

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Terkinly 4 mg/0,8 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή ενεσίμου διαλύματος

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο 0,8 ml περιέχει 4 mg επκοριταμάμπης σε συγκέντρωση 5 mg/ml.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει επιπλέον όγκο πλήρωσης που επιτρέπει την αναρρόφηση της αναγραφόμενης ποσότητας.

Η επκοριταμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο διειδικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) που δρα κατά των αντιγόνων CD3 και CD20, το οποίο παράγεται από κύτταρα ωοθηκών Κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

### Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο Terkinly περιέχει 21,9 mg σορβιτόλης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή ενεσίμου διαλύματος (στείρο πυκνό διάλυμα)

Αχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, pH 5,5 και ωσμωμοριακότητα περίπου 211 mOsm/kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Terkinly ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (DLBCL) μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Terkinly πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας με εξειδίκευση στη χρήση αντικαρκινικής θεραπείας. Θα πρέπει να είναι διαθέσιμη τουλάχιστον 1 δόση τοσιλιζουμάμπης για χρήση στην περίπτωση εμφάνισης συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) πριν από τη χορήγηση της επκοριταμάμπης στον Κύκλο 1. Θα πρέπει να υπάρχει πρόσβαση σε μια επιπλέον δόση τοσιλιζουμάμπης εντός 8 ωρών από τη χρήση της προηγούμενης δόσης τοσιλιζουμάμπης.

## Δοσολογία

### *Συνιστώμενη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή και δοσολογικό σχήμα*

Το Terkinly θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα σε κύκλους 28 ημερών, το οποίο περιγράφεται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1 Δοσολογικό σχήμα**

Δοσολογικό σχήμα	Κύκλος θεραπείας	Ημέρες	Δόση επκοριταμάμπης (mg) <sup>a</sup>
Εβδομαδιαίο	Κύκλος 1	1	0,16 mg (Αυξανόμενη δόση 1)
		8	0,8 mg (Αυξανόμενη δόση 2)
		15	48 mg (Πρώτη πλήρης δόση)
		22	48 mg
Εβδομαδιαίο	Κύκλοι 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Κάθε δύο εβδομάδες	Κύκλοι 4 - 9	1, 15	48 mg
Κάθε τέσσερις εβδομάδες	Κύκλοι 10 +	1	48 mg

<sup>a</sup>Τα 0,16 mg είναι μια αρχική δόση, τα 0,8 mg είναι μια ενδιάμεση δόση και τα 48 mg είναι μια πλήρης δόση.

Το Terkinly θα πρέπει να χορηγείται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Λεπτομέρειες σχετικά με τη συνιστώμενη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για το CRS εμφανίζονται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2 Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με την επκοριταμάμπη**

Κύκλος	Ασθενής που χρειάζεται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή	Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή	Χορήγηση
<b>Κύκλος 1</b>	Όλοι οι ασθενείς	Πρεδνιζολόνη (100 mg από στόματος ή ενδοφλέβια) ή δεξαμεθαζόνη (15 mg από στόματος ή ενδοφλέβια) ή ισοδύναμο	<ul style="list-style-type: none"><li>• 30–120 λεπτά πριν από κάθε εβδομαδιαία χορήγηση της επκοριταμάμπης</li><li>• Και για τρεις συνεχόμενες ημέρες μετά από κάθε εβδομαδιαία χορήγηση της επκοριταμάμπης στον Κύκλο 1</li></ul>
		<ul style="list-style-type: none"><li>• Διφαινυδραμίνη (50 mg από στόματος ή ενδοφλέβια) ή ισοδύναμο</li><li>• Παρακεταμόλη (650 έως 1.000 mg από στόματος)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 30–120 λεπτά πριν από κάθε εβδομαδιαία χορήγηση της επκοριταμάμπης</li></ul>
<b>Κύκλος 2 και επεξής</b>	Ασθενείς που παρουσίασαν CRS Βαθμού 2 ή 3 <sup>a</sup> με την προηγούμενη δόση	Πρεδνιζολόνη (100 mg από στόματος ή ενδοφλέβια) ή δεξαμεθαζόνη (15 mg από στόματος)	<ul style="list-style-type: none"><li>• 30–120 λεπτά πριν από την επόμενη χορήγηση της επκοριταμάμπης ύστερα από την</li></ul>

Κύκλος	Ασθενής που χρειάζεται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή	Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή	Χορήγηση
		στόματος ή ενδοφλέβια) ή ισοδύναμο	<p>εκδήλωση CRS βαθμού 2 ή 3<sup>α</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Και για τρεις συνεχόμενες ημέρες μετά την επόμενη χορήγηση της επκοριταμάμπης, έως ότου η επκοριταμάμπη χορηγηθεί χωρίς επακόλουθο CRS Βαθμού 2 ή υψηλότερου</li> </ul>
<sup>α</sup> Η αγωγή των ασθενών με επκοριταμάμπη θα διακόπτεται οριστικά μετά από εκδήλωση CRS Βαθμού 4.			

Κατά τη συγχορήγηση στεροειδών συνιστάται ιδιαίτερα η προφύλαξη έναντι της πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii* (PCP) και των λοιμώξεων από τον ιό του έρπητα.

Το Terkinly θα πρέπει να χορηγείται σε επαρκώς ενυδατωμένους ασθενείς. Οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για κλινικό σύνδρομο λύσης όγκου (CTLS) συνιστάται να λαμβάνουν ενυδάτωση και αγωγή προφύλαξης με παράγοντα μείωσης του ουρικού οξέος.

Μετά τη χορήγηση της επκοριταμάμπης, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα CRS ή/και συνδρόμου νευροτοξικότητας σχετιζόμενου με CAR T κύτταρα (ICANS). Οι ασθενείς θα πρέπει να νοσηλεύονται για 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης των 48 mg στον Κύκλο 1 Ημέρα 15 για την παρακολούθηση σημείων και συμπτωμάτων CRS ή/και ICANS. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα που σχετίζονται με το CRS και το ICANS και για την αναζήτηση άμεσης ιατρικής βοήθειας εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα οποιαδήποτε στιγμή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Τροποποιήσεις δόσης και διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)*

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με επκοριταμάμπη μπορεί να αναπτύξουν CRS.

Αξιολογήστε και αντιμετωπίστε άλλες αιτίες πυρετού, υποξίας και υπότασης. Εάν υπάρχει υποψία CRS, διαχειριστείτε το σύμφωνα με τις συστάσεις στον Πίνακα 3. Οι ασθενείς που εκδηλώνουν CRS θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο συχνά κατά την επόμενη προγραμματισμένη χορήγηση της επκοριταμάμπης.

#### **Πίνακας 3 Βαθμολόγηση CRS και οδηγίες διαχείρισης**

Βαθμός <sup>α</sup>	Συνιστώμενη θεραπεία	Τροποποίηση δόσης επκοριταμάμπης
<b>Βαθμός 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Πυρετός (θερμοκρασία <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul>	<p>Παρέχετε υποστηρικτική φροντίδα, όπως αντιπυρετικά και ενδοφλέβια ενυδάτωση</p> <p>Μπορεί να γίνει έναρξη δεξαμεθαζόνης<sup>β</sup></p> <p>Σε περιπτώσεις προχωρημένης ηλικίας, υψηλού φορτίου όγκου, κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων, πυρετού ανθεκτικού στα αντιπυρετικά</p>	<p>Αναστείλετε τη χορήγηση της επκοριταμάμπης μέχρι την υποχώρηση της εκδήλωσης CRS</p>

Βαθμός <sup>α</sup>	Συνιστώμενη θεραπεία	Τροποποίηση δόσης επκοριταμάμπης
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας αντικυτταροκίνης με τοσιλιζουμάμπη<sup>δ</sup></li> </ul> <p>Για CRS με ταυτόχρονο ICANS ανατρέξτε στον <b>Πίνακα 4</b></p>	
<p><b>Βαθμός 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Πυρετός (θερμοκρασία <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p>και</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Υπόταση για την οποία δεν απαιτείται η λήψη αγγειοσυσπαστικών</li> </ul> <p>ή/και</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Υποξία που απαιτεί τη χορήγηση οξυγόνου<sup>ε</sup> χαμηλής ροής με ρινική κάνουλα ή ελεύθερη παροχή χωρίς σύνδεση (blow-by)</li> </ul>	<p>Παρέχετε υποστηρικτική φροντίδα, όπως αντιπυρετικά και ενδοφλέβια ενυδάτωση</p> <p>Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης δεξαμεθαζόνης<sup>β</sup></p> <p>Συνιστάται θεραπεία αντικυτταροκίνης με τοσιλιζουμάμπη<sup>δ</sup></p> <p>Εάν το CRS είναι ανθεκτικό στη δεξαμεθαζόνη και την τοσιλιζουμάμπη:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Θα πρέπει να χορηγηθούν εναλλακτικά ανοσοκατασταλτικά<sup>ζ</sup> και μεθυλπρεδνιζολόνη 1.000 mg/ημέρα ενδοφλεβίως μέχρι την κλινική βελτίωση</li> </ul> <p>Για CRS με ταυτόχρονο ICANS ανατρέξτε στον <b>Πίνακα 4</b></p>	<p>Αναστείλετε τη χορήγηση της επκοριταμάμπης μέχρι την υποχώρηση της εκδήλωσης CRS</p>
<p><b>Βαθμός 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Πυρετός (θερμοκρασία <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p>και</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Υπόταση για την οποία απαιτείται η λήψη αγγειοσυσπαστικού με ή χωρίς βαζοπρεσσίνη</li> </ul> <p>ή/και</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Υποξία που απαιτεί τη χορήγηση οξυγόνου<sup>στ</sup> υψηλής ροής με ρινική κάνουλα, μάσκα προσώπου, μάσκα μη επανεισπνοής ή μάσκα venturi</li> </ul>	<p>Παρέχετε υποστηρικτική φροντίδα, όπως αντιπυρετικά και ενδοφλέβια ενυδάτωση</p> <p>Θα πρέπει να χορηγείται δεξαμεθαζόνη<sup>γ</sup></p> <p>Συνιστάται θεραπεία αντικυτταροκίνης με τοσιλιζουμάμπη<sup>δ</sup></p> <p>Εάν το CRS είναι ανθεκτικό στη δεξαμεθαζόνη και την τοσιλιζουμάμπη:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Θα πρέπει να χορηγηθούν εναλλακτικά ανοσοκατασταλτικά<sup>ζ</sup> και μεθυλπρεδνιζολόνη 1.000 mg/ημέρα ενδοφλεβίως μέχρι την κλινική βελτίωση</li> </ul> <p>Για CRS με ταυτόχρονο ICANS ανατρέξτε στον <b>Πίνακα 4</b></p>	<p>Αναστείλετε τη χορήγηση της επκοριταμάμπης μέχρι την υποχώρηση της εκδήλωσης CRS</p> <p>Στην περίπτωση που η Βαθμού 3 εκδήλωση CRS διαρκεί για περισσότερο από 72 ώρες, θα πρέπει να διακόπτεται η επκοριταμάμπη</p> <p>Για περισσότερες από 2 διαφορετικές Βαθμού 3 εκδηλώσεις CRS, ακόμα και εάν η κάθε εκδήλωση υποχώρησε σε Βαθμού 2 εντός 72 ωρών, η επκοριταμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται</p>

Βαθμός <sup>α</sup>	Συνιστώμενη θεραπεία	Τροποποίηση δόσης επκοριταμάμπης
<b>Βαθμός 4</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Πυρετός (θερμοκρασία <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> και <ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπόταση για την οποία απαιτείται η λήψη <math>\geq 2</math> αγγειοσυσπαστικών (εξαιρουμένης της βαζοπρεσσίνης)</li> </ul> ή/και <ul style="list-style-type: none"> <li>• Υποξία για την οποία απαιτείται αερισμός θετικής πίεσης (π.χ. CPAP, BiPAP, διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός)</li> </ul>	Παρέχετε υποστηρικτική φροντίδα, όπως αντιπυρετικά και ενδοφλέβια ενυδάτωση  Θα πρέπει να χορηγείται δεξαμεθαζόνη <sup>γ</sup>  Συνιστάται θεραπεία αντικυτταροκίνης με τοσιλιζουμάμπη <sup>δ</sup>  Εάν το CRS είναι ανθεκτικό στη δεξαμεθαζόνη και την τοσιλιζουμάμπη: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Θα πρέπει να χορηγηθούν εναλλακτικά ανοσοκατασταλτικά<sup>ε</sup> και μεθυλπρεδνιζολόνη 1.000 mg/ημέρα ενδοφλεβίως μέχρι την κλινική βελτίωση</li> </ul> Για CRS με ταυτόχρονο ICANS ανατρέξτε στον <b>Πίνακα 4</b>	Διακόψτε οριστικά την επκοριταμάμπη

<sup>α</sup>Το CRS βαθμολογήθηκε σύμφωνα με τα συναινετικά κριτήρια της ASTCT  
<sup>β</sup>Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται σε δόση 10-20 mg την ημέρα (ή ισοδύναμο)  
<sup>γ</sup>Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται σε δόση 10-20 mg ενδοφλέβια κάθε 6 ώρες  
<sup>δ</sup>Τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg ενδοφλέβια για 1 ώρα (να μην υπερβαίνει τα 800 mg ανά δόση). Επαναλάβετε τη χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης μετά από τουλάχιστον 8 ώρες, όπως απαιτείται. Έως 2 δόσεις το μέγιστο σε διάστημα 24 ωρών  
<sup>ε</sup>Οξυγόνο χαμηλής ροής ορίζεται ως το οξυγόνο που παρέχεται με ροή < 6 L/λεπτό  
<sup>στ</sup>Οξυγόνο υψηλής ροής ορίζεται ως το οξυγόνο που παρέχεται με ροή  $\geq 6$  L/λεπτό  
<sup>ζ</sup>Riegler L et al. (2019)

#### Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα (ICANS)

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ICANS. Άλλες αιτίες νευρολογικών συμπτωμάτων θα πρέπει να αποκλειστούν. Εάν υπάρχει υποψία για ICANS, η διαχείριση πρέπει να γίνει σύμφωνα με τις συστάσεις στον Πίνακα 4.

#### Πίνακας 4 Βαθμολόγηση ICANS και οδηγίες διαχείρισης

Βαθμός <sup>α</sup>	Συνιστώμενη θεραπεία	Τροποποίηση δόσης επκοριταμάμπης
<b>Βαθμός 1<sup>β</sup></b> Βαθμολογία ICE <sup>γ</sup> 7-9 <sup>β</sup> ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης <sup>β</sup> : αφυπνίζεται αυθόρμητα	Θεραπεία με δεξαμεθαζόνη <sup>δ</sup>  Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. λεβετιρακετάμη) μέχρι την υποχώρηση του ICANS  Χωρίς συνυπάρχον CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Δεν συνιστάται θεραπεία αντικυτταροκίνης</li> </ul> Για ICANS με συνυπάρχον CRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Θεραπεία με δεξαμεθαζόνη<sup>δ</sup></li> </ul>	Αναστείλετε τη χορήγηση της επκοριταμάμπης μέχρι την υποχώρηση της εκδήλωσης

Βαθμός <sup>α</sup>	Συνιστώμενη θεραπεία	Τροποποίηση δόσης επκοριταμάμπης
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Επιλέξτε ανοσοκατασταλτικά εναλλακτικά της τοσιλιζουμάμπης<sup>ε</sup>, εφόσον είναι εφικτό</li> </ul>	
<p><b>Βαθμός 2<sup>β</sup></b>            Βαθμολογία ICE<sup>γ</sup> 3-6            ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης<sup>β</sup>: αφυπνίζεται στο άκουσμα φωνής</p>	<p>Θεραπεία με δεξαμεθαζόνη<sup>στ</sup></p> <p>Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. λεβετιρακετάμη) μέχρι την υποχώρηση του ICANS</p> <p>Χωρίς συνυπάρχον CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Δεν συνιστάται θεραπεία αντικυτταροκίνης</li> </ul> <p>Για ICANS με συνυπάρχον CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Θεραπεία με δεξαμεθαζόνη<sup>δ</sup></li> <li>Επιλέξτε ανοσοκατασταλτικά εναλλακτικά της τοσιλιζουμάμπης, εφόσον είναι εφικτό</li> </ul>	<p>Αναστείλετε τη χορήγηση της επκοριταμάμπης μέχρι την υποχώρηση της εκδήλωσης</p>
<p><b>Βαθμός 3<sup>β</sup></b>            Βαθμολογία ICE<sup>γ</sup> 0-2            ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης<sup>β</sup>: αφυπνίζεται μόνο με απτικό ερέθισμα, ή</p> <p>επιληπτικές κρίσεις<sup>β</sup>, είτε:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>οποιαδήποτε κλινική επιληπτική κρίση, εστιακή ή γενικευμένη που υποχωρεί ταχέως,</li> </ul> <p>ή</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>επιληπτικές κρίσεις χωρίς σπασμούς στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) που υποχωρούν με παρέμβαση ή αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση: εστιασμένο/εντοπισμένο οίδημα<sup>β</sup> στη νευροαπεικόνιση<sup>γ</sup></li> </ul>	<p>Θεραπεία με δεξαμεθαζόνη<sup>ς</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση, ξεκινήστε τη χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης 1.000 mg/ημέρα</li> </ul> <p>Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. λεβετιρακετάμη) μέχρι την υποχώρηση του ICANS</p> <p>Χωρίς συνυπάρχον CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Δεν συνιστάται θεραπεία αντικυτταροκίνης</li> </ul> <p>Για ICANS με συνυπάρχον CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Θεραπεία με δεξαμεθαζόνη               <ul style="list-style-type: none"> <li>Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση, ξεκινήστε τη χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης 1.000 mg/ημέρα</li> </ul> </li> <li>Επιλέξτε ανοσοκατασταλτικά εναλλακτικά της τοσιλιζουμάμπης, εφόσον είναι εφικτό</li> </ul>	<p>Διακόψτε οριστικά την επκοριταμάμπη</p>
<p><b>Βαθμός 4<sup>β</sup></b>            Βαθμολογία ICE<sup>γ</sup>: <sup>β</sup> 0</p> <p>ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης<sup>β</sup> είτε:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ο ασθενής είναι μη αφυπνίσιμος ή χρειάζεται έντονα ή επαναλαμβανόμενα απτικά ερεθίσματα για να ανταποκριθεί, ή</li> <li>λήθαργος ή κόμα, ή</li> </ul> <p>επιληπτικές κρίσεις<sup>β</sup>, είτε:</p>	<p>Θεραπεία με δεξαμεθαζόνη<sup>ς</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση, ξεκινήστε τη χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης 1.000 mg/ημέρα</li> </ul> <p>Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. λεβετιρακετάμη) μέχρι την υποχώρηση του ICANS</p> <p>Χωρίς συνυπάρχον CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Δεν συνιστάται θεραπεία αντικυτταροκίνης</li> </ul> <p>Για ICANS με συνυπάρχον CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Θεραπεία με δεξαμεθαζόνη</li> </ul>	<p>Διακόψτε οριστικά την επκοριταμάμπη</p>

Βαθμός <sup>α</sup>	Συνιστώμενη θεραπεία	Τροποποίηση δόσης επκοριταμάμπης
<ul style="list-style-type: none"> <li>• απειλητική για τη ζωή παρατεταμένη επιληπτική κρίση (&gt; 5 λεπτά), ή</li> <li>• επαναλαμβανόμενες επιληπτικές κρίσεις ή επιληπτικές κρίσεις με ηλεκτρική εκφόρτιση χωρίς επιστροφή στην αρχική κατάσταση ενδιάμεσα, ή</li> </ul> <p>κινητικά ευρήματα<sup>β</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• βαθιά εστιακή κινητική αδυναμία, όπως ημιπάρεση ή παραπάρεση, ή αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση / εγκεφαλικό οίδημα<sup>β</sup>, με σημεία/συμπτώματα όπως:</li> <li>• διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα στη νευροαπεικόνιση, ή</li> <li>• στάση απεγκεφαλισμού ή αποφλοίωσης,</li> </ul> <p>ή</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• πάρεση του 6<sup>ου</sup> κρανιακού νεύρου, ή</li> <li>• οίδημα οπτικής θηλής, ή</li> <li>• τριάδα του Cushing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση, ξεκινήστε τη χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης 1.000 mg/ημέρα</li> <li>• Επιλέξτε ανοσοκατασταλτικά εναλλακτικά<sup>ε</sup> της τοσιλιζουμάμπης, εφόσον είναι εφικτό</li> </ul>	

<sup>α</sup>Το ICANS βαθμολογήθηκε σύμφωνα με το συναινετικό σύστημα βαθμολόγησης της ASTCT  
<sup>β</sup>Ο βαθμός ICANS καθορίζεται με βάση την πιο σοβαρή εκδήλωση (βαθμολογία ICE, επίπεδο συνείδησης, επιληπτικές κρίσεις, κινητικά ευρήματα, αυξημένη ICP/εγκεφαλικό οίδημα) που δεν μπορεί να αποδοθεί σε καμία άλλη αιτία

<sup>γ</sup>Εάν ο ασθενής είναι αφυπνίσσιμος και ικανός να υποβληθεί σε αξιολόγηση της σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα εγκεφαλοπάθειας (ICE), αξιολογήστε τις εξής παραμέτρους: Προσανατολισμός (όσον αφορά το έτος, τον μήνα, την πόλη, το νοσοκομείο = 4 βαθμοί), Κατονομασία (κατονομασία 3 αντικειμένων, π.χ. υπόδειξη ρολογιού, στυλό, κουμπιού = 3 βαθμοί), Εκτέλεση Εντολών (π.χ. «δείξτε μου 2 δάχτυλα» ή «κλείστε τα μάτια και βγάλτε έξω τη γλώσσα σας» = 1 βαθμός), Γράψιμο (ικανότητα να γράψει μια τυπική πρόταση = 1 βαθμός), και Προσοχή (αντίστροφη μέτρηση από το 100 ανά δέκα = 1 βαθμός). Εάν ο ασθενής είναι μη αφυπνίσσιμος και δεν είναι σε θέση να υποβληθεί σε αξιολόγηση ICE (ICANS βαθμού 4) = 0 βαθμοί.

<sup>δ</sup>Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται σε δόση 10 mg ενδοφλέβια κάθε 12 ώρες

<sup>ε</sup>Riegler L et al. (2019)

<sup>στ</sup>Δεξαμεθαζόνη 10-20 mg ενδοφλέβια κάθε 12 ώρες

<sup>ζ</sup>Δεξαμεθαζόνη 10-20 mg ενδοφλέβια κάθε 6 ώρες

### Πίνακας 5 Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη Ενέργεια <sup>1</sup>	Σοβαρότητα <sup>1</sup>	Ενέργεια
Λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4)	Βαθμοί 1-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αναστείλετε τη χορήγηση της επκοριταμάμπης σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη, μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη</li> </ul>

<b>Ανεπιθύμητη Ενέργεια<sup>1</sup></b>	<b>Σοβαρότητα<sup>1</sup></b>	<b>Ενέργεια</b>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Για Βαθμού 4, εξετάστε την οριστική διακοπή του Terkinly</li> </ul>
Ουδετεροπενία ή εμπύρετη ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.8)	Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων μικρότερος από $0.5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αναστείλετε τη χορήγηση της επκοριταμάμπης μέχρι ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων να είναι <math>0.5 \times 10^9/L</math> ή υψηλότερος</li> </ul>
Θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.8)	Αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος από $50 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αναστείλετε τη χορήγηση της επκοριταμάμπης μέχρι ο αριθμός αιμοπεταλίων να είναι <math>50 \times 10^9/L</math> ή υψηλότερος</li> </ul>
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8)	Βαθμός 3 ή υψηλότερος	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αναστείλετε τη χορήγηση της επκοριταμάμπης μέχρι να υποχωρήσει η τοξικότητα σε Βαθμού 1 ή στην αρχική κατάσταση</li> </ul>
<sup>1</sup> Σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), Έκδοση 5.0.		

#### Παραληφθείσα ή καθυστερημένη δόση

Απαιτείται ένας Κύκλος επανενεργοποίησης (re-priming) (πανομοιότυπος με τον Κύκλο 1 με τυπική προφυλακτική αγωγή κατά του CRS):

- Εάν μεσολαβούν περισσότερες από 8 ημέρες μεταξύ της δόσης προετοιμασίας (0,16 mg) και της ενδιάμεσης δόσης (0,8 mg), ή
- Εάν μεσολαβούν περισσότερες από 14 ημέρες μεταξύ της ενδιάμεσης δόσης (0,8 mg) και της πρώτης πλήρους δόσης (48 mg), ή
- Εάν μεσολαβούν περισσότερες από 6 εβδομάδες μεταξύ των πλήρων δόσεων (48 mg)

Μετά τον κύκλο επανενεργοποίησης (re-priming), ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει τη θεραπεία με την Ημέρα 1 του επόμενου προγραμματισμένου κύκλου θεραπείας (μετά από τον κύκλο κατά τον οποίο υπήρξε καθυστέρηση της δόσης).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Οι προσαρμογές της δόσης δεν θεωρούνται απαραίτητες σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η επκοριταμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έως τελικού σταδίου νεφρική νόσο.

Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις δόσης για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έως τελικού σταδίου νεφρική νόσο (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι προσαρμογές της δόσης δεν θεωρούνται απαραίτητες σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η επκοριταμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (που ορίζεται ως ολική χολερυθρίνη  $> 3 \times ULN$  και οποιοδήποτε επίπεδο AST) και τα δεδομένα είναι περιορισμένα σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (ορίζεται ως ολική χολερυθρίνη  $> 1,5$  έως  $3 \times ULN$  και οποιοδήποτε επίπεδο AST). Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις δόσης για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Terkinly σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το Terkinly προορίζεται για υποδόρια χρήση. Θα πρέπει να χορηγείται μόνο με υποδόρια ένεση, κατά προτίμηση στο κάτω μέρος της κοιλιάς ή του μηρού. Συνιστάται η αλλαγή της θέσης της ένεσης από την αριστερή στη δεξιά πλευρά ή αντίστροφα, ειδικά κατά τη διάρκεια του εβδομαδιαίου σχήματος χορήγησης (δηλαδή, στους Κύκλους 1-3).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

#### Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)

Σε ασθενείς που λάμβαναν επκοριταμάμπη εκδηλώθηκε CRS, το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θανατηφόρο. Τα πιο συνηθισμένα σημεία και συμπτώματα του CRS περιλαμβάνουν πυρεξία, υπόταση και υποξία. Άλλα σημεία και συμπτώματα του CRS σε περισσότερους από δύο ασθενείς περιλαμβάνουν ρίγη, ταχυκαρδία, κεφαλαλγία και δύσπνοια.

Οι περισσότερες εκδηλώσεις CRS εκδηλώθηκαν στον Κύκλο 1 και συσχετίστηκαν με την πρώτη πλήρη δόση της επκοριταμάμπης. Χορηγήστε προφυλακτική αγωγή με κορτικοστεροειδή για να μετριάσετε τον κίνδυνο εμφάνισης CRS (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα CRS ακολούθως της χορήγησης επκοριταμάμπης. Οι ασθενείς θα πρέπει να νοσηλεύονται για 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης των 48 mg στον Κύκλο 1 Ημέρα 15 για την παρακολούθηση σημείων και συμπτωμάτων CRS. Με τα πρώτα σημεία ή συμπτώματα του CRS, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία υποστηρικτικής φροντίδας με τοσιλιζουμάμπη ή/και κορτικοστεροειδή, όπως ενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακα 3). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα που σχετίζονται με το CRS και θα πρέπει να καθοδηγούνται να επικοινωνούν με τον επαγγελματία υγείας που τους παρακολουθεί και να αναζητούν άμεση ιατρική βοήθεια εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα οποιαδήποτε στιγμή. Η διαχείριση του CRS μπορεί να απαιτεί είτε προσωρινή καθυστέρηση ή διακοπή της επκοριταμάμπης ανάλογα με τη βαρύτητα του CRS (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα (ICANS)

Σε ασθενείς που λάμβαναν επκοριταμάμπη εκδηλώθηκε ICANS, συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου εκδήλωσης. Το ICANS μπορεί να εκδηλωθεί ως αφασία, αλλοιωμένο επίπεδο συνείδησης, έκπτωση των γνωστικών δεξιοτήτων, κινητική αδυναμία, επιληπτικές κρίσεις, και εγκεφαλικό οίδημα.

Η πλειονότητα των περιστατικών ICANS εμφανίστηκε εντός του Κύκλου 1 της θεραπείας με επκοριταμάμπη, ωστόσο κάποια εμφανίστηκαν με καθυστερημένη έναρξη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ICANS ακολούθως της χορήγησης επκοριταμάμπης. Οι ασθενείς θα πρέπει να νοσηλεύονται για 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης των 48 mg στον Κύκλο 1 Ημέρα 15 για την παρακολούθηση σημείων και συμπτωμάτων ICANS. Στα πρώτα σημεία ή συμπτώματα του ICANS, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με κορτικοστεροειδή και μη κατασταλτικά αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως ενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα του ICANS και ότι η έναρξη των εκδηλώσεων μπορεί να είναι καθυστερημένη. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να επικοινωνούν με τον επαγγελματία υγείας που τους παρακολουθεί για την αναζήτηση άμεσης ιατρικής βοήθειας εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα οποιαδήποτε στιγμή. Η χορήγηση της επκοριταμάμπης θα πρέπει να καθυστερήσει ή να διακοπεί, όπως συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2).

### Σοβαρές λοιμώξεις

Η θεραπεία με επκοριταμάμπη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων. Σε κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις σε ασθενείς που έλαβαν επκοριταμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Η χορήγηση της επκοριταμάμπης θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με κλινικά σημαντικές ενεργές συστηματικές λοιμώξεις.

Κατά περίπτωση, προφυλακτική αγωγή με αντιμικροβιακά θα πρέπει να χορηγείται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επκοριταμάμπη (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, πριν και μετά τη χορήγηση επκοριταμάμπης, και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Σε περίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοίμωξη και να αντιμετωπίζονται με αντιβιοτικά, υγρά και άλλη υποστηρικτική φροντίδα, σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

### Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)

Σε ασθενείς που λαμβάνουν επκοριταμάμπη έχει αναφερθεί TLS (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης TLS συνιστάται να λαμβάνουν ενυδάτωση και αγωγή προφύλαξης με παράγοντα μείωσης του ουρικού οξέος. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ή συμπτώματα TLS, ειδικά οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου ή με ταχέως πολλαπλασιαζόμενους όγκους, καθώς και οι ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ως προς τις αιματολογικές εξετάσεις και τυχόν ανωμαλίες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα.

### Αναζωπύρωση όγκου

Σε ασθενείς που έλαβαν επκοριταμάμπη έχει αναφερθεί αναζωπύρωση όγκου (βλ. παράγραφο 4.8). Οι εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν τοπικό άλγος και οίδημα. Σύμφωνα με τον μηχανισμό δράσης της επκοριταμάμπης, η αναζωπύρωση όγκου είναι πιθανό να οφείλεται στην εισροή T-κυττάρων στις θέσεις του όγκου μετά τη χορήγηση επκοριταμάμπης.

Δεν έχει εντοπιστεί να υπάρχουν ειδικοί παράγοντες κινδύνου για αναζωπύρωση όγκου. Ωστόσο, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος συμβιβασμού και νοσηρότητας λόγω μαζικής δευτερογενούς επίδρασης στην αναζωπύρωση όγκου σε ασθενείς με ογκώδεις όγκους που βρίσκονται σε κοντινή απόσταση από τους αεραγωγούς ή/και ζωτικό όργανο. Οι ασθενείς που λαμβάνουν επκοριταμάμπη θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αξιολογούνται για τυχόν αναζωπύρωση όγκου σε κρίσιμα ανατομικά σημεία.

### CD20-αρνητική νόσος

Είναι περιορισμένα τα διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με CD20-αρνητικό DLBCL που έλαβαν Terkinly και είναι πιθανό ασθενείς με CD20-αρνητικό DLBCL να έχουν μικρότερο όφελος συγκριτικά με ασθενείς με CD20-θετικό DLBCL. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη που σχετίζονται με τη θεραπεία ασθενών με CD20-αρνητικό DLBCL με Terkinly.

#### Κάρτα ασθενούς

Ο ιατρός θα πρέπει να ενημερώσει τον ασθενή για τον κίνδυνο για CRS και ICANS και για τυχόν σημεία και συμπτώματα για CRS και ICANS. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναζητούν άμεση ιατρική βοήθεια εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα CRS ή/και ICANS. Στους ασθενείς θα πρέπει να παρέχεται η κάρτα ασθενούς και θα πρέπει να τους ζητείται να φέρουν μαζί τους ανά πάσα στιγμή την κάρτα ασθενούς. Αυτή η κάρτα περιγράφει τα συμπτώματα του CRS και ICANS τα οποία, εάν παρουσιαστούν, θα πρέπει να ωθήσουν τον ασθενή να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια.

#### Ανοσοποίηση

Δεν θα πρέπει να χορηγούνται ζώντα ή/και ζώντα εξασθενημένα εμβόλια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επκοριταμάμπη. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν ζώντα εμβόλια.

#### Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 21,9 mg σορβιτόλης ανά φιαλίδιο το οποίο ισοδυναμεί με 27,33 mg/ml.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η παροδική αύξηση ορισμένων προφλεγμονωδών κυτταροκινών από την επκοριταμάμπη μπορεί να καταστείλει τις δράσεις του ενζύμου CYP450. Κατά την έναρξη της θεραπείας με επκοριταμάμπη σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υποστρώματα CYP450 με στενό θεραπευτικό δείκτη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπευτικής παρακολούθησης.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλεύονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επκοριταμάμπη και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση. Επαληθεύστε την κατάσταση εγκυμοσύνης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από την έναρξη της θεραπείας με επκοριταμάμπη.

#### Κύηση

Με βάση τον μηχανισμό δράσης της, η επκοριταμάμπη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo, συμπεριλαμβανομένων της λεμφοπενίας των Β-κυττάρων και των μεταβολών στις φυσιολογικές ανοσολογικές αποκρίσεις, όταν χορηγείται σε εγκύους. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της επκοριταμάμπης σε εγκύους. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με την επκοριταμάμπη. Τα αντισώματα IgG1, όπως η επκοριταμάμπη, μπορούν να διαπεράσουν τον πλακούντα με αποτέλεσμα την έκθεση του εμβρύου. Ενημερώστε τις έγκυες γυναίκες για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo.

Η επκοριταμάμπη δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

## Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η επκοριταμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή εάν επηρεάζει την παραγωγή γάλακτος. Δεδομένου ότι οι IgG είναι γνωστό ότι υπάρχουν στο γάλα, η νεογνική έκθεση στην επκοριταμάμπη μπορεί να συμβεί μέσω μεταφοράς κατά τη γαλουχία. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με επκοριταμάμπη και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση.

## Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με την επκοριταμάμπη (βλ. παράγραφο 5.3). Η επίδραση της επκοριταμάμπης στη γονιμότητα ανδρών και γυναικών δεν είναι γνωστή.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η επκοριταμάμπη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Λόγω της πιθανότητας για ICANS, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση, την ποδηλασία ή τη χρήση βαριών ή δυνητικά επικίνδυνων μηχανημάτων (ή να αποφεύγουν αυτές τις δραστηριότητες εάν παρουσιάζουν συμπτώματα).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της επκοριταμάμπης αξιολογήθηκε σε μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη μονού σκέλους σε 167 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό LBCL μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας και συμπεριέλαβε όλους τους ασθενείς που εγγράφηκαν στη δόση 48 mg και έλαβαν τουλάχιστον μία δόση επκοριταμάμπης.

Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στην επκοριταμάμπη ήταν 3,7 μήνες (εύρος: 0 έως 25 μήνες).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 20\%$ ) ήταν CRS, κόπωση, ουδετεροπενία, αντιδράσεις στη θέση ένεσης, μυοσκελετικό άλγος, κοιλιακό άλγος, πυρεξία, ναυτία και διάρροια.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώθηκαν στο 52% των ασθενών. Η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ( $\geq 10\%$ ) ήταν το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (31%). Επτά ασθενείς (4,2%) παρουσίασαν θανατηφόρα ανεπιθύμητη ενέργεια (πνευμονία σε 3 (1,8%) ασθενείς, ιογενή λοίμωξη σε 3 (1,8%) ασθενείς και ICANS σε 1 (0,6%) ασθενή).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή εκδηλώθηκαν στο 6,6% των ασθενών. Διακοπή της επκοριταμάμπης λόγω πνευμονίας σημειώθηκε σε 6 (3,6%) ασθενείς, λόγω ιογενούς λοίμωξης σε 3 (1,8%) ασθενείς και λόγω CRS, ICANS ή κόπωσης σε 1 (0,6%) ασθενή, έκαστο.

Καθυστερήσεις δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών εκδηλώθηκαν στο 32% των ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε καθυστερήσεις στη δόση ( $\geq 3\%$ ) ήταν ιογενείς λοιμώξεις (9,6%), CRS (7,2%), ουδετεροπενία (4,8%), πυρεξία (3,0%) και θρομβοπενία (3,0%).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για την επκοριταμάμπη από τις κλινικές μελέτες (Πίνακας 6) παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA και βασίζονται στην παρακάτω σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), και πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

**Πίνακας 6** Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό LBCL, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με εκποριταμάμπη στη μελέτη GCT3013-01

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / προτιμώμενος όρος ή ανεπιθύμητη ενέργεια	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3-4
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>		
Ιογενής λοίμωξη <sup>α</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
Πνευμονία <sup>β</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού <sup>γ</sup>	Συχνές	Συχνές
Μυκητίαση <sup>δ</sup>	Συχνές	
Σηψαιμία <sup>ε</sup>	Συχνές	Συχνές
Κυτταρίτιδα	Συχνές	Συχνές
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα(συμπ. κύστεων και πολύποδων)</b>		
Αναζωπύρωση όγκου	Συχνές	
<b>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος</b>		
Ουδετεροπενία <sup>στ</sup>	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αναιμία <sup>ς</sup>	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Θρομβοπενία <sup>η</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
Λεμφοπενία <sup>θ</sup>	Συχνές	Συχνές
Εμπύρετη ουδετεροπενία	Συχνές	Συχνές
<b>Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος</b>		
Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών <sup>ι</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
<b>Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές</b>		
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Υποφωσφαταιμία	Συχνές	Συχνές
Υποκαλιαιμία	Συχνές	Όχι συχνές
Υπομαγνησιαιμία	Συχνές	
Σύνδρομο λύσης όγκου <sup>κ</sup>	Συχνές	Συχνές
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>		
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα <sup>λ</sup>	Συχνές	
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>		
Καρδιακές αρρυθμίες <sup>μ</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
<b>Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου</b>		
Υπεξωκοτική συλλογή	Συχνές	Συχνές
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>		
Κοιλιακό άλγος <sup>ν</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
Ναυτία	Πολύ συχνές	Συχνές
Διάρροια	Πολύ συχνές	
Έμετος	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		
Εξάνθημα <sup>ξ</sup>	Συχνές	
Κνησμός	Συχνές	
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		
Μυοσκελετικό άλγος <sup>ς</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης</b>		
Κόπωση <sup>ο</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
Αντιδράσεις στη θέση ένεσης <sup>π</sup>	Πολύ συχνές	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / προτιμώμενος όρος ή ανεπιθύμητη ενέργεια	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3-4
Πυρεξία <sup>p</sup>	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Οίδημα <sup>c</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
<b>Διερευνήσεις</b>		
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Συχνές	Όχι συχνές
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Συχνές	Συχνές
Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Συχνές	
Μειωμένο νάτριο αίματος <sup>t</sup>	Συχνές	Όχι συχνές
Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση	Συχνές	

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμολογήθηκαν χρησιμοποιώντας την έκδοση 5.0 των κριτηρίων CTCAE του NCI των ΗΠΑ

<sup>a</sup>Η ιογενής λοίμωξη περιλαμβάνει ασυμπτωματική COVID-19, COVID-19, λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, επανενεργοποίηση λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό, ιογενή γαστρεντερίτιδα, έρπητα απλό, έρπητα ζωστήρα και έρπητα του στόματος

<sup>b</sup>Η πνευμονία περιλαμβάνει την πνευμονία λόγω COVID-19 και την πνευμονία

<sup>γ</sup>Η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος περιλαμβάνει τη λαρυγγίτιδα, τη φαρυγγίτιδα, τη λοίμωξη από τον ιό αναπνευστικού συγκυτίου, τη ρινίτιδα, τη λοίμωξη από ρινοϊό και τη λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

<sup>δ</sup>Η μυκητίαση περιλαμβάνει τη λοίμωξη από κάντιντα, την καντιντίαση του οισοφάγου και την καντιντίαση του στόματος

<sup>e</sup>Η σηψαιμία περιλαμβάνει την βακτηριαιμία, τη σηψαιμία και την σηπτική καταπληξία

<sup>σ</sup>Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει την ουδετεροπενία και τον μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων

<sup>z</sup>Η αναιμία περιλαμβάνει την αναιμία και την μειωμένη φερριτίνη ορού

<sup>η</sup>Η θρομβοπενία περιλαμβάνει τον μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων και τη θρομβοπενία

<sup>θ</sup>Η λεμφοπενία περιλαμβάνει τον μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων και τη λεμφοπενία

<sup>i</sup>Οι ανεπιθύμητες ενέργειες CRS και ICANS βαθμολογήθηκαν με βάση τα κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρείας Μεταμοσχεύσεων και Κυτταρικής Θεραπείας (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT)

<sup>κ</sup>Το σύνδρομο λύσης όγκου βαθμολογήθηκε με βάση την ταξινόμηση των Cairo-Bishop

<sup>λ</sup>Οι καρδιακές αρρυθμίες περιλαμβάνουν τη βραδυκαρδία, τη φλεβοκομβική βραδυκαρδία, τη φλεβοκομβική ταχυκαρδία, την υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και την ταχυκαρδία

<sup>μ</sup>Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει την κοιλιακή δυσφορία, το κοιλιακό άλγος, το άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, το άλγος άνω κοιλιακής χώρας και την κοιλιακή ευαισθησία

<sup>ν</sup>Το εξάνθημα περιλαμβάνει το εξάνθημα, το ερυθματώδες εξάνθημα, το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και το φλυκταινώδες εξάνθημα

<sup>ξ</sup>Ο μυοσκελετικός πόνος περιλαμβάνει την οσφυαλγία, τον οστικό πόνο, τον πλευριτικό πόνο, τον μυοσκελετικό πόνο του θώρακα, τον μυοσκελετικό πόνο, τη μυαλγία, την αυχεναλγία, το μη-καρδιακό θωρακικό άλγος, το άλγος, το άλγος στα άκρα και τον πόνο στη σπονδυλική στήλη

<sup>ο</sup>Η κόπωση περιλαμβάνει την εξασθένιση, την κόπωση και τον λήθαργο

<sup>π</sup>Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης περιλαμβάνουν τον μώλωπα της θέσης ένεσης, το ερύθημα της θέσης ένεσης, την υπερτροφία της θέσης ένεσης, τη φλεγμονή της θέσης ένεσης, τη μάζα της θέσης ένεσης, τον πόνο της θέσης ένεσης, τον κνησμό της θέσης ένεσης, το εξάνθημα της θέσης ένεσης, την αντίδραση της θέσης ένεσης, το οίδημα της θέσης ένεσης και την κνίδωση της θέσης ένεσης.

<sup>ρ</sup>Η πυρεξία περιλαμβάνει την αυξημένη θερμοκρασία σώματος και την πυρεξία

<sup>σ</sup>Το οίδημα περιλαμβάνει το οίδημα προσώπου, το γενικευμένο οίδημα, το οίδημα, το περιφερικό οίδημα και τη περιφερική διόγκωση

<sup>t</sup>Το μειωμένο νάτριο αίματος περιλαμβάνει το μειωμένο νάτριο αίματος και την υπονατριάμια

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### *Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών*

CRS οποιουδήποτε βαθμού εκδηλώθηκε στο 51% (85/167) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με επκοριταμάμπη. Η συχνότητα εμφάνισης ήταν 31% για Βαθμού 1, 17% για Βαθμού 2, ενώ CRS Βαθμού 3 εκδηλώθηκε στο 3,0% των ασθενών. Υποτροπιάζον CRS εκδηλώθηκε στο 17% των ασθενών. CRS οποιουδήποτε βαθμού εκδηλώθηκε στο 6,6% των ασθενών μετά τη δόση προετοιμασίας (Κύκλος 1 Ημέρα 1), στο 13% μετά την ενδιάμεση δόση (Κύκλος 1, Ημέρα 8), στο 44% μετά την πρώτη πλήρη δόση (Κύκλος 1, Ημέρα 15), στο 4,6% μετά τη δεύτερη πλήρη δόση (Κύκλος 1 Ημέρα 22) και στο 2,8% μετά την τρίτη πλήρη δόση (Κύκλος 2 Ημέρα 1) ή μετά. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του CRS από την πιο πρόσφατη χορηγούμενη δόση επκοριταμάμπης ήταν 2 ημέρες (εύρος: 1 έως 11 ημέρες). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη μετά την πρώτη πλήρη δόση ήταν 20,2 ώρες (εύρος: 0,2 έως 7 ημέρες). Το CRS υποχώρησε στο 100% των ασθενών και η διάμεση διάρκεια των εκδηλώσεων CRS ήταν 2 ημέρες (εύρος 0,1 έως 27 ημέρες).

Από τους 85 ασθενείς που εμφάνισαν CRS, τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα του CRS περιλάμβαναν πυρεξία στο 99%, υπόταση στο 31% και υποξία στο 19%. Άλλα σημεία και συμπτώματα του CRS σε περισσότερους από δύο ασθενείς περιλάμβαναν ρίγη (11%), ταχυκαρδία (συμπεριλαμβανομένης της φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας (9%)), δύσπνοια (3,5%) και κεφαλαλγία (3,5%). Παροδικά αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT ή AST > 3xULN) εκδηλώθηκαν ταυτόχρονα με CRS στο 2,4% των ασθενών με CRS. Βλέπε τις παραγράφους 4.2 και 4.4 για οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης.

### *Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα*

ICANS εκδηλώθηκε στο 6,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με επκοριταμάμπη. Το 4,2% παρουσίασε ICANS Βαθμού 1 και το 1,2% παρουσίασε ICANS Βαθμού 2. Ένας ασθενής (0,6%) παρουσίασε μία εκδήλωση ICANS Βαθμού 5 (θανατηφόρο). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του πρώτου ICANS από την έναρξη της θεραπείας με επκοριταμάμπη (Κύκλος 1 Ημέρα 1) ήταν 16,5 ημέρες (εύρος: 8 έως 141 ημέρες). Το ICANS υποχώρησε στο 90% (9/10) των ασθενών με υποστηρικτική φροντίδα. Ο διάμεσος χρόνος έως την υποχώρηση του ICANS ήταν 5 ημέρες (εύρος: 1 έως 9 ημέρες). Στους 10 ασθενείς με ICANS, η έναρξη του ICANS ήταν πριν από το CRS στο 20% των ασθενών, ταυτόχρονα με το CRS στο 40%, μετά την έναρξη του CRS στο 10% και απουσία του CRS στο 30%.

### *Σοβαρές λοιμώξεις*

Σοβαρές λοιμώξεις οποιουδήποτε βαθμού εκδηλώθηκαν στο 25% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με επκοριταμάμπη. Οι πιο συχνές σοβαρές λοιμώξεις περιλάμβαναν COVID-19 (6,6%), πνευμονία λόγω COVID-19 (4,2%), πνευμονία (3,6%), σηψαιμία (2,4%), λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (1,8%), βακτηριαιμία (1,2%) και σηπτική καταπληξία (1,2%). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της πρώτης σοβαρής λοίμωξης από την έναρξη της θεραπείας με επκοριταμάμπη (Κύκλος 1 Ημέρα 1) ήταν 56 ημέρες (εύρος: 4 έως 631 ημέρες), με διάμεση διάρκεια 15 ημέρες (εύρος: 4 έως 125 ημέρες). Εκδηλώσεις λοιμώξεων Βαθμού 5 σημειώθηκαν σε 7 (4,2%) ασθενείς.

### *Ουδετεροπενία*

Ουδετεροπενία οποιουδήποτε βαθμού εμφανίστηκε στο 31% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων εκδηλώσεων Βαθμού 3-4 σε ποσοστό 23%. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της πρώτης εκδήλωσης ουδετεροπενίας/μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων ήταν 65 ημέρες (εύρος: 1 έως 750 ημέρες), με διάμεση διάρκεια 15 ημέρες (εύρος: 2 έως 155 ημέρες). Από τους 51 ασθενείς που είχαν εκδηλώσεις ουδετεροπενίας/μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων, το 51% έλαβε G-CSF για την αντιμετώπιση των εκδηλώσεων.

### *Σύνδρομο λύσης όγκου*

TLS εμφανίστηκε στο 1,8% των ασθενών. Υπήρξε ένας ασθενής ο οποίος είχε έναρξη την Ημέρα 14 με αποδρομή την Ημέρα 17. Δύο επιπλέον ασθενείς είχαν έναρξη την Ημέρα 8 και την Ημέρα 33, ενώ αμφοτέρους οι εκδηλώσεις ήταν σε εξέλιξη κατά τον χρόνο θανάτου. Οι θάνατοι οφείλονταν σε εξέλιξη της νόσου.

### Αναζωπύρωση όγκου

Αναζωπύρωση όγκου εμφανίστηκε στο 3,0% των ασθενών, με όλους να είναι βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 17 ημέρες (εύρος 9 έως 34 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ήταν 15,5 ημέρες (εύρος 1 έως 50 ημέρες).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, παρακολουθήστε τον ασθενή για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και χορηγήστε την κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: δεν έχει ακόμα ορισθεί

### Μηχανισμός δράσης

Η επκοριταμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο διειδικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) που δεσμεύεται σε ένα συγκεκριμένο εξωκυττάριο επίτοπο του CD20 στα Β κύτταρα και στο CD3 στα Τ κύτταρα. Η ενεργότητα της επκοριταμάμπης εξαρτάται από την ταυτόχρονη δέσμευση καρκινικών κυττάρων που εκφράζουν το CD20 και ενδογενών Τ κυττάρων που εκφράζουν το CD3 από την επκοριταμάμπη που επάγει ειδική ενεργοποίηση Τ κυττάρων και μεσολαβούμενη από τα Τ κύτταρα θανάτωση κυττάρων που εκφράζουν το CD20.

Το τμήμα Fc της επκοριταμάμπης αποσιωπάται για την πρόληψη ανοσοδραστικών μηχανισμών ανεξάρτητων στόχου, όπως η εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταρική κυτταροτοξικότητα (ADCC), η εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταρική κυτταροτοξικότητα (CDC) και η εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταρική φαγοκυττάρωση (ADCP).

## Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η επκοριταμάμπη προκάλεσε ταχεία και διαρκή εξάντληση των κυκλοφορούντων Β κυττάρων (που ορίζεται ως αριθμός CD19 Β κυττάρων < 10 κύτταρα/μl στα άτομα που έχουν ανιχνεύσιμα Β κύτταρα κατά την έναρξη της θεραπείας). Κατά την έναρξη της θεραπείας, 21% των ατόμων (n = 33) είχαν ανιχνεύσιμα κυκλοφορούντα Β κύτταρα. Παροδική μείωση των κυκλοφορούντων Τ κυττάρων παρατηρήθηκε αμέσως μετά από κάθε δόση στον Κύκλο 1 και ακολουθήθηκε από επέκταση των Τ κυττάρων σε επακόλουθους κύκλους.

Μετά από υποδόρια χορήγηση της επκοριταμάμπης, εμφανίστηκαν παροδικές και μέτριες αυξήσεις των κυκλοφορούντων επιπέδων επιλεγμένων κυτταροκινών (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 και IL-10), κυρίως μετά την πρώτη πλήρη δόση (48 mg), με τα μέγιστα επίπεδα να εμφανίζονται μεταξύ 1 έως 4 ημερών μετά τη δόση. Τα επίπεδα των κυτταροκινών επέστρεψαν στην αρχική τιμή πριν από την επόμενη πλήρη δόση, ωστόσο αυξήσεις των κυτταροκινών θα μπορούσαν να παρατηρηθούν μετά τον Κύκλο 1.

## Ανοσογονικότητα

Συχνά ανιχνεύθηκαν αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA). Η συχνότητα εμφάνισης ADA που προέκυψαν από τη θεραπεία στο εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα των 48 mg στον πληθυσμό-στόχο DLBCL ήταν 2,9% (2,9% θετική, 2,9% ενδιάμεση και 94,3% αρνητική, N=140 αξιολογήσιμοι ασθενείς) και 2,6% (2,6% θετική, 2,6% ενδιάμεση και 94,9% αρνητική, N=39 αξιολογήσιμοι ασθενείς), στις μελέτες GCT3013-01 και GCT3013-04, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της ADA στη φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια, ωστόσο, τα δεδομένα εξακολουθούν να είναι περιορισμένα. Τα εξουδετερωτικά αντισώματα δεν αξιολογήθηκαν.

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η μελέτη GCT3013-01 ήταν μια ανοικτής επισήμανσης, πολλαπλών κοόρτεων, πολυκεντρική μελέτη μονού σκέλους που αξιολόγησε την επκοριταμάμπη ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (LBCL) μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου του διάχυτου λεμφώματος από μεγάλα Β κύτταρα (DLBCL). Η μελέτη περιλαμβάνει ένα τμήμα κλιμάκωσης δόσης και ένα τμήμα επέκτασης. Το τμήμα επέκτασης της μελέτης περιελάμβανε μια κοόρτη λεμφώματος μη Hodgkin επιθετικού τύπου (aNHL), μια κοόρτη λεμφώματος μη Hodgkin χαμηλής κακοήθειας (iNHL) και μια κοόρτη λεμφώματος από κύτταρα του μανδύα (MCL). Η βασική κοόρτη aNHL αποτελούνταν από ασθενείς με LBCL (N = 157), συμπεριλαμβανομένων ασθενών με DLBCL (N = 139, εκ των οποίων 12 ασθενείς είχαν αναδιατάξεις των MYC, BCL2 ή/και BCL6, δηλ. DH/TH), με υψηλής κακοήθειας λέμφωμα από Β-κύτταρα (HGBCL) (N = 9), με θυλακιάδες λέμφωμα βαθμού 3B (FL) (N = 5) και ασθενείς με πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από Β-κύτταρα (PMBCL) (N = 4). Στην DLBCL κοόρτη, το 29% (40/139) των ασθενών είχαν μετασχηματίσει το DLBCL που προέκυψε από ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς λέμφωμα. Οι ασθενείς που εντάσσονταν στη μελέτη απαιτούνταν να έχουν τεκμηριωμένη νεοπλασία CD20+ ώριμων Β κυττάρων σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση του 2016 του WHO ή την κατηγοριοποίηση του 2008 του WHO με βάση αντιπροσωπευτική παθολογοανατομική έκθεση, έπρεπε να έχουν αποτύχει σε προηγούμενη αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) ή να είναι μη επιλέξιμοι για αυτόλογη HSCT, ασθενείς που είχαν αριθμούς λεμφοκυττάρων < 5×10<sup>9</sup>/L, και ασθενείς με τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία που περιείχε μονοκλωνικά αντισώματα αντι-CD20.

Η μελέτη απέκλειε ασθενείς με προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (CNS) από το λέμφωμα, προηγούμενη θεραπεία με αλλογενή HSCT ή μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου, χρόνιες συνεχιζόμενες λοιμώδεις νόσους, οποιουσδήποτε ασθενείς με γνωστή εξασθενημένη ανοσία Τ κυττάρων, κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 45 ml/min, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης > 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο, καρδιακό κλάσμα εξώθησης κάτω από 45% και γνωστή, κλινικά σημαντική, καρδιαγγειακή νόσο. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε 139 ασθενείς με DLBCL που είχαν λάβει τουλάχιστον μία δόση επκοριταμάμπης SC σε κύκλους 4 εβδομάδων, δηλαδή 28 ημερών. Η μονοθεραπεία με επκοριταμάμπη χορηγήθηκε ως εξής:

- Κύκλος 1: επκοριταμάμπη 0,16 mg την Ημέρα 1, 0,8 mg την Ημέρα 8, 48 mg την Ημέρα 15 και την Ημέρα 22
- Κύκλοι 2-3: επκοριταμάμπη 48 mg τις Ημέρες 1, 8, 15 και 22
- Κύκλοι 4-9: επκοριταμάμπη 48 mg τις Ημέρες 1 και 15
- Κύκλοι 10 και εφεξής: επκοριταμάμπη 48 mg την Ημέρα 1

Οι ασθενείς συνέχιζαν να λαμβάνουν επκοριταμάμπη μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά κατά την αρχική αξιολόγηση εμφανίζονται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7 Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά κατά την αρχική αξιολόγηση ασθενών με DLBCL στη μελέτη GCT3013-01**

Χαρακτηριστικά	(N = 139)
<b>Ηλικία</b>	
Διάμεση τιμή, έτη (ελάχ., μέγ.)	66 (22, 83)
< 65 έτη, n (%)	66 (47)
65 έως < 75 έτη, n (%)	44 (32)
≥ 75 έτη, n (%)	29 (21)
Ανδρες, n (%)	85 (61)
<b>Φυλή, n (%)</b>	
Λευκή	84 (60)
Ασιατική	27 (19)
Άλλη	5 (4)
Δεν αναφέρθηκε	23 (17)
<b>Κατάσταση απόδοσης ECOG, n (%)</b>	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
<b>Στάδιο της νόσου<sup>γ</sup> κατά την αρχική διάγνωση, n (%)</b>	
III	16 (12)
IV	86 (62)
<b>Αριθμός προηγούμενων γραμμών αντιλεμφοματικής θεραπείας</b>	
Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
<b>Ιστορικό νόσου DLBCL, n (%)</b>	
De Novo DLBCL	97 (70)
DLBCL που μετατράπηκε από λέμφωμα χαμηλής κακοήθειας	40 (29)
<b>Ανάλυση FISH Ανά Κεντρικό Εργαστήριο<sup>δ</sup>, N = 88</b>	
Λέμφωμα διπλού χτυπήματος/τριπλού χτυπήματος, n (%)	12 (14)
Προηγούμενη αυτόλογη HSCT	26 (19)
<b>Προηγούμενη θεραπεία, n (%)</b>	
Προηγούμενη θεραπεία CAR-T	53 (38)
Πρωτοπαθής ανθεκτική νόσος <sup>α</sup>	82 (59)
Ανθεκτικό σε ≥ 2 διαδοχικές γραμμές προηγούμενης αντιλεμφοματικής θεραπείας <sup>β</sup>	104 (75)
Ανθεκτικό στην τελευταία γραμμή συστηματικής αντινεοπλασματικής θεραπείας <sup>β</sup>	114 (82)
Ανθεκτικό σε προηγούμενη θεραπεία με αντι-CD20	117 (84)
Ανθεκτικό στη θεραπεία CAR-T	39 (28)

Χαρακτηριστικά	(N = 139)
<sup>α</sup> Ο ασθενής θεωρείται ως πρωτοπαθώς ανθεκτικός εάν είναι ανθεκτικός στην αντιλεμφοματική θεραπεία πρώτης γραμμής. <sup>β</sup> Ο ασθενής θεωρείται ανθεκτικός εάν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εξέλιξη της νόσου εντός < 6 μηνών από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Ο ασθενής θεωρείται υποτροπιάζων εάν είχε υποτροπιάσει ≥ 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. <sup>γ</sup> Βάσει συστήματος σταδιοποίησης Ann Arbor. <sup>δ</sup> Πραγματοποιήθηκε post hoc ανάλυση FISH σε κεντρικό εργαστήριο χρησιμοποιώντας διαθέσιμους διαγνωστικούς ιστούς αρχικών όγκων από 88 ασθενείς με DLBCL.	

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) προσδιοριζόμενο βάσει των κριτηρίων του Lugano (2014) όπως αξιολογούνταν από την Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου (IRC). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 10,7 μήνες (εύρος: 0,3 έως 17,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια έκθεσης ήταν 4,1 μήνες (εύρος: 0 έως 18 μήνες).

### Πίνακας 8 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη GCT3013-01 σε ασθενείς με DLBCL<sup>α</sup>

Καταληκτικό σημείο Αξιολόγηση IRC	Επκοριταμάμπη (N = 139)
ORR <sup>β</sup> , n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53,3, 70)
CR <sup>β</sup> , n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30,7, 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16,3, 30,9)
DOR <sup>β</sup>	
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	15,5 (9,7, NR)
DOCR <sup>β</sup>	
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	NR (12,0, NR)
TTR, διάμεση τιμή (εύρος), μήνες	1,4 (1, 8,4)
CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ανταπόκριση, DOR = διάρκεια ανταπόκρισης, DOCR = διάρκεια πλήρους ανταπόκρισης, IRC = ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, PR = μερική ανταπόκριση, TTR = χρόνος έως την ανταπόκριση <sup>α</sup> Προσδιορίστηκε με τα κριτήρια του Lugano (2014), όπως αξιολογούνταν από την ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου (IRC) <sup>β</sup> Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με αρχική PD κατά Lugano ή IR κατά LYRIC που αργότερα είχαν PR/CR.	

Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη CR ήταν 2,6 μήνες (εύρος: 1,2 έως 10,2 μήνες).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την επκοριταμάμπη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία κακοηθειών ώριμων B κυττάρων, σύμφωνα με την απόφαση βάσει του Προγράμματος Παιδιατρικής Έρευνας (ΠΠΕ), για την εγκεκριμένη ένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το

παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική πληθυσμού μετά από υποδόρια χορήγηση επκοριταμάμπης περιγράφηκε με ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων με υποδόρια απορρόφηση πρώτης τάξης και αποβολή φαρμάκου με τη διαμεσολάβηση στόχου. Η μέτρια έως υψηλή φαρμακοκινητική διακύμανση για την επκοριταμάμπη παρατηρήθηκε και χαρακτηρίστηκε από μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων (ΠV) με συντελεστή διακύμανσης (CV) που κυμαίνεται από 25,7% έως 137,5% για τις παραμέτρους φαρμακοκινητικής της επκοριταμάμπης.

Με βάση μεμονωμένα εκτιμώμενες εκθέσεις χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικό μοντέλο πληθυσμού, μετά τη συνιστώμενη δόση SC της επκοριταμάμπης 48 mg, ο γεωμετρικός μέσος όρος (% CV)  $C_{max}$  της επκοριταμάμπης είναι 10,8 mcg/ml (41,7%) και το AUC<sub>0-7d</sub> είναι 68,9 ημέρα\*mcg/ml (45,1%) στο τέλος του εβδομαδιαίου δοσολογικού σχήματος. Το  $C_{trough}$  την Εβδομάδα 12 είναι 8,4 (53,3%) mcg/ml.

Ο γεωμετρικός μέσος όρος (% CV)  $C_{max}$  της επκοριταμάμπης είναι 7,52 mcg/ml (41,1%) και το AUC<sub>0-14d</sub> είναι 82,6 ημέρα\*mcg/ml (49,3%) στο τέλος του σχήματος q2w. Το  $C_{trough}$  για το σχήμα q2W είναι 4,1 (73,9%) mcg/ml.

Ο γεωμετρικός μέσος όρος (% CV)  $C_{max}$  της επκοριταμάμπης είναι 4,76 mcg/ml (51,6%) και το AUC<sub>0-28d</sub> είναι 74,3 ημέρα\*mcg/ml (69,5%) σε σταθερή κατάσταση κατά τη διάρκεια του σχήματος q4w. Το  $C_{trough}$  για το σχήμα q4W είναι 1,2 (130%) mcg/ml.

### Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις σημειώθηκαν περίπου σε 3-4 ημέρες ( $T_{max}$ ) σε ασθενείς με LBCL που λάμβαναν την πλήρη δόση των 48 mg.

### Κατανομή

Ο γεωμετρικός μέσος όρος (% CV) του κεντρικού όγκου κατανομής είναι 8,27 l (27,5%) και ο φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι 25,6 l (81,8%) με βάση φαρμακοκινητική μοντελοποίηση πληθυσμού.

### Βιομετασχηματισμός

Η μεταβολική οδός της επκοριταμάμπης δεν έχει μελετηθεί άμεσα. Όπως και άλλοι πρωτεϊνικοί θεραπευτικοί παράγοντες, η επκοριταμάμπη αναμένεται να αποικοδομηθεί σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω των καταβολικών οδών.

### Αποβολή

Η επκοριταμάμπη αναμένεται να υποβληθεί σε κορεσμένη μεσολαβούμενη από τον στόχο κάθαρση. Η γεωμετρική μέση (% CV) κάθαρση (l/ημέρα) είναι 0,441 (27,8%). Ο χρόνος ημιζωής της επκοριταμάμπης εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Η γεωμετρική μέση ημιζωή της πλήρους δόσης επκοριταμάμπης (48 mg) που προέκυψε από το φαρμακοκινητικό μοντέλο πληθυσμού κυμαινόταν από 22 έως 25 ημέρες με βάση τη συχνότητα της χορήγησης δόσης.

### Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της επκοριταμάμπης (AUC Κύκλου 1 εντός περίπου 36%) με βάση την ηλικία (20 έως 89 έτη), το φύλο ή τη φυλή/εθνοτική καταγωγή (Λευκή, Ασιατική και άλλη), την κάθαρση κρεατινίνης παρουσία ήπιας έως μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας ( $CL_{cr} \geq 30$  ml/min έως  $CL_{cr} < 90$  ml/min), και την ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη  $\leq$  ULN και AST  $>$  ULN, ή ολική χολερυθρίνη 1 έως 1,5 x ULN

και οποιοδήποτε επίπεδο AST) αφού ληφθούν υπόψη οι διαφορές στο σωματικό βάρος. Δεν έχουν μελετηθεί ασθενείς με σοβαρή έως τελικού σταδίου νεφρική νόσο (CLcr < 30 ml/min) ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > 3 x ULN και οποιοδήποτε επίπεδο AST). Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα παρουσία μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας (ολική χολερυθρίνη > 1,5 έως 3 x ULN και οποιοδήποτε επίπεδο AST, N = 1). Επομένως, η φαρμακοκινητική της επκοριταμάμπης δεν είναι γνωστή σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Όπως και άλλες θεραπευτικές πρωτεΐνες, το σωματικό βάρος (39 έως 144 kg) έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της επκοριταμάμπης. Με βάση την ανάλυση έκθεσης-ανταπόκρισης και τα κλινικά δεδομένα, λαμβάνοντας υπόψη τις εκθέσεις σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (π.χ. 46 kg) ή υψηλό σωματικό βάρος (π.χ. 105 kg) και σε όλες τις κατηγορίες σωματικού βάρους (< 65 kg, 65-< 85, ≥ 85), η επίδραση στις εκθέσεις δεν είναι κλινικά σημαντική.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της επκοριταμάμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Φαρμακολογία ή/και τοξικολογία σε ζώα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγικής ή αναπτυξιακής τοξικότητας σε ζώα με την επκοριταμάμπη.

Σε πιθήκους cynomolgus παρατηρήθηκαν επιδράσεις που σε γενικές γραμμές ανταποκρίνονταν στον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της επκοριταμάμπης. Αυτά τα ευρήματα περιελάμβαναν σχετιζόμενα με τη δόση ανεπιθύμητα κλινικά σημεία (συμπεριλαμβανομένων του εμέτου, της μειωμένης δραστηριότητας και της θνησιμότητας σε υψηλές δόσεις) και απελευθέρωση κυτταροκινών, αναστρέψιμες αιματολογικές αλλοιώσεις, αναστρέψιμη εξάντληση των Β κυττάρων στο περιφερικό αίμα και αναστρέψιμη μειωμένη λεμφοειδική κυτταροβρίθεια σε δευτερογενείς λεμφικούς ιστούς.

### Μεταλλαξιγένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες μεταλλαξιγένεσης με την επκοριταμάμπη.

### Ικανότητα καρκινογένεσης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες ικανότητας καρκινογένεσης με την επκοριταμάμπη.

### Μείωση της γονιμότητας

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα με την επκοριταμάμπη, ωστόσο, η επκοριταμάμπη δεν προκάλεσε τοξικολογικές μεταβολές στα αναπαραγωγικά όργανα αρσενικών ή θηλυκών πιθήκων cynomolgus σε δόσεις έως 1 mg/kg/εβδομάδα σε ενδοφλέβια μελέτη γενικής τοξικότητας διάρκειας 5 εβδομάδων. Οι εκθέσεις AUC (χρονοσταθμισμένες σε διάστημα 7 ημερών) στην υψηλή δόση σε πιθήκους cynomolgus ήταν παρόμοιες με εκείνες σε ασθενείς (AUC0-7d) που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Νάτριο οξικό τριωδρικό  
Οξικό οξύ  
Σορβιτόλη (E420)  
Πολυσορβικό 80

Υδωρ για ενέσιμα

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή/και αραιωτικά εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

### Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

2 χρόνια.

### Αραιωμένη επκοριταμάμπη

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, συμπεριλαμβανομένου έως και 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20-25 °C).

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραιώση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Ελαχιστοποιήστε την έκθεση στο φως της ημέρας. Αφήστε το διάλυμα επκοριταμάμπης να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση. Απορρίψτε το αχρησιμοποίητο διάλυμα επκοριταμάμπης αφού παρέλθει ο επιτρεπόμενος χρόνος αποθήκευσης.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με πόμα εισχώρησης από ελαστικό βρωμοβουτυλίου επικαλυμμένο με φθοριοπολυμερές στο σημείο επαφής και σφράγιση αλουμινίου με πλαστικό ανοικτό μπλε αποσπώμενο πόμα, που περιέχει 4 mg ανά 0,8 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Η επκοριταμάμπη πρέπει να παρασκευάζεται και να χορηγείται από πάροχο υγειονομικής περίθαλψης ως υποδόρια ένεση.

Κάθε φιαλίδιο επκοριταμάμπης προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει επιπλέον όγκο πλήρωσης που επιτρέπει την αναρρόφηση της αναγραφόμενης ποσότητας.

Η χορήγηση της επκοριταμάμπης πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια κύκλων 28 ημερών, ακολουθώντας το δοσολογικό σχήμα που δίνεται στην παράγραφο 4.2.

Πριν από τη χορήγηση, η επκοριταμάμπη θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για τυχόν σωματίδια και αποχρωματισμό. Το πυκνό διάλυμα θα πρέπει να είναι άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα. Μην το χρησιμοποιείτε αν το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο ή θολό, ή αν υπάρχουν ξένα σωματίδια.

#### Παρασκευή της επκοριταμάμπης

Η επκοριταμάμπη πρέπει να παρασκευάζεται με χρήση άσηπτης τεχνικής. Δεν απαιτείται διήθηση του αραιωμένου διαλύματος.

*Οδηγίες παρασκευής για τις δόσεις των 0,16 mg και 0,8 mg της επκοριταμάμπης*

**Οδηγίες παρασκευής αρχικής δόσης 0,16 mg – απαιτούνται 2 αραιώσεις**

Χρησιμοποιήστε σύριγγα, φιαλίδιο και βελόνα κατάλληλου μεγέθους για κάθε βήμα μεταφοράς.

1)	Προετοιμασία του φιαλιδίου επκοριταμάμπης α) Ανακτήστε ένα φιαλίδιο επκοριταμάμπης 4 mg/0,8 ml με το <b>ανοικτό μπλε</b> πώμα από το ψυγείο. β) Αφήστε το φιαλίδιο να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα κατά μέγιστο. γ) Αναδεύστε απαλά το φιαλίδιο επκοριταμάμπης. <b>MHN</b> στροβιλίζετε ή <b>MHN</b> ανακινείτε έντονα το φιαλίδιο.
2)	Εκτέλεση πρώτης αραιώσης α) Επισημάνετε ένα άδειο φιαλίδιο κατάλληλου μεγέθους ως « <b>αραιώση Α</b> ». β) Μεταφέρετε <b>0,8 ml επκοριταμάμπης</b> στο φιαλίδιο <b>αραιώση Α</b> . γ) Μεταφέρετε <b>4,2 ml στείρου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)</b> στο φιαλίδιο <b>αραιώση Α</b> . Το αρχικά αραιωμένο διάλυμα περιέχει 0,8 mg/ml επκοριταμάμπης. δ) Αναδεύστε απαλά το φιαλίδιο <b>αραιώση Α</b> για 30 – 45 δευτερόλεπτα.
3)	Εκτέλεση δεύτερης αραιώσης α) Επισημάνετε ένα άδειο φιαλίδιο κατάλληλου μεγέθους ως « <b>αραιώση Β</b> ». β) Μεταφέρετε <b>2,0 ml διαλύματος</b> από το φιαλίδιο <b>αραιώση Α</b> στο φιαλίδιο <b>αραιώση Β</b> . Το φιαλίδιο <b>αραιώση Α</b> δεν είναι πλέον απαραίτητο και θα πρέπει να απορριφθεί. γ) Μεταφέρετε <b>8,0 ml στείρου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)</b> στο φιαλίδιο <b>αραιώση Β</b> για να προκύψει τελική συγκέντρωση 0,16 mg/ml. δ) Αναδεύστε απαλά το φιαλίδιο <b>αραιώση Β</b> για 30 – 45 δευτερόλεπτα.
4)	Αναρρόφηση δόσης Αναρροφήστε <b>1,0 ml της αραιωμένης επκοριταμάμπης</b> από το φιαλίδιο <b>αραιώση Β</b> σε μια σύριγγα. Το φιαλίδιο <b>αραιώση Β</b> δεν είναι πλέον απαραίτητο και θα πρέπει να απορριφθεί.
5)	Επισήμανση σύριγγας Επισημάνετε τη σύριγγα με την ονομασία του προϊόντος, την περιεκτικότητα της δόσης (0,16 mg), την ημερομηνία και την ώρα της ημέρας. Για την αποθήκευση της αραιωμένης επκοριταμάμπης, βλ. παράγραφο 6.3.
6)	Απορρίψτε το φιαλίδιο και τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα της επκοριταμάμπης σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

**Οδηγίες παρασκευής ενδιάμεσης δόσης 0,8 mg – απαιτείται 1 αραιώση**

Χρησιμοποιήστε σύριγγα, φιαλίδιο και βελόνα κατάλληλου μεγέθους για κάθε βήμα μεταφοράς.

1)	Προετοιμασία του φιαλιδίου επκοριταμάμπης α) Ανακτήστε ένα φιαλίδιο επκοριταμάμπης 4 mg/0,8 ml με το <b>ανοικτό μπλε</b> πώμα από το ψυγείο. β) Αφήστε το φιαλίδιο να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα κατά μέγιστο. γ) Αναδεύστε απαλά το φιαλίδιο επκοριταμάμπης. <b>MHN</b> στροβιλίζετε ή <b>MHN</b> ανακινείτε έντονα το φιαλίδιο.
2)	Εκτέλεση αραιώσης α) Επισημάνετε ένα άδειο φιαλίδιο κατάλληλου μεγέθους ως « <b>αραιώση Α</b> ». β) Μεταφέρετε <b>0,8 ml επκοριταμάμπης</b> στο φιαλίδιο <b>αραιώση Α</b> .

γ)	Μεταφέρετε <b>4,2 ml</b> στείρου διαλύματος χλωριούχου νατρίου <b>9 mg/ml (0,9%)</b> στο φιαλίδιο <b>αραίωση Α</b> για να προκύψει τελική συγκέντρωση 0,8 mg/ml.
δ)	Αναδεύστε απαλά το φιαλίδιο <b>αραίωση Α</b> για 30 – 45 δευτερόλεπτα.
3)	Αναρρόφηση δόσης Αναρροφήστε <b>1,0 ml</b> της αραιωμένης επκοριταμάμπης από το φιαλίδιο <b>αραίωση Α</b> σε μια σύριγγα. Το φιαλίδιο <b>αραίωση Α</b> δεν είναι πλέον απαραίτητο και θα πρέπει να απορριφθεί.
4)	Επισήμανση σύριγγας Επισημάνετε τη σύριγγα με την ονομασία του προϊόντος, την περιεκτικότητα της δόσης (0,8 mg), την ημερομηνία και την ώρα της ημέρας. Για την αποθήκευση της αραιωμένης επκοριταμάμπης, βλ. παράγραφο 6.3.
5)	Απορρίψτε το φιαλίδιο και τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα της επκοριταμάμπης σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Γερμανία

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1759/001

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Σεπτεμβρίου 2023

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

**09/2023**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Terkinly 48 mg ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο 0,8 ml περιέχει 48 mg επκοριταμάμπης σε συγκέντρωση 60 mg/ml.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει επιπλέον όγκο πλήρωσης που επιτρέπει την αναρρόφηση της αναγραφόμενης ποσότητας.

Η επκοριταμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο διειδικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) που δρα κατά των αντιγόνων CD3 και CD20, το οποίο παράγεται από κύτταρα ωοθηκών Κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

### Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο Terkinly περιέχει 21,9 mg σορβιτόλης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο)

Αχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, pH 5,5 και οσμωμοριακότητα περίπου 211 mOsm/kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Terkinly ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (DLBCL) μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Terkinly πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας με εξειδίκευση στη χρήση αντικαρκινικής θεραπείας. Θα πρέπει να είναι διαθέσιμη τουλάχιστον 1 δόση τοσιλιζουμάμπης για χρήση στην περίπτωση εμφάνισης συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) πριν από τη χορήγηση της επκοριταμάμπης στον Κύκλο 1. Θα πρέπει να υπάρχει πρόσβαση σε μια επιπλέον δόση τοσιλιζουμάμπης εντός 8 ωρών από τη χρήση της προηγούμενης δόσης τοσιλιζουμάμπης.

### Δοσολογία

*Συνιστώμενη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή και δοσολογικό σχήμα*

Το Terkinly θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα σε κύκλους 28 ημερών, το οποίο περιγράφεται στον Πίνακα 1.

## Πίνακας 1 Δοσολογικό σχήμα

Δοσολογικό σχήμα	Κύκλος θεραπείας	Ημέρες	Δόση επκοριταμάμπης (mg) <sup>a</sup>
Εβδομαδιαίο	Κύκλος 1	1	0,16 mg (Αυξανόμενη δόση 1)
		8	0,8 mg (Αυξανόμενη δόση 2)
		15	48 mg (Πρώτη πλήρης δόση)
		22	48 mg
Εβδομαδιαίο	Κύκλοι 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Κάθε δύο εβδομάδες	Κύκλοι 4 - 9	1, 15	48 mg
Κάθε τέσσερις εβδομάδες	Κύκλοι 10 +	1	48 mg

<sup>a</sup>Τα 0,16 mg είναι μια αρχική δόση, τα 0,8 mg είναι μια ενδιάμεση δόση και τα 48 mg είναι μια πλήρης δόση.

Το Terkinly θα πρέπει να χορηγείται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Λεπτομέρειες σχετικά με τη συνιστώμενη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για το CRS εμφανίζονται στον Πίνακα 2.

## Πίνακας 2 Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με επκοριταμάμπη

Κύκλος	Ασθενής που χρειάζεται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή	Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή	Χορήγηση
Κύκλος 1	Όλοι οι ασθενείς	Πρεδνιζολόνη (100 mg από στόματος ή ενδοφλέβια) ή δεξαμεθαζόνη (15 mg από στόματος ή ενδοφλέβια) ή ισοδύναμο	<ul style="list-style-type: none"> <li>30–120 λεπτά πριν από κάθε εβδομαδιαία χορήγηση της επκοριταμάμπης</li> <li>Και για τρεις συνεχόμενες ημέρες μετά από κάθε εβδομαδιαία χορήγηση της επκοριταμάμπης στον Κύκλο 1</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Διφαινυδραμίνη (50 mg από στόματος ή ενδοφλέβια) ή ισοδύναμο</li> <li>Παρακεταμόλη (650 έως 1.000 mg από στόματος)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30–120 λεπτά πριν από κάθε εβδομαδιαία χορήγηση της επκοριταμάμπης</li> </ul>
Κύκλος 2 και εφεξής	Ασθενείς που παρουσίασαν CRS Βαθμού 2 ή 3 <sup>a</sup> με την προηγούμενη δόση	Πρεδνιζολόνη (100 mg από στόματος ή ενδοφλέβια) ή δεξαμεθαζόνη (15 mg από στόματος ή ενδοφλέβια) ή ισοδύναμο	<ul style="list-style-type: none"> <li>30–120 λεπτά πριν από την επόμενη χορήγηση της επκοριταμάμπης ύστερα από την εκδήλωση CRS βαθμού 2 ή 3<sup>a</sup></li> <li>Και για τρεις συνεχόμενες ημέρες μετά την επόμενη χορήγηση της επκοριταμάμπης, έως ότου η επκοριταμάμπη χορηγηθεί χωρίς επακόλουθο CRS Βαθμού 2 ή υψηλότερου</li> </ul>

<sup>a</sup>Η αγωγή των ασθενών με επκοριταμάμπη θα διακόπτεται οριστικά μετά από εκδήλωση CRS Βαθμού 4.

Κατά τη συγχορήγηση στεροειδών συνιστάται ιδιαίτερα η προφύλαξη έναντι της πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii* (PCP) και λοιμώξεων από τον ιό του έρπητα.

Το Terkinly θα πρέπει να χορηγείται σε επαρκώς ενυδατωμένους ασθενείς. Οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για κλινικό σύνδρομο λύσης όγκου (CTLS) συνιστάται να λαμβάνουν ενυδάτωση και αγωγή προφύλαξης με παράγοντα μείωσης του ουρικού οξέος.

Μετά τη χορήγηση επκοριταμάμπης, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα CRS ή/και συνδρόμου νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα (ICANS). Οι ασθενείς θα πρέπει να νοσηλεύονται για 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης των 48 mg στον Κύκλο 1 Ημέρα 15 για την παρακολούθηση σημείων και συμπτωμάτων CRS ή/και ICANS. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα που σχετίζονται με CRS και ICANS και για την αναζήτηση άμεσης ιατρικής βοήθειας εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα οποιαδήποτε στιγμή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Τροποποιήσεις δόσης και διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)*

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με επκοριταμάμπη μπορεί να αναπτύξουν CRS.

Αξιολογήστε και αντιμετωπίστε άλλες αιτίες πυρετού, υποξίας και υπότασης. Εάν υπάρχει υποψία CRS, διαχειριστείτε το σύμφωνα με τις συστάσεις στον Πίνακα 3. Οι ασθενείς που εκδηλώνουν CRS θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο συχνά κατά την επόμενη προγραμματισμένη χορήγηση της επκοριταμάμπης.

#### **Πίνακας 3 Βαθμολόγηση CRS και οδηγίες διαχείρισης**

<b>Βαθμός<sup>a</sup></b>	<b>Συνιστώμενη θεραπεία</b>	<b>Τροποποίηση δόσης επκοριταμάμπης</b>
<b>Βαθμός 1</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Πυρετός (θερμοκρασία <math>\geq 38</math> °C)</li></ul>	Παρέχετε υποστηρικτική φροντίδα, όπως αντιπυρετικά και ενδοφλέβια ενυδάτωση  Μπορεί να γίνει έναρξη δεξαμεθαζόνης <sup>β</sup>  Σε περιπτώσεις προχωρημένης ηλικίας, υψηλού φορτίου όγκου, κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων, πυρετού ανθεκτικού στα αντιπυρετικά <ul style="list-style-type: none"><li>Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας αντικυτταροκίνης με τοσιλιζουμάμπη<sup>δ</sup></li></ul> Για CRS με ταυτόχρονο ICANS ανατρέξτε στον <b>Πίνακα 4</b>	Αναστείλετε τη χορήγηση της επκοριταμάμπης μέχρι την υποχώρηση της εκδήλωσης CRS
<b>Βαθμός 2</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Πυρετός (θερμοκρασία <math>\geq 38</math> °C)</li></ul> και	Παρέχετε υποστηρικτική φροντίδα, όπως αντιπυρετικά και ενδοφλέβια ενυδάτωση	Αναστείλετε τη χορήγηση της επκοριταμάμπης μέχρι την υποχώρηση της εκδήλωσης CRS

Βαθμός <sup>α</sup>	Συνιστώμενη θεραπεία	Τροποποίηση δόσης επκοριταμάμπης
<ul style="list-style-type: none"> <li>Υπόταση για την οποία δεν απαιτείται η λήψη αγγειοσυσπαστικών</li> </ul> <p>ή/και</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Υποξία που απαιτεί τη χορήγηση οξυγόνου<sup>ε</sup> χαμηλής ροής με ρινική κάνουλα ή ελεύθερη παροχή χωρίς σύνδεση (blow-by)</li> </ul>	<p>Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης δεξαμεθαζόνης<sup>β</sup></p> <p>Συνιστάται θεραπεία αντικυτταροκίνης με τοσιλιζουμάμπη<sup>δ</sup></p> <p>Εάν το CRS είναι ανθεκτικό στη δεξαμεθαζόνη και την τοσιλιζουμάμπη:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Θα πρέπει να χορηγηθούν εναλλακτικά ανοσοκατασταλτικά<sup>ε</sup> και μεθυλπρεδνιζολόνη 1.000 mg/ημέρα ενδοφλεβίως μέχρι την κλινική βελτίωση</li> </ul> <p>Για CRS με ταυτόχρονο ICANS ανατρέξτε στον <b>Πίνακα 4</b></p>	
<p><b>Βαθμός 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Πυρετός (θερμοκρασία <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p>και</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Υπόταση για την οποία απαιτείται η λήψη αγγειοσυσπαστικού με ή χωρίς βαζοπρεσίνη</li> </ul> <p>ή/και</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Υποξία που απαιτεί τη χορήγηση οξυγόνου<sup>στ</sup> υψηλής ροής με ρινική κάνουλα, μάσκα προσώπου, μάσκα μη επανεισπνοής ή μάσκα venturi</li> </ul>	<p>Παρέχετε υποστηρικτική φροντίδα, όπως αντιπυρετικά και ενδοφλέβια ενυδάτωση</p> <p>Θα πρέπει να χορηγείται δεξαμεθαζόνη<sup>γ</sup>:</p> <p>Συνιστάται θεραπεία αντικυτταροκίνης με τοσιλιζουμάμπη<sup>δ</sup></p> <p>Εάν το CRS είναι ανθεκτικό στη δεξαμεθαζόνη και την τοσιλιζουμάμπη:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Θα πρέπει να χορηγηθούν εναλλακτικά ανοσοκατασταλτικά<sup>ε</sup> και μεθυλπρεδνιζολόνη 1.000 mg/ημέρα ενδοφλεβίως μέχρι την κλινική βελτίωση</li> </ul> <p>Για CRS με ταυτόχρονο ICANS ανατρέξτε στον <b>Πίνακα 4</b></p>	<p>Αναστείλετε τη χορήγηση της επκοριταμάμπης μέχρι την υποχώρηση της εκδήλωσης CRS</p> <p>Στην περίπτωση που η Βαθμού 3 εκδήλωση CRS διαρκεί για περισσότερο από 72 ώρες, θα πρέπει να διακόπτεται η επκοριταμάμπη</p> <p>Για περισσότερες από 2 διαφορετικές Βαθμού 3 εκδηλώσεις CRS, ακόμα και εάν η κάθε εκδήλωση υποχώρησε σε Βαθμού 2 εντός 72 ωρών, η επκοριταμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται</p>
<p><b>Βαθμός 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Πυρετός (θερμοκρασία <math>\geq 38</math> °C)</li> </ul> <p>και</p>	<p>Παρέχετε υποστηρικτική φροντίδα, όπως αντιπυρετικά και ενδοφλέβια ενυδάτωση</p> <p>Θα πρέπει να χορηγείται δεξαμεθαζόνη<sup>γ</sup>:</p>	<p>Διακόψτε οριστικά την επκοριταμάμπη</p>

Βαθμός <sup>α</sup>	Συνιστώμενη θεραπεία	Τροποποίηση δόσης επκοριταμάμπης
<p>Υπόταση για την οποία απαιτείται η λήψη <math>\geq 2</math> αγγειοσυσπαστικών (εξαιρουμένης της βαζοπρεσίνης)</p> <p>ή/και</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Υποξία για την οποία απαιτείται αερισμός θετικής πίεσης (π.χ. CPAP, BiPAP, διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός)</li> </ul>	<p>Συνιστάται θεραπεία αντικυτταροκίνης με τοσιλιζουμάμπη<sup>δ</sup></p> <p>Εάν το CRS είναι ανθεκτικό στη δεξαμεθαζόνη και την τοσιλιζουμάμπη:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Θα πρέπει να χορηγηθούν εναλλακτικά ανοσοκατασταλτικά<sup>ε</sup> και μεθυλπρεδνιζολόνη 1.000 mg/ημέρα ενδοφλεβίως μέχρι την κλινική βελτίωση</li> </ul> <p>Για CRS με ταυτόχρονο ICANS ανατρέξτε στον <b>Πίνακα 4</b></p>	
<p><sup>α</sup>Το CRS βαθμολογήθηκε σύμφωνα με συναινετικά κριτήρια της ASTCT</p> <p><sup>β</sup>Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται σε δόση 10-20 mg την ημέρα (ή ισοδύναμο)</p> <p><sup>γ</sup>Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται σε δόση 10-20 mg ενδοφλέβια κάθε 6 ώρες</p> <p><sup>δ</sup>Τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg ενδοφλέβια για 1 ώρα (να μην υπερβαίνει τα 800 mg ανά δόση). Επαναλάβετε τη χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης μετά από τουλάχιστον 8 ώρες όπως απαιτείται. Έως 2 δόσεις το μέγιστο σε διάστημα 24 ωρών</p> <p><sup>ε</sup>Οξυγόνο χαμηλής ροής ορίζεται ως το οξυγόνο που παρέχεται με ροή <math>&lt; 6</math> L/λεπτό</p> <p><sup>στ</sup>Οξυγόνο υψηλής ροής ορίζεται ως το οξυγόνο που παρέχεται με ροή <math>\geq 6</math> L/λεπτό</p> <p><sup>ζ</sup>Riegler L et al. (2019)</p>		

#### Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα (ICANS)

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ICANS. Άλλες αιτίες νευρολογικών συμπτωμάτων θα πρέπει να αποκλειστούν. Εάν υπάρχει υποψία για ICANS, η διαχείριση πρέπει να γίνει σύμφωνα με τις συστάσεις στον Πίνακα 4.

#### Πίνακας 4 Βαθμολόγηση ICANS και οδηγίες διαχείρισης

Βαθμός <sup>α</sup>	Συνιστώμενη θεραπεία	Τροποποίηση δόσης επκοριταμάμπης
<p><b>Βαθμός 1<sup>β</sup></b></p> <p>Βαθμολογία ICE<sup>γ</sup> 7-9<sup>β</sup></p> <p>ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης<sup>β</sup>: αφυπνίζεται αυθόρμητα</p>	<p>Θεραπεία με δεξαμεθαζόνη<sup>δ</sup></p> <p>Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. λεβετιρακετάμη) μέχρι την υποχώρηση του ICANS</p> <p>Χωρίς συνυπάρχον CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Δεν συνιστάται θεραπεία αντικυτταροκίνης</li> </ul> <p>Για ICANS με συνυπάρχον CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Θεραπεία με δεξαμεθαζόνη<sup>δ</sup></li> </ul>	<p>Αναστεύετε τη χορήγηση της επκοριταμάμπης μέχρι την υποχώρηση της εκδήλωσης</p>

Βαθμός <sup>α</sup>	Συνιστώμενη θεραπεία	Τροποποίηση δόσης επκοριταμάμπης
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Επιλέξτε ανοσοκατασταλτικά εναλλακτικά της τοσιλιζουμάμπης<sup>ε</sup>, εφόσον είναι εφικτό</li> </ul>	
<p><b>Βαθμός 2<sup>β</sup></b>            Βαθμολογία ICE<sup>γ</sup> 3-6 ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης<sup>β</sup>: αφυπνίζεται στο άκουσμα φωνής</p>	<p>Θεραπεία με δεξαμεθαζόνη<sup>στ</sup></p> <p>Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών (π.χ. λεβετιρακετάμη) μέχρι την υποχώρηση του ICANS</p> <p>Χωρίς συνυπάρχον CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Δεν συνιστάται θεραπεία αντικυτταροκίνης</li> </ul> <p>Για ICANS με συνυπάρχον CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Θεραπεία με δεξαμεθαζόνη<sup>δ</sup></li> <li>Επιλέξτε ανοσοκατασταλτικά εναλλακτικά της τοσιλιζουμάμπης<sup>ε</sup>, εφόσον είναι εφικτό</li> </ul>	<p>Αναστείλετε τη χορήγηση της επκοριταμάμπης μέχρι την υποχώρηση της εκδήλωσης</p>
<p><b>Βαθμός 3<sup>β</sup></b>            Βαθμολογία ICE<sup>γ</sup> 0-2 ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης<sup>β</sup>: αφυπνίζεται μόνο με απτικό ερέθισμα, ή</p> <p>επιληπτικές κρίσεις<sup>β</sup>, είτε:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>οποιαδήποτε κλινική επιληπτική κρίση, εστιακή ή γενικευμένη που υποχωρεί ταχέως,</li> </ul> <p>ή</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>επιληπτικές κρίσεις χωρίς σπασμούς στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) που υποχωρούν με παρέμβαση ή αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση: εστιασμένο/εντοπισμένο οίδημα<sup>β</sup> στη νευροαπεικόνιση<sup>γ</sup></li> </ul>	<p>Θεραπεία με δεξαμεθαζόνη<sup>ς</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση, ξεκινήστε τη χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης 1.000 mg/ημέρα</li> </ul> <p>Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. λεβετιρακετάμη) μέχρι την υποχώρηση του ICANS</p> <p>Χωρίς συνυπάρχον CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Δεν συνιστάται θεραπεία αντικυτταροκίνης</li> </ul> <p>Για ICANS με συνυπάρχον CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Θεραπεία με δεξαμεθαζόνη               <ul style="list-style-type: none"> <li>Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση, ξεκινήστε τη χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης 1.000 mg/ημέρα</li> </ul> </li> <li>Επιλέξτε ανοσοκατασταλτικά εναλλακτικά<sup>ε</sup> της τοσιλιζουμάμπης, εφόσον είναι εφικτό</li> </ul>	<p>Διακόψτε οριστικά την επκοριταμάμπη</p>
<p><b>Βαθμός 4<sup>β</sup></b>            Βαθμολογία ICE<sup>γ, β</sup> 0</p> <p>ή επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης<sup>β</sup> είτε:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ο ασθενής είναι μη αφυπνίσιμος ή χρειάζεται έντονα ή επαναλαμβανόμενα απτικά ερεθίσματα</li> </ul>	<p>Θεραπεία με δεξαμεθαζόνη<sup>ς</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση, ξεκινήστε τη χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης 1.000 mg/ημέρα</li> </ul> <p>Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. λεβετιρακετάμη) μέχρι την υποχώρηση του ICANS</p> <p>Χωρίς συνυπάρχον CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Δεν συνιστάται θεραπεία αντικυτταροκίνης</li> </ul>	<p>Διακόψτε οριστικά την επκοριταμάμπη</p>

Βαθμός <sup>α</sup>	Συνιστώμενη θεραπεία	Τροποποίηση δόσης επκοριταμάμπης
<p>για να ανταποκριθεί, ή</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• λήθαργος ή κώμα, ή</li> </ul> <p>επιληπτικές κρίσεις<sup>β</sup>, είτε:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• απειλητική για τη ζωή παρατεταμένη επιληπτική κρίση (&gt; 5 λεπτά) είτε</li> <li>• επαναλαμβανόμενες επιληπτικές κρίσεις ή επιληπτικές κρίσεις με ηλεκτρική εκφόρτιση χωρίς επιστροφή στην αρχική κατάσταση ενδιάμεσα, ή</li> </ul> <p>κινητικά ευρήματα<sup>β</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• βαθιά εστιακή κινητική αδυναμία, όπως ημιπάρεση ή παραπάρεση, ή αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση / εγκεφαλικό οίδημα<sup>β</sup>, με σημεία/συμπτώματα όπως:</li> <li>• διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα στη νευροαπεικόνιση, ή</li> <li>• στάση απεγκεφαλισμού ή αποφλοΐωσης,</li> </ul> <p>ή</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• πάρεση του 6<sup>ου</sup> κρανιακού νεύρου, ή</li> <li>• οίδημα οπτικής θηλής, ή</li> <li>• τριάδα του Cushing</li> </ul>	<p>Για ICANS με συνυπάρχον CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Θεραπεία με δεξαμεθαζόνη <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση, ξεκινήστε τη χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης 1.000 mg/ημέρα</li> </ul> </li> <li>• Επιλέξτε ανοσοκατασταλτικά εναλλακτικά της τοσιλιζουμάμπης<sup>ε</sup>, εφόσον είναι εφικτό</li> </ul>	

<sup>α</sup>Το ICANS βαθμολογήθηκε σύμφωνα με το συναινετικό σύστημα βαθμολόγησης της ASTCT  
<sup>β</sup>Ο βαθμός ICANS καθορίζεται με βάση την πιο σοβαρό εκδήλωση (βαθμολογία ICE, επίπεδο συνείδησης, επιληπτικές κρίσεις, κινητικά ευρήματα, αυξημένη ICP/εγκεφαλικό οίδημα) που δεν μπορεί να αποδοθεί σε καμία άλλη αιτία

<sup>γ</sup>Εάν ο ασθενής είναι αφυπνίσσιμος και ικανός να υποβληθεί σε αξιολόγηση της σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα εγκεφαλοπάθειας (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE), αξιολογήστε τις εξής παραμέτρους: Προσανατολισμός (όσον αφορά το έτος, τον μήνα, την πόλη, το νοσοκομείο = 4 βαθμοί), Κατονομασία (κατονομασία 3 αντικειμένων, π.χ. υπόδειξη ρολογιού, στυλό, κουμπιού = 3 βαθμοί), Εκτέλεση Εντολών (π.χ. «δείξτε μου 2 δάχτυλα» ή «κλείστε τα μάτια και βγάλτε έξω τη γλώσσα σας» = 1 βαθμός), Γράψιμο (ικανότητα να γράψει μια τυπική πρόταση = 1 βαθμός), και Προσοχή

Βαθμός <sup>a</sup>	Συνιστώμενη θεραπεία	Τροποποίηση δόσης επκοριταμάμπης
(αντίστροφη μέτρηση από το 100 ανά δέκα = 1 βαθμός). Εάν ο ασθενής είναι μη αφυπνίσσιμος και δεν είναι σε θέση να υποβληθεί σε αξιολόγηση ICE (ICANS Βαθμού 4) = 0 βαθμοί. <sup>b</sup> Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται σε δόση 10 mg ενδοφλέβια κάθε 12 ώρες <sup>c</sup> Riegler L et al. (2019) <sup>c</sup> Δεξαμεθαζόνη 10-20 mg ενδοφλέβια κάθε 12 ώρες <sup>c</sup> Δεξαμεθαζόνη 10-20 mg ενδοφλέβια κάθε 6 ώρες		

**Πίνακας 5 Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ανεπιθύμητη Ενέργεια <sup>1</sup>	Σοβαρότητα <sup>1</sup>	Ενέργεια
Λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4)	Βαθμοί 1-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Αναστείλετε τη χορήγηση της επκοριταμάμπης σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη, μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη</li> <li>Για Βαθμού 4, εξετάστε την οριστική διακοπή του Terkinly</li> </ul>
Ουδετεροπενία ή εμπύρετη ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.8)	Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων μικρότερος από $0.5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Αναστείλετε τη χορήγηση της επκοριταμάμπης μέχρι ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων να είναι <math>0.5 \times 10^9/L</math> ή υψηλότερος</li> </ul>
Θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.8)	Αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος από $50 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Αναστείλετε τη χορήγηση της επκοριταμάμπης μέχρι ο αριθμός αιμοπεταλίων να είναι <math>50 \times 10^9/L</math> ή υψηλότερος</li> </ul>
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8)	Βαθμός 3 ή υψηλότερος	<ul style="list-style-type: none"> <li>Αναστείλετε τη χορήγηση της επκοριταμάμπης μέχρι να υποχωρήσει η τοξικότητα σε Βαθμού 1 ή στην αρχική κατάσταση</li> </ul>
<sup>1</sup> Σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), Έκδοση 5.0.		

#### Παραληφθείσα ή καθυστερημένη δόση

Απαιτείται ένας Κύκλος επανενεργοποίησης (re-priming) (πανομοιότυπος με τον Κύκλο 1 με τυπική προφυλακτική αγωγή κατά του CRS):

- Εάν μεσολαβούν περισσότερες από 8 ημέρες μεταξύ της δόσης προετοιμασίας (0,16 mg) και της ενδιάμεσης δόσης (0,8 mg), ή
- Εάν μεσολαβούν περισσότερες από 14 ημέρες μεταξύ της ενδιάμεσης δόσης (0,8 mg) και της πρώτης πλήρους δόσης (48 mg), ή
- Εάν μεσολαβούν περισσότερες από 6 εβδομάδες μεταξύ των πλήρων δόσεων (48 mg)

Μετά τον κύκλο επανενεργοποίησης (re-priming), ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει τη θεραπεία με την Ημέρα 1 του επόμενου προγραμματισμένου κύκλου θεραπείας (μετά από τον κύκλο κατά τον οποίο υπήρξε καθυστέρηση της δόσης).

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Οι προσαρμογές της δόσης δεν θεωρούνται απαραίτητες σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η επκοριταμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έως τελικού σταδίου νεφρική νόσο. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις δόσης για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έως τελικού σταδίου νεφρική νόσο (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι προσαρμογές της δόσης δεν θεωρούνται απαραίτητες σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η επκοριταμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (που ορίζεται ως ολική χολερυθρίνη > 3 x ULN και οποιοδήποτε επίπεδο AST) και τα δεδομένα είναι περιορισμένα σε ασθενείς με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (ορίζεται ως ολική χολερυθρίνη > 1,5 έως 3 x ULN και οποιοδήποτε επίπεδο AST). Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις δόσης για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Terkinly σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

## Τρόπος χορήγησης

Το Terkinly προορίζεται για υποδόρια χρήση. Θα πρέπει να χορηγείται μόνο με υποδόρια ένεση, κατά προτίμηση στο κάτω μέρος της κοιλιάς ή του μηρού. Συνιστάται η αλλαγή της θέσης της ένεσης από την αριστερή στη δεξιά πλευρά ή αντίστροφα, ειδικά κατά τη διάρκεια του εβδομαδιαίου σχήματος χορήγησης (δηλαδή, στους Κύκλους 1-3).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

### Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)

Σε ασθενείς που λάμβαναν επκοριταμάμπη εκδηλώθηκε CRS, το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θανατηφόρο. Τα πιο συνηθισμένα σημεία και συμπτώματα του CRS περιλαμβάνουν πυρεξία, υπόταση και υποξία. Άλλα σημεία και συμπτώματα του CRS σε περισσότερους από δύο ασθενείς περιλαμβάνουν ρίγη, ταχυκαρδία, κεφαλαλγία και δύσπνοια.

Οι περισσότερες εκδηλώσεις CRS εκδηλώθηκαν στον Κύκλο 1 και συσχετίστηκαν με την πρώτη πλήρη δόση της επκοριταμάμπης. Χορηγήστε προφυλακτική αγωγή με κορτικοστεροειδή για να μετριάσετε τον κίνδυνο εμφάνισης CRS (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα CRS ακολούθως της χορήγησης επκοριταμάμπης. Οι ασθενείς θα πρέπει να νοσηλεύονται για 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης των 48 mg στον Κύκλο 1 Ημέρα 15 για την παρακολούθηση σημείων και συμπτωμάτων CRS. Στα πρώτα σημεία ή συμπτώματα του CRS, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία υποστηρικτικής φροντίδας με τοσιλιζουμάμπη ή/και κορτικοστεροειδή, όπως ενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακα 3). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα που σχετίζονται με το CRS και θα πρέπει να καθοδηγούνται να επικοινωνούν με τον επαγγελματία υγείας που τους παρακολουθεί και να αναζητούν άμεση ιατρική βοήθεια εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα οποιαδήποτε στιγμή. Η διαχείριση του CRS μπορεί να απαιτεί είτε προσωρινή καθυστέρηση ή διακοπή της επκοριταμάμπης ανάλογα με τη βαρύτητα του CRS (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα (ICANS)

Σε ασθενείς που λάμβαναν επκοριταμάμπη εκδηλώθηκε ICANS, συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου εκδήλωσης. Το ICANS μπορεί να εκδηλωθεί ως αφασία, αλλοιωμένο επίπεδο συνείδησης, έκπτωση των γνωστικών δεξιοτήτων, κινητική αδυναμία, επιληπτικές κρίσεις, και εγκεφαλικό οίδημα.

Η πλειονότητα των περιστατικών ICANS εμφανίστηκε εντός του Κύκλου 1 της θεραπείας με επκοριταμάμπη, ωστόσο κάποια εμφανίστηκαν με καθυστερημένη έναρξη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ICANS ακολούθως της χορήγησης επκοριταμάμπης. Οι ασθενείς θα πρέπει να νοσηλεύονται για 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης των 48 mg στον Κύκλο 1 Ημέρα 15 για την παρακολούθηση σημείων και συμπτωμάτων ICANS. Στα πρώτα σημεία ή συμπτώματα του ICANS, θα πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με κορτικοστεροειδή και μη κατασταλτικά αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως ενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.2). Συμβουλευστε τους ασθενείς σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα του ICANS και ότι η έναρξη των εκδηλώσεων μπορεί να είναι καθυστερημένη. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να επικοινωνούν με τον επαγγελματία υγείας που τους παρακολουθεί για την αναζήτηση άμεσης ιατρικής βοήθειας εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα οποιαδήποτε στιγμή. Η χορήγηση της επκοριταμάμπης θα πρέπει να καθυστερήσει ή να διακοπεί, όπως συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Σοβαρές λοιμώξεις

Η θεραπεία με επκοριταμάμπη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων. Σε κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις σε ασθενείς που έλαβαν επκοριταμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Η χορήγηση της επκοριταμάμπης θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με κλινικά σημαντικές ενεργές συστηματικές λοιμώξεις.

Κατά περίπτωση, προφυλακτική αγωγή με αντιμικροβιακά θα πρέπει να χορηγείται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επκοριταμάμπη (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, πριν και μετά τη χορήγηση επκοριταμάμπης, και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Σε περίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοίμωξη και να αντιμετωπίζονται με αντιβιοτικά, υγρά και άλλη υποστηρικτική φροντίδα, σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

#### Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)

Σε ασθενείς που λαμβάνουν επκοριταμάμπη έχει αναφερθεί TLS (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης TLS συνιστάται να λαμβάνουν ενυδάτωση και αγωγή προφύλαξης με παράγοντα μείωσης του ουρικού οξέος. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ή

συμπτώματα TLS, ειδικά οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου ή με ταχέως πολλαπλασιαζόμενους όγκους, καθώς και οι ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ως προς τις αιματολογικές εξετάσεις και τυχόν ανωμαλίες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα.

### Αναζωπύρωση όγκου

Σε ασθενείς που έλαβαν επκοριταμάμπη έχει αναφερθεί αναζωπύρωση όγκου (βλ. παράγραφο 4.8). Οι εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν τοπικό άλγος και οίδημα. Σύμφωνα με τον μηχανισμό δράσης της επκοριταμάμπης, η αναζωπύρωση όγκου είναι πιθανό να οφείλεται στην εισροή T-κυττάρων στις θέσεις του όγκου μετά τη χορήγηση επκοριταμάμπης

Δεν έχει εντοπιστεί να υπάρχουν ειδικοί παράγοντες κινδύνου για αναζωπύρωση όγκου. Ωστόσο, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος συμβιβασμού και νοσηρότητας λόγω μαζικής δευτερογενούς επίδρασης στην αναζωπύρωση όγκου σε ασθενείς με ογκώδεις όγκους που βρίσκονται σε κοντινή απόσταση από τους αεραγωγούς ή/και ζωτικό όργανο. Οι ασθενείς που λαμβάνουν επκοριταμάμπη θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αξιολογούνται για τυχόν αναζωπύρωση όγκου σε κρίσιμα ανατομικά σημεία.

### CD20-αρνητική νόσος

Είναι περιορισμένα τα διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με CD20-αρνητικό DLBCL που έλαβαν Terkinly και είναι πιθανό ασθενείς με CD20-αρνητικό DLBCL να έχουν μικρότερο όφελος συγκριτικά με ασθενείς με CD20-θετικό DLBCL. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη που σχετίζονται με τη θεραπεία ασθενών με CD20-αρνητικό DLBCL με Terkinly.

### Κάρτα ασθενούς

Ο ιατρός θα πρέπει να ενημερώσει τον ασθενή για τον κίνδυνο για CRS και ICANS και για τυχόν σημεία και συμπτώματα για CRS και ICANS. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναζητούν άμεση ιατρική βοήθεια εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα CRS ή/και ICANS. Στους ασθενείς θα πρέπει να παρέχεται η κάρτα ασθενούς και θα πρέπει να τους ζητείται να φέρουν μαζί τους ανά πάσα στιγμή την κάρτα ασθενούς. Αυτή η κάρτα περιγράφει τα συμπτώματα του CRS και ICANS τα οποία, εάν παρουσιαστούν, θα πρέπει να ωθήσουν τον ασθενή να αναζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια.

### Ανοσοποίηση

Δεν θα πρέπει να χορηγούνται ζώντα ή/και ζώντα εξασθενημένα εμβόλια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επκοριταμάμπη. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν ζώντα εμβόλια.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 21,9 mg σορβιτόλης ανά φιαλίδιο το οποίο ισοδυναμεί με 27,33 mg/ml.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η παροδική αύξηση ορισμένων προφλεγμονωδών κυτταροκινών από την επκοριταμάμπη μπορεί να καταστείλει τις δράσεις του ενζύμου CYP450. Κατά την έναρξη της θεραπείας με επκοριταμάμπη σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υποστρώματα CYP450 με στενό θεραπευτικό δείκτη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπευτικής παρακολούθησης.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με επκοριταμάμπη και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση. Επαληθεύστε την κατάσταση εγκυμοσύνης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από την έναρξη της θεραπείας με επκοριταμάμπη.

### Κύηση

Με βάση τον μηχανισμό δράσης της, η επκοριταμάμπη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο, συμπεριλαμβανομένων της λεμφοπενίας των Β-κυττάρων και των μεταβολών στις φυσιολογικές ανοσολογικές αποκρίσεις, όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της επκοριταμάμπης σε εγκύους. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με την επκοριταμάμπη. Τα αντισώματα IgG1, όπως η επκοριταμάμπη, μπορούν να διαπεράσουν τον πλακούντα με αποτέλεσμα την έκθεση του εμβρύου. Ενημερώστε τις έγκυες γυναίκες για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Η επκοριταμάμπη δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η επκοριταμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή εάν επηρεάζει την παραγωγή γάλακτος. Δεδομένου ότι οι IgG είναι γνωστό ότι υπάρχουν στο γάλα, η νεογνική έκθεση στην επκοριταμάμπη μπορεί να συμβεί μέσω μεταφοράς κατά τη γαλουχία. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με επκοριταμάμπη και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση.

### Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με την επκοριταμάμπη (βλ. παράγραφο 5.3). Η επίδραση της επκοριταμάμπης στη γονιμότητα ανδρών και γυναικών δεν είναι γνωστή.

## 4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η επκοριταμάμπη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Λόγω της πιθανότητας για ICANS, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση, την ποδηλασία ή τη χρήση βαριών ή δυνητικά επικίνδυνων μηχανημάτων (ή να αποφεύγουν αυτές τις δραστηριότητες εάν παρουσιάζουν συμπτώματα).

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της επκοριταμάμπης αξιολογήθηκε σε μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη μονού σκέλους σε 167 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό LBCL μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας και συμπεριέλαβε όλους τους ασθενείς που εγγράφηκαν στη δόση 48 mg και έλαβαν τουλάχιστον μία δόση επκοριταμάμπης.

Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στην επκοριταμάμπη ήταν 3,7 μήνες (εύρος: 0 έως 25 μήνες).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 20\%$ ) ήταν CRS, κόπωση, ουδετεροπενία, αντιδράσεις στη θέση ένεσης, μυοσκελετικό άλγος, κοιλιακό άλγος, πυρεξία, ναυτία και διάρροια.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώθηκαν στο 52% των ασθενών. Η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ( $\geq 10\%$ ) ήταν το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (31%). Επτά ασθενείς (4,2%) παρουσίασαν θανατηφόρα ανεπιθύμητη ενέργεια (πνευμονία σε 3 (1,8%) ασθενείς, ιογενή λοίμωξη σε 3 (1,8%) ασθενείς και ICANS σε 1 (0,6%) ασθενή).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή εκδηλώθηκαν στο 6,6% των ασθενών. Διακοπή της επκοριταμάμπης λόγω πνευμονίας σημειώθηκε σε 6 (3,6%) ασθενείς, λόγω ιογενούς λοίμωξης σε 3 (1,8%) ασθενείς και λόγω CRS, ICANS ή κόπωσης σε 1 (0,6%) ασθενή, έκαστο.

Καθυστερήσεις δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών εκδηλώθηκαν στο 32% των ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε καθυστερήσεις στη δόση ( $\geq 3\%$ ) ήταν ιογενείς λοιμώξεις (9,6%), CRS (7,2%), ουδετεροπενία (4,8%), πυρεξία (3,0%) και θρομβοπενία (3,0%).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για την επκοριταμάμπη από τις κλινικές μελέτες (Πίνακας 6) παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA και βασίζονται στην παρακάτω σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), και πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

#### **Πίνακας 6 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό LBCL, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με επκοριταμάμπη στη μελέτη GCT3013-01**

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα / προτιμώμενος όρος ή ανεπιθύμητη ενέργεια</b>	<b>Όλοι οι βαθμοί</b>	<b>Βαθμός 3-4</b>
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>		
Ιογενής λοίμωξη <sup>α</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
Πνευμονία <sup>β</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού <sup>γ</sup>	Συχνές	Συχνές
Μυκητίαση <sup>δ</sup>	Συχνές	
Σηψαιμία <sup>ε</sup>	Συχνές	Συχνές
Κυτταρίτιδα	Συχνές	Συχνές
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα(συμπ. κύστεων και πολύποδων)</b>		
Αναζωπύρωση όγκου	Συχνές	
<b>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος</b>		
Ουδετεροπενία <sup>στ</sup>	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αναιμία <sup>ς</sup>	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Θρομβοπενία <sup>η</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
Λεμφοπενία <sup>θ</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
Εμπύρετη ουδετεροπενία	Συχνές	Συχνές
<b>Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος</b>		
Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών <sup>ι</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
<b>Μεταβολικές και θρεπτικές διαταραχές</b>		
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Υποφωσφαταιμία	Συχνές	Συχνές
Υποκαλιαιμία	Συχνές	Όχι συχνές
Υπομαγνησιαιμία	Συχνές	
Σύνδρομο λύσης όγκου <sup>κ</sup>	Συχνές	Συχνές
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>		
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	Όχι συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / προτιμώμενος όρος ή ανεπιθύμητη ενέργεια	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3-4
Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα <sup>1</sup>	Συχνές	
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>		
Καρδιακές αρρυθμίες <sup>λ</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
<b>Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου</b>		
Υπεξωκοτική συλλογή	Συχνές	Συχνές
<b>Γαστρεντερικές διαταραχές</b>		
Κοιλιακό άλγος <sup>μ</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
Ναυτία	Πολύ συχνές	Συχνές
Διάρροια	Πολύ συχνές	
Έμετος	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		
Εξάνθημα <sup>ν</sup>	Συχνές	
Κνησμός	Συχνές	
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		
Μυοσκελετικός άλγος <sup>ς</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης</b>		
Κόπωση <sup>ο</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
Αντιδράσεις στη θέση ένεσης <sup>π</sup>	Πολύ συχνές	
Πυρεξία <sup>ρ</sup>	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
Οίδημα <sup>σ</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
<b>Διερευνήσεις</b>		
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Συχνές	Όχι συχνές
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Συχνές	Συχνές
Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Συχνές	
Μειωμένο νάτριο αίματος <sup>τ</sup>	Συχνές	Όχι συχνές
Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση	Συχνές	

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμολογήθηκαν χρησιμοποιώντας την έκδοση 5.0 των κριτηρίων CTCAE του NCI των ΗΠΑ

<sup>1</sup>Η ιογενής λοίμωξη περιλαμβάνει ασυμπτωματική COVID-19, COVID-19, λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, επανενεργοποίηση λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό, ιογενή γαστρεντερίτιδα, έρπητα απλό, έρπητα ζωστήρα και έρπητα του στόματος

<sup>λ</sup>Η πνευμονία περιλαμβάνει την πνευμονία λόγω COVID-19 και την πνευμονία

<sup>μ</sup>Η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος περιλαμβάνει τη λαρυγγίτιδα, τη φαρυγγίτιδα, τη λοίμωξη από τον ιδίο αναπνευστικού συγκυτίου, τη ρινίτιδα, τη λοίμωξη από ρινοϊό και τη λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

<sup>ν</sup>Η μυκητίαση περιλαμβάνει τη λοίμωξη από κάντιντα, την καντιντίαση του οισοφάγου και την καντιντίαση του στόματος

<sup>ο</sup>Η σηψαιμία περιλαμβάνει την βακτηριαιμία, τη σηψαιμία και την σηπτική καταπληξία

<sup>π</sup>Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει την ουδετεροπενία και τον μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων

<sup>ρ</sup>Η αναιμία περιλαμβάνει την αναιμία και την μειωμένη φερριτίνη ορού

<sup>σ</sup>Η θρομβοπενία περιλαμβάνει τον μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων και τη θρομβοπενία

<sup>τ</sup>Η λεμφοπενία περιλαμβάνει τον μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων και τη λεμφοπενία

<sup>1</sup>Οι ανεπιθύμητες ενέργειες CRS και ICANS βαθμολογήθηκαν με βάση τα κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρείας Μεταμοσχεύσεων και Κυτταρικής Θεραπείας (ASTCT)

<sup>2</sup>Το σύνδρομο λύσης όγκου βαθμολογήθηκε με βάση την ταξινόμηση των Cairo-Bishop

<sup>λ</sup>Οι καρδιακές αρρυθμίες περιλαμβάνουν τη βραδυκαρδία, τη φλεβοκομβική βραδυκαρδία, τη φλεβοκομβική ταχυκαρδία, την υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και την ταχυκαρδία

<sup>μ</sup>Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει την κοιλιακή δυσφορία, το κοιλιακό άλγος, το άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, το άλγος άνω κοιλιακής χώρας και την κοιλιακή ευαισθησία

<sup>ν</sup>Το εξάνθημα περιλαμβάνει το εξάνθημα, το ερυθματώδες εξάνθημα, το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και το φλυκταινώδες εξάνθημα

<sup>ς</sup>Το μυοσκελετικό άλγος περιλαμβάνει την οσφυαλγία, τον οστικό πόνο, τον πλευριτικό πόνο, τον μυοσκελετικό πόνο του θώρακα, τον μυοσκελετικό πόνο, τη μυαλγία, την αυχεναλγία, το μη-καρδιακό θωρακικό άλγος, το άλγος, το άλγος στα άκρα και τον πόνο στη σπονδυλική στήλη

<sup>ο</sup>Η κόπωση περιλαμβάνει την εξασθένιση, την κόπωση και τον λήθαργο

<sup>π</sup>Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης περιλαμβάνουν τον μώλωπα της θέσης ένεσης, το ερύθημα της θέσης ένεσης, την υπερτροφία της θέσης ένεσης, τη φλεγμονή της θέσης ένεσης, τη μάζα της θέσης ένεσης, τον πόνο της θέσης ένεσης, τον κνησμό της θέσης ένεσης, το εξάνθημα της θέσης ένεσης, την αντίδραση της θέσης ένεσης, το οίδημα της θέσης ένεσης και την κνίδωση της θέσης ένεσης.

<sup>ρ</sup>Η πυρεξία περιλαμβάνει την αυξημένη θερμοκρασία σώματος και την πυρεξία

<sup>σ</sup>Το οίδημα περιλαμβάνει το οίδημα προσώπου, το γενικευμένο οίδημα, το οίδημα, το περιφερικό οίδημα και τη περιφερική διόγκωση

<sup>τ</sup>Το μειωμένο νάτριο αίματος περιλαμβάνει το μειωμένο νάτριο αίματος και την υπονατρίαμια

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών*

CRS οποιουδήποτε βαθμού εκδηλώθηκε στο 51% (85/167) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με επκοριταμάμπη. Η συχνότητα εμφάνισης ήταν 31% για Βαθμού 1, 17% για Βαθμού 2, ενώ CRS Βαθμού 3 εκδηλώθηκε στο 3,0% των ασθενών. Υποτροπιάζον CRS εκδηλώθηκε στο 17% των ασθενών. CRS οποιουδήποτε βαθμού εκδηλώθηκε στο 6,6% των ασθενών μετά τη δόση προετοιμασίας (Κύκλος 1 Ημέρα 1), στο 13% μετά την ενδιάμεση δόση (Κύκλος 1, Ημέρα 8), στο 44% μετά την πρώτη πλήρη δόση (Κύκλος 1, Ημέρα 15), στο 4,6% μετά τη δεύτερη πλήρη δόση (Κύκλος 1 Ημέρα 22) και στο 2,8% μετά την τρίτη πλήρη δόση (Κύκλος 2 Ημέρα 1) ή μετά. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του CRS από την πιο πρόσφατη χορηγούμενη δόση επκοριταμάμπης ήταν 2 ημέρες (εύρος: 1 έως 11 ημέρες). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη μετά την πρώτη πλήρη δόση ήταν 20,2 ώρες (εύρος: 0,2 έως 7 ημέρες). Το CRS υποχώρησε στο 100% των ασθενών και η διάμεση διάρκεια των εκδηλώσεων CRS ήταν 2 ημέρες (εύρος 0,1 έως 27 ημέρες).

Από τους 85 ασθενείς που εμφάνισαν CRS, τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα του CRS περιλάμβαναν πυρεξία στο 99%, υπόταση στο 31% και υποξία στο 19%. Άλλα σημεία και συμπτώματα του CRS σε περισσότερους από δύο ασθενείς περιλάμβαναν ρίγη (11%), ταχυκαρδία (συμπεριλαμβανομένης της φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας (9%)), δύσπνοια (3,5%) και κεφαλαλγία (3,5%). Παροδικά αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT ή AST > 3xULN) εκδηλώθηκαν ταυτόχρονα με CRS στο 2,4% των ασθενών με CRS. Βλέπε τις παραγράφους 4.2 και 4.4 για οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης.

#### *Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα*

ICANS εκδηλώθηκε στο 6,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με επκοριταμάμπη. Το 4,2% παρουσίασε ICANS Βαθμού 1 και το 1,2% παρουσίασε ICANS Βαθμού 2. Ένας ασθενής (0,6%) παρουσίασε μια εκδήλωση ICANS Βαθμού 5 (θανατηφόρο). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του πρώτου ICANS από την έναρξη της θεραπείας με επκοριταμάμπη (Κύκλος 1 Ημέρα 1) ήταν 16,5 ημέρες (εύρος: 8 έως 141 ημέρες). Το ICANS υποχώρησε στο 90% (9/10) των ασθενών με υποστηρικτική φροντίδα. Ο διάμεσος χρόνος έως την υποχώρηση του ICANS ήταν 5 ημέρες (εύρος: 1 έως 9 ημέρες). Στους 10 ασθενείς με ICANS, η έναρξη του ICANS ήταν πριν από το CRS στο 20% των ασθενών, ταυτόχρονα με το CRS στο 40%, μετά την έναρξη του CRS στο 10% και απουσία του CRS στο 30%.

### *Σοβαρές λοιμώξεις*

Σοβαρές λοιμώξεις οποιουδήποτε βαθμού εκδηλώθηκαν στο 25% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με επκοριταμάμπη. Οι πιο συχνές σοβαρές λοιμώξεις περιλάμβαναν COVID-19 (6,6%), πνευμονία λόγω COVID-19 (4,2%), πνευμονία (3,6%), σηψαιμία (2,4%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (1,8%), βακτηριαία (1,2%) και σηπτική καταπληξία (1,2%). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της πρώτης σοβαρής λοίμωξης από την έναρξη της θεραπείας με επκοριταμάμπη (Κύκλος 1 Ημέρα 1) ήταν 56 ημέρες (εύρος: 4 έως 631 ημέρες), με διάμεση διάρκεια 15 ημέρες (εύρος: 4 έως 125 ημέρες). Εκδηλώσεις λοιμώξεων Βαθμού 5 σημειώθηκαν σε 7 (4,2%) ασθενείς.

### *Ουδετεροπενία*

Ουδετεροπενία οποιουδήποτε βαθμού εμφανίστηκε στο 31% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων εκδηλώσεων Βαθμού 3-4 σε ποσοστό 23%. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της πρώτης εκδήλωσης ουδετεροπενίας/μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων ήταν 65 ημέρες (εύρος: 1 έως 750 ημέρες), με διάμεση διάρκεια 15 ημέρες (εύρος: 2 έως 155 ημέρες). Από τους 51 ασθενείς που είχαν εκδηλώσεις ουδετεροπενίας/μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων, το 51% έλαβε G-CSF για την αντιμετώπιση των εκδηλώσεων.

### *Σύνδρομο λύσης όγκου*

TLS εμφανίστηκε στο 1,8% των ασθενών. Υπήρξε ένας ασθενής ο οποίος είχε έναρξη την Ημέρα 14 με αποδρομή την Ημέρα 17. Δύο επιπλέον ασθενείς είχαν έναρξη την Ημέρα 8 και την Ημέρα 33, ενώ αμφότερες οι εκδηλώσεις ήταν σε εξέλιξη κατά τον χρόνο θανάτου. Οι θάνατοι οφείλονταν σε εξέλιξη της νόσου.

### *Αναζωπύρωση όγκου*

Αναζωπύρωση όγκου εμφανίστηκε στο 3,0% των ασθενών, με όλους να είναι βαθμού 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη ήταν 17 ημέρες (εύρος 9 έως 34 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ήταν 15,5 ημέρες (εύρος 1 έως 50 ημέρες).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, παρακολουθήστε τον ασθενή για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και χορηγήστε την κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: δεν έχει ακόμα ορισθεί

#### Μηχανισμός δράσης

Η επκοριταμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο διειδικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) που δεσμεύεται σε ένα συγκεκριμένο εξωκυττάριο επίτοπο του CD20 στα Β κύτταρα και στο CD3 στα Τ κύτταρα. Η ενεργότητα της επκοριταμάμπης εξαρτάται από την ταυτόχρονη δέσμευση καρκινικών κυττάρων που εκφράζουν το CD20 και ενδογενών Τ κυττάρων που εκφράζουν το CD3 από την επκοριταμάμπη που επάγει ειδική ενεργοποίηση Τ κυττάρων και μεσολαβούμενη από τα Τ κύτταρα θανάτωση κυττάρων που εκφράζουν το CD20.

Το τμήμα Fc της επκοριταμάμπης αποσιωπάται για την πρόληψη ανοσοδραστικών μηχανισμών ανεξάρτητων στόχου, όπως η εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταρική κυτταροτοξικότητα (ADCC), η εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταρική κυτταροτοξικότητα (CDC) και η εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταρική φαγοκυττάρωση (ADCP).

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η επκοριταμάμπη προκάλεσε ταχεία και διαρκή εξάντληση των κυκλοφορούντων Β κυττάρων (που ορίζεται ως αριθμός CD19 Β κυττάρων < 10 κύτταρα/μλ στα άτομα που έχουν ανιχνεύσιμα Β κύτταρα κατά την έναρξη της θεραπείας). Κατά την έναρξη της θεραπείας, 21% των ατόμων (n = 33) είχαν ανιχνεύσιμα κυκλοφορούντα Β κύτταρα. Παροδική μείωση των κυκλοφορούντων Τ κυττάρων παρατηρήθηκε αμέσως μετά από κάθε δόση στον Κύκλο 1 και ακολουθήθηκε από επέκταση των Τ κυττάρων σε επακόλουθους κύκλους.

Μετά από υποδόρια χορήγηση της επκοριταμάμπης, εμφανίστηκαν παροδικές και μέτριες αυξήσεις των κυκλοφορούντων επιπέδων επιλεγμένων κυτταροκινών (IFN-γ, TNFα, IL-6, IL-2 και IL-10), κυρίως μετά την πρώτη πλήρη δόση (48 mg), με τα μέγιστα επίπεδα να εμφανίζονται μεταξύ 1 έως 4 ημερών μετά τη δόση. Τα επίπεδα των κυτταροκινών επέστρεψαν στην αρχική τιμή πριν από την επόμενη πλήρη δόση, ωστόσο αυξήσεις των κυτταροκινών θα μπορούσαν να παρατηρηθούν μετά τον Κύκλο 1.

#### Ανοσογονικότητα

Συχνά ανιχνεύθηκαν αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA). Η συχνότητα εμφάνισης ADA που προέκυψαν από τη θεραπεία στο εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα των 48 mg στον πληθυσμό-στόχο DLBCL ήταν 2,9% (2,9% θετική, 2,9% ενδιάμεση και 94,3% αρνητική, N=140 αξιολογήσιμοι ασθενείς) και 2,6% (2,6% θετική, 2,6% ενδιάμεση και 94,9% αρνητική, N=39 αξιολογήσιμοι ασθενείς), στις μελέτες GCT3013-01 και GCT3013-04, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της ADA στη φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια, ωστόσο, τα δεδομένα εξακολουθούν να είναι περιορισμένα. Τα εξουδετερωτικά αντισώματα δεν αξιολογήθηκαν.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η μελέτη GCT3013-01 ήταν μια ανοικτής επισήμανσης, πολλαπλών κοόρτεων, πολυκεντρική μελέτη μονού σκέλους που αξιολόγησε την επκοριταμάμπη ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (LBCL) μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου του διάχυτου λεμφώματος από μεγάλα Β κύτταρα (DLBCL). Η μελέτη περιλαμβάνει ένα τμήμα κλιμάκωσης δόσης και ένα τμήμα επέκτασης. Το τμήμα επέκτασης της μελέτης περιελάμβανε μια κοόρτη λεμφώματος μη Hodgkin επιθετικού τύπου (aNHL),

μια κοόρτη λεμφώματος μη Hodgkin χαμηλής κακοήθειας (iNHL) και μια κοόρτη λεμφώματος από κύτταρα του μανδύα (MCL). Η βασική κοόρτη aNHL αποτελούνταν από ασθενείς με LBCL (N = 157), συμπεριλαμβανομένων ασθενών με DLBCL (N = 139, εκ των οποίων 12 ασθενείς είχαν αναδιατάξεις των MYC, BCL2 ή/και BCL6, δηλ. DH/TH), με υψηλής κακοήθειας λέμφωμα από Β-κύτταρα (HGBCL) (N = 9), με θυλακιώδες λέμφωμα βαθμού 3B (FL) (N = 5) και ασθενείς με πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από Β-κύτταρα (PMBCL) (N = 4). Στην DLBCL κοόρτη, το 29% (40/139) των ασθενών είχαν μετασχηματίσει το DLBCL που προέκυψε από ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς λέμφωμα. Οι ασθενείς που εντάσσονταν στη μελέτη απαιτούνταν να έχουν τεκμηριωμένη νεοπλασία CD20+ ώριμων Β κυττάρων σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση του 2016 του WHO ή την κατηγοριοποίηση του 2008 του WHO με βάση αντιπροσωπευτική παθολογοανατομική έκθεση, έπρεπε να έχουν αποτύχει σε προηγούμενη αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) ή να είναι μη επιλέξιμοι για αυτόλογη HSCT, ασθενείς που είχαν αριθμούς λεμφοκυττάρων < 5×10<sup>9</sup>/L, και ασθενείς με τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία που περιείχε μονοκλωνικά αντισώματα αντι-CD20. Η μελέτη απέκλειε ασθενείς με προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (CNS) από το λέμφωμα, προηγούμενη θεραπεία με αλλογενή HSCT ή μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου, χρόνιες συνεχιζόμενες λοιμώδεις νόσους, οποιουσδήποτε ασθενείς με γνωστή εξασθενημένη ανοσία Τ κυττάρων, κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 45 ml/min, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης > 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο, καρδιακό κλάσμα εξώθησης κάτω από 45% και γνωστή, κλινικά σημαντική, καρδιαγγειακή νόσο. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε 139 ασθενείς με DLBCL που είχαν λάβει τουλάχιστον μία δόση επκοριταμάμπης SC σε κύκλους 4 εβδομάδων, δηλαδή 28 ημερών. Η μονοθεραπεία με επκοριταμάμπη χορηγήθηκε ως εξής:

- Κύκλος 1: επκοριταμάμπη 0,16 mg την Ημέρα 1, 0,8 mg την Ημέρα 8, 48 mg την Ημέρα 15 και Ημέρα 22
- Κύκλοι 2-3: επκοριταμάμπη 48 mg τις Ημέρες 1, 8, 15 και 22
- Κύκλοι 4-9: επκοριταμάμπη 48 mg τις Ημέρες 1 και 15
- Κύκλοι 10 και εφεξής: επκοριταμάμπη 48 mg την Ημέρα 1

Οι ασθενείς συνέχιζαν να λαμβάνουν επκοριταμάμπη μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά κατά την αρχική αξιολόγηση εμφανίζονται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7 Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά κατά την αρχική αξιολόγηση ασθενών με DLBCL στη μελέτη GCT3013-01**

Χαρακτηριστικά	(N = 139)
Ηλικία	
Διάμεση τιμή, έτη (ελάχ., μέγ.)	66 (22, 83)
< 65 έτη, n (%)	66 (47)
65 έως < 75 έτη, n (%)	44 (32)
≥ 75 έτη, n (%)	29 (21)
Άνδρες, n (%)	85 (61)
Φυλή, n (%)	
Λευκή	84 (60)
Ασιατική	27 (19)
Άλλη	5 (4)
Δεν αναφέρθηκε	23 (17)
Κατάσταση απόδοσης ECOG, n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Στάδιο της νόσου <sup>γ</sup> κατά την αρχική διάγνωση, n (%)	
III	16 (12)

Χαρακτηριστικά	(N = 139)
IV	86 (62)
Αριθμός προηγούμενων γραμμών αντιλεμφωματικής θεραπείας	
Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Ιστορικό νόσου DLBCL, n (%)	
De Novo DLBCL	97 (70)
DLBCL που μετατράπηκε από λέμφωμα χαμηλής κακοήθειας	40 (29)
Ανάλυση FISH Ανά Κεντρικό Εργαστήριο <sup>δ</sup> , N = 88	
Λέμφωμα διπλού χτυπήματος/τριπλού χτυπήματος, n (%)	12 (14)
Προηγούμενη αυτόλογη HSCT	26 (19)
Προηγούμενη θεραπεία, n (%)	
Προηγούμενη θεραπεία CAR-T	53 (38)
Πρωτοπαθής ανθεκτική νόσος <sup>α</sup>	82 (59)
Ανθεκτικό σε ≥ 2 διαδοχικές γραμμές προηγούμενης αντιλεμφωματικής θεραπείας <sup>β</sup>	104 (75)
Ανθεκτικό στην τελευταία γραμμή συστηματικής αντινεοπλασματικής θεραπείας <sup>β</sup>	114 (82)
Ανθεκτικό σε προηγούμενη θεραπεία με αντι-CD20	117 (84)
Ανθεκτικό στη θεραπεία CAR-T	39 (28)
<sup>α</sup> Ο ασθενής θεωρείται ως πρωτοπαθώς ανθεκτικός εάν είναι ανθεκτικός στην αντιλεμφωματική θεραπεία πρώτης γραμμής. <sup>β</sup> Ο ασθενής θεωρείται ανθεκτικός εάν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εξέλιξη της νόσου εντός < 6 μηνών από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Ο ασθενής θεωρείται υποτροπιάζων εάν είχε υποτροπιάσει ≥ 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. <sup>γ</sup> Βάσει συστήματος σταδιοποίησης Ann Arbor. <sup>δ</sup> Πραγματοποιήθηκε post hoc ανάλυση FISH σε κεντρικό εργαστήριο χρησιμοποιώντας διαθέσιμους διαγνωστικούς ιστούς αρχικών όγκων από 88 ασθενείς με DLBCL.	

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) προσδιοριζόμενο βάσει των κριτηρίων του Lugano (2014) όπως αξιολογούνταν από την Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου (IRC). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 10,7 μήνες (εύρος: 0,3 έως 17,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια έκθεσης ήταν 4,1 μήνες (εύρος: 0 έως 18 μήνες).

#### Πίνακας 8 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη GCT3013-01 σε ασθενείς με DLBCL<sup>α</sup>

Καταληκτικό σημείο Αξιολόγηση IRC	Επκοριταμάμπη (N = 139)
ORR <sup>β</sup> , n (%)	86 (62)
(95% CI)	(53,3; 70)
CR <sup>β</sup> , n (%)	54 (39)
(95% CI)	(30,7; 47,5)
PR, n (%)	32 (23)
(95% CI)	(16,3, 30,9)
DOR <sup>β</sup>	
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	15,5 (9,7, NR)
DOCR <sup>β</sup>	
Διάμεση τιμή (95% CI), μήνες	NR (12,0, NR)
TTR, διάμεση (εύρος), μήνες	1,4 (1; 8,4)

Καταληκτικό σημείο Αξιολόγηση IRC	Επκοριταμάμπη (N = 139)
CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ανταπόκριση, DOR = διάρκεια ανταπόκρισης, DOCR = διάρκεια πλήρους ανταπόκρισης, IRC = ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου, ORR = συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, PR = μερική ανταπόκριση, TTR = χρόνος έως την ανταπόκριση <sup>a</sup> Προσδιορίστηκε με τα κριτήρια του Lugano (2014), όπως αξιολογούνταν από την ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου (IRC) <sup>β</sup> Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με αρχική PD κατά Lugano ή IR κατά LYRIC που αργότερα είχαν PR/CR.	

Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη CR ήταν 2,6 μήνες (εύρος: 1,2 έως 10,2 μήνες).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την επκοριταμάμπη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία κακοηθειών ώριμων B κυττάρων, σύμφωνα με την απόφαση βάσει του Προγράμματος Παιδιατρικής Έρευνας (ΠΠΕ), για την εγκεκριμένη ένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική πληθυσμού μετά από υποδόρια χορήγηση επκοριταμάμπης περιγράφηκε με ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων με υποδόρια απορρόφηση πρώτης τάξης και αποβολή φαρμάκου με τη διαμεσολάβηση στόχου. Η μέτρια έως υψηλή φαρμακοκινητική διακύμανση για την επκοριταμάμπη παρατηρήθηκε και χαρακτηρίστηκε από μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων (ΠV) με συντελεστή διακύμανσης (CV) που κυμαίνεται από 25,7% έως 137,5% για τις παραμέτρους φαρμακοκινητικής της επκοριταμάμπης.

Με βάση μεμονωμένα εκτιμώμενες εκθέσεις χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικό μοντέλο πληθυσμού, μετά τη συνιστώμενη δόση SC της επκοριταμάμπης 48 mg, ο γεωμετρικός μέσος όρος (% CV)  $C_{max}$  της επκοριταμάμπης είναι 10,8 mcg/ml (41,7%) και το AUC<sub>0-7d</sub> είναι 68,9 ημέρα\*mcg/ml (45,1%) στο τέλος του εβδομαδιαίου δοσολογικού σχήματος. Το  $C_{trough}$  την Εβδομάδα 12 είναι 8,4 (53,3%) mcg/ml.

Ο γεωμετρικός μέσος όρος (% CV)  $C_{max}$  της επκοριταμάμπης είναι 7,52 mcg/ml (41,1%) και το AUC<sub>0-14d</sub> είναι 82,6 ημέρα\*mcg/ml (49,3%) στο τέλος του σχήματος q2w. Το  $C_{trough}$  για το σχήμα q2W είναι 4,1 (73,9%) mcg/ml.

Ο γεωμετρικός μέσος όρος (% CV)  $C_{max}$  της επκοριταμάμπης είναι 4,76 mcg/ml (51,6%) και το AUC<sub>0-28d</sub> είναι 74,3 ημέρα\*mcg/ml (69,5%) σε σταθερή κατάσταση κατά τη διάρκεια του σχήματος q4w. Το  $C_{trough}$  για το σχήμα q4W είναι 1,2 (130%) mcg/ml.

### Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις σημειώθηκαν περίπου σε 3-4 ημέρες ( $T_{max}$ ) σε ασθενείς με LBCL που λάμβαναν την πλήρη δόση των 48 mg.

## Κατανομή

Ο γεωμετρικός μέσος όρος (% CV) του κεντρικού όγκου κατανομής είναι 8,27 l (27,5%) και ο φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι 25,6 l (81,8%) με βάση φαρμακοκινητική μοντελοποίηση πληθυσμού.

## Βιομετασχηματισμός

Η μεταβολική οδός της επκοριταμάμπης δεν έχει μελετηθεί άμεσα. Όπως και άλλοι πρωτεϊνικοί θεραπευτικοί παράγοντες, η επκοριταμάμπη αναμένεται να αποικοδομηθεί σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω των καταβολικών οδών.

## Αποβολή

Η επκοριταμάμπη αναμένεται να υποβληθεί σε κορεσμένη μεσολαβούμενη από τον στόχο κάθαρση. Η γεωμετρική μέση (% CV) κάθαρση (l/ημέρα) είναι 0,441 (27,8%). Ο χρόνος ημιζωής της επκοριταμάμπης εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Η γεωμετρική μέση ημιζωή της πλήρους δόσης της επκοριταμάμπης (48 mg) που προέκυψε από το φαρμακοκινητικό μοντέλο πληθυσμού κυμαινόταν από 22 έως 25 ημέρες με βάση τη συχνότητα της χορήγησης δόσης.

## Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της επκοριταμάμπης (AUC Κύκλου 1 εντός περίπου 36%) με βάση την ηλικία (20 έως 89 έτη), το φύλο ή τη φυλή/εθνοτική καταγωγή (Λευκή, Ασιατική και άλλη), την κάθαρση κρεατινίνης παρουσία ήπιας έως μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας ( $CL_{Cr} \geq 30$  ml/min έως  $CL_{Cr} < 90$  ml/min), και την ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη  $\leq$  ULN και AST  $>$  ULN, ή ολική χολερυθρίνη 1 έως 1,5 x ULN και οποιοδήποτε επίπεδο AST) αφού ληφθούν υπόψη οι διαφορές στο σωματικό βάρος. Δεν έχουν μελετηθεί ασθενείς με σοβαρή έως τελικού σταδίου νεφρική νόσο ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη  $>$  3 x ULN και οποιοδήποτε επίπεδο AST). Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα παρουσία μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας (ολική χολερυθρίνη  $>$  1,5 έως 3 x ULN και οποιοδήποτε επίπεδο AST, N = 1). Επομένως, η φαρμακοκινητική της επκοριταμάμπης δεν είναι γνωστή σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Όπως και άλλες θεραπευτικές πρωτεΐνες, το σωματικό βάρος (39 έως 144 kg) έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της επκοριταμάμπης. Με βάση την ανάλυση έκθεσης-ανταπόκρισης και τα κλινικά δεδομένα, λαμβάνοντας υπόψη τις εκθέσεις σε ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (π.χ. 46 kg) ή υψηλό σωματικό βάρος (π.χ. 105 kg) και σε όλες τις κατηγορίες σωματικού βάρους ( $< 65$  kg,  $65- < 85$ ,  $\geq 85$ ), η επίδραση στις εκθέσεις δεν είναι κλινικά σημαντική.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της επκοριταμάμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Φαρμακολογία ή/και τοξικολογία σε ζώα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγικής ή αναπτυξιακής τοξικότητας σε ζώα με την επκοριταμάμπη. Σε πιθήκους cynomolgus παρατηρήθηκαν επιδράσεις που σε γενικές γραμμές ανταποκρίνονταν στον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της επκοριταμάμπης. Αυτά τα ευρήματα περιελάμβαναν σχετιζόμενα με τη δόση ανεπιθύμητα κλινικά σημεία (συμπεριλαμβανομένων του εμέτου, της μειωμένης δραστηριότητας και της θνησιμότητας σε υψηλές δόσεις) και απελευθέρωση κυτταροκινών, αναστρέψιμες αιματολογικές αλλοιώσεις, αναστρέψιμη εξάντληση των B κυττάρων στο περιφερικό αίμα και αναστρέψιμη μειωμένη λεμφοειδική κυτταροβρίθεια σε δευτερογενείς λεμφικούς ιστούς.

## Μεταλλαξιγένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες μεταλλαξιγένεσης με την επκοριταμάμπη.

## Ικανότητα καρκινογένεσης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες ικανότητας καρκινογένεσης με την επκοριταμάμπη.

## Μείωση της γονιμότητας

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα με την επκοριταμάμπη, ωστόσο, η επκοριταμάμπη δεν προκάλεσε τοξικολογικές μεταβολές στα αναπαραγωγικά όργανα αρσενικών ή θηλυκών πιθήκων cynomolgus σε δόσεις έως 1 mg/kg/εβδομάδα σε ενδοφλέβια μελέτη γενικής τοξικότητας διάρκειας 5 εβδομάδων. Οι εκθέσεις AUC (χρονοσταθμισμένες σε διάστημα 7 ημερών) στην υψηλή δόση σε πιθήκους cynomolgus ήταν παρόμοιες με εκείνες σε ασθενείς (AUC<sub>0-7d</sub>) που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Νάτριο οξικό τριωδρικό  
Οξικό οξύ  
Σορβιτόλη (E420)  
Πολυσορβικό 80  
Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή/και αραιωτικά εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

2 χρόνια.

#### Παρασκευασμένη επκοριταμάμπη

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, συμπεριλαμβανομένου έως και 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20-25 °C).

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραιώση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Ελαχιστοποιήστε την έκθεση στο φως της ημέρας. Αφήστε το διάλυμα επκοριταμάμπης να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση. Απορρίψτε το αχρησιμοποίητο διάλυμα επκοριταμάμπης αφού παρέλθει ο επιτρεπόμενος χρόνος αποθήκευσης.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε και μεταφέρετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση/το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με πώμα εισχώρησης από ελαστικό βρωμοβουτυλίου επικαλυμμένο με φθοριοπολυμερές στο σημείο επαφής και σφράγιση αλουμινίου με πλαστικό πορτοκαλί αποσπώμενο πώμα, που περιέχει 48 mg ανά 0,8 ml ενέσιμο διάλυμα.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η επκοριταμάμπη πρέπει να παρασκευάζεται και να χορηγείται από πάροχο υγειονομικής περίθαλψης ως υποδόρια ένεση.

Κάθε φιαλίδιο επκοριταμάμπης προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει επιπλέον όγκο πλήρωσης που επιτρέπει την αναρρόφηση της αναγραφόμενης ποσότητας.

Η χορήγηση της επκοριταμάμπης πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια κύκλων 28 ημερών, ακολουθώντας το δοσολογικό σχήμα που δίνεται στην παράγραφο 4.2.

Πριν από τη χορήγηση, η επκοριταμάμπη θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για τυχόν σωματίδια και αποχρωματισμό. Το πυκνό διάλυμα θα πρέπει να είναι άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα. Μην το χρησιμοποιείτε αν το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο ή θολό, ή αν υπάρχουν ξένα σωματίδια.

Οδηγίες παρασκευής πλήρους δόσης 48 mg - Δεν απαιτείται αραιώση

**Το φιαλίδιο Terkinly 48 mg παρέχεται ως έτοιμο για χρήση διάλυμα το οποίο δεν απαιτεί αραιώση πριν από τη χορήγηση.**

Η επκοριταμάμπη πρέπει να παρασκευάζεται με χρήση άσηπτης τεχνικής. Δεν απαιτείται διήθηση του διαλύματος

1)	Προετοιμασία του φιαλιδίου επκοριταμάμπης α) Ανακτήστε ένα φιαλίδιο επκοριταμάμπης 48 mg με το <b>πορτοκαλί</b> πώμα από το ψυγείο. β) Αφήστε το φιαλίδιο να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα κατά μέγιστο. γ) Αναδεύστε απαλά το φιαλίδιο επκοριταμάμπης. <b>ΜΗΝ</b> στροβιλίζετε ή <b>ΜΗΝ</b> ανακινείτε έντονα το φιαλίδιο.
2)	Αναρρόφηση δόσης Αναρροφήστε <b>0,8 ml επκοριταμάμπης</b> σε μια σύριγγα.
3)	Επισήμανση σύριγγας Επισημάνετε τη σύριγγα με την ονομασία του προϊόντος, την περιεκτικότητα της δόσης (48 mg), την ημερομηνία και την ώρα της ημέρας. Για την αποθήκευση της αραιωμένης επκοριταμάμπης, βλ. παράγραφο 6.3.
4)	Απορρίψτε το φιαλίδιο και τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα της επκοριταμάμπης σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Γερμανία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/23/1759/002

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Σεπτεμβρίου 2023

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

**09/2023**