: 0,3 až 17,9 měsíce). Medián trvání expozice epkoritamabu byl 4,1 měsíce (rozmezí: 0 až 18 měsíců).

Tabulka 8 Výsledky účinnosti ve studii GCT3013-01 u pacientů s DLBCL^a

Cílový parametr Hodnocení IRC	Epkoritamab (n=139)
ORR ^b , n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53,3; 70)
CR ^b , n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16,3; 30,9)
DOR ^b	
Medián (95% CI), měsíce	15,5 (9,7; NR)
DOCR ^b	
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 ^a Stanoveno podle Luganových kritérií (2014) posouzením nezávislé hodnotící komise (IRC) ^b 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).

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.

Na základě individuálně odhadovaných expozičních s využitím populačního farmakokinetického modelování v souladu s doporučenou 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_{0-7d} 68,9 $\text{dne} \cdot \mu\text{g/ml}$ (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_{0-14d} je 82,6 $\text{dne} \cdot \mu\text{g/ml}$ (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_{0-28d} 74,3 $\text{dne} \cdot \mu\text{g/ml}$ (69,5 %) v rovnovážném stavu. C_{trough} pro plán s podáváním každé 4 týdny je 1,2 (130 %) $\mu\text{g/ml}$.

Absorpce

Nejvyšší koncentrace bylo u pacientů s LBCL, kteří dostali 48mg plnou dávku, dosaženo za zhruba 3–4 týdny (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 jiné), 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 > 3 násobek 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 144 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 ($< 65 \text{ kg}$, $65 \text{ až } < 85$, ≥ 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_{0-7d}), 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 použit 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 jeho rekonstituci / 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)	Připravte si injekční lahvičku s epkoritamabem a) Vyjměte jednu injekční lahvičku s 48 mg epkoritamabu s oranžovým 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 NEPROMÍCHÁVEJTE RYCHLÝM KROUŽIVÝM POHYBEM ani ji prudce NETROTŘEPÁVEJTE .
2)	Odeberte dávku Odeberte 0,8 ml epkoritamabu 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

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2023