

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условной регистрации» и по этому лекарственному препарату ожидается представление дополнительных данных. Министерство Здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эпкикли, 4 мг/ 0,8 мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Эпкоритамаб представляет собой гуманизированное биспецифическое антитело класса G1 (иммуноглобулин G1), направленное против антигенов CD3 и CD20, полученное с использованием клеток яичника китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: эпкоритамаб.

Каждый флакон объемом 0,8 мл содержит 4 мг эпкоритамаба.

Каждый мл раствора для подкожного введения содержит 5 мг эпкоритамаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, сорбитол (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или желтоватый раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Эпкикли в виде монотерапии показан к применению у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) после проведения двух и более линий системной терапии.

Препарат Эпкинли в виде монотерапии показан к применению у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфомой (ФЛ) после проведения двух и более линий системной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Эпкинли следует применять только под наблюдением медицинского работника, квалифицированного в области противоопухолевой терапии. По крайней мере, 1 доза тоцилизумаба должна быть доступна до введения эпкоритамаба в течение 1-го цикла в случае развития синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ). Необходимо обеспечить возможность получения дополнительной дозы тоцилизумаба в течение 8 часов после предыдущего применения тоцилизумаба.

Режим дозирования

Рекомендуемая премедикация и схема лечения

Эпкоритамаб следует вводить циклами по 28 дней согласно приведенной ниже схеме, представленной в таблице 1 для пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и в таблице 2 для пациентов с фолликулярной лимфомой.

Таблица 1. Схема применения для пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Схема применения	Циклы терапии	День	Доза эпкоритамаба (мг) ^а
Еженедельно	Цикл 1	1	0,16 мг (повышающая доза 1)
		8	0,8 мг (повышающая доза 2)
		15	48 мг (первая полная доза)
		22	48 мг
Еженедельно	Циклы 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 мг
Каждые две недели	Циклы 4 - 9	1, 15	48 мг
Каждые четыре недели	Циклы 10 +	1	48 мг

^а 0,16 мг — начальная доза, 0,8 мг — промежуточная доза, 48 мг — полная доза

Таблица 2. Схема применения для пациентов с фолликулярной лимфомой

Схема применения	Циклы терапии	День	Доза эпкоритамаба (мг) ^а
Еженедельно	Цикл 1	1	0,16 мг (повышающая доза 1)
		8	0,8 мг (повышающая доза 2)
		15	3 мг (повышающая доза 3)

		22	48 мг (первая полная доза)
Еженедельно	Циклы 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 мг
Каждые две недели	Циклы 4 - 9	1, 15	48 мг
Каждые четыре недели	Циклы 10 +	1	48 мг
^a 0,16 мг — начальная доза, 0,8 мг — промежуточная доза, 3 мг — вторая промежуточная доза, 48 мг — полная доза			

Эпкоритамаб следует применять до начала прогрессирования заболевания или до возникновения признаков непереносимой токсичности.

Подробная информация о рекомендуемой премедикации для минимизации рисков развития СВИЦ представлена в таблице 3.

Таблица 3. Схемы премедикации для минимизации рисков развития синдрома высвобождения цитокинов (СВИЦ) при применении эпкоритамаба

Цикл	Пациенты, нуждающиеся в премедикации	Препараты для премедикации	Способ применения
Цикл 1	Все пациенты	Дексаметазон ² (15 мг перорально или внутривенно) или преднизолон (100 мг перорально или внутривенно) или аналогичный препарат	- За 30–120 минут до каждой еженедельной инъекции эпкоритамаба - А также три дня подряд после каждой еженедельной инъекции эпкоритамаба в рамках Цикла 1
		- Дифенгидрамин (50 мг перорально или внутривенно) или аналогичный препарат - Парацетамол (650–1000 мг перорально)	За 30–120 минут до каждой еженедельной инъекции эпкоритамаба

Цикл 2 и далее	Пациенты, у которых после предыдущей инъекции развился СВЦ 2-й или 3-й степени тяжести ¹	Дексаметазон² (15 мг перорально или внутривенно) или преднизолон (100 мг перорально или внутривенно) или аналогичный препарат	- За 30–120 минут до следующей инъекции эпкоритамаба после развития СВЦ 2-й или 3-й степени тяжести¹ - А также три дня подряд после следующей инъекции эпкоритамаба до тех пор, пока инъекции эпкоритамаба не перестанут сопровождаться СВЦ любой степени тяжести
----------------	---	--	---

¹ Пациентам будет окончательно прекращено лечение эпкоритамабом в случае развития СВЦ 4 степени

² Дексаметазон является предпочтительным кортикостероидом для профилактики СВЦ на основании **исследования оптимизации GCT3013-01**.

Настоятельно рекомендуется проводить профилактику пневмонии, вызываемой *Pneumocystis jirovecii* (Пневмоцистная пневмония), и инфекций, вызываемых вирусом герпеса, особенно при одновременном применении кортикостероидов.

Препарат Эпкинли следует назначать пациентам с адекватным уровнем гидратации.

Настоятельно рекомендуется всем пациентам соблюдать следующие рекомендации по гидратации во время 1-го цикла, если это не противопоказано с медицинской точки зрения:

- Выпивать 2-3 л жидкости в течение 24 часов перед каждым введением эпкоритамаба
- Не принимать антигипертензивные препараты в течение 24 часов перед каждым введением эпкоритамаба
- Вводить 500 мл физиологического раствора в день применения эпкоритамаба перед введением дозы препарата
- Выпивать 2-3 л жидкости в течение 24 часов после каждого введения эпкоритамаба.

Пациентам с повышенным риском клинического синдрома лизиса опухоли (СЛО) рекомендуется проводить гидратацию и профилактическое лечение препаратами, снижающими уровень мочевой кислоты.

После применения эпкоритамаба следует контролировать пациентов на предмет возникновения у них признаков и симптомов СВЦ и (или) синдрома нейротоксичности, связанного с иммунными эффекторными клетками (ICANS) и лечить в соответствии с

действующими практическими рекомендациями. Пациентов следует проконсультировать о признаках и симптомах СБЦ и ICANS, а также о необходимости обращения за экстренной медицинской помощью в любое время в случае их появления (см. раздел 4.4.).

Пациентов с ДВККЛ следует госпитализировать на 24 часа после введения дозы 48 мг в 15-й день 1-го цикла для мониторинга признаков и симптомов СБЦ и (или) ICANS.

Коррекция дозы и терапия нежелательных реакций

Синдром высвобождения цитокинов (СБЦ)

У пациентов, получающих эпоритамаб, может развиваться СБЦ.

Необходимо оценить и назначить лечение при других причинах лихорадки, гипоксии и гипотензии. При подозрении на СБЦ лечение проводят в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 4. Пациенты, у которых ранее был отмечен СБЦ, должны находиться под более пристальным наблюдением во время очередного запланированного введения эпоритамаба.

Таблица 4. Степени тяжести СБЦ и рекомендации по ведению пациентов с СБЦ

Степень тяжести ¹	Рекомендованное лечение	Коррекция дозы эпоритамаба
1 степень • Повышение температуры тела ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) без гипотензии или гипоксии	Обеспечить поддерживающую терапию, такую как жаропонижающие средства и внутривенная гидратация. Можно начать применение дексаметазона ² . В пожилом возрасте, при высокой опухолевой нагрузке, циркулирующих опухолевых клетках, лихорадке, устойчивой к жаропонижающим препаратам, можно рассмотреть антицитокиновую терапию, тоцилизумаб ⁴ . В случае СБЦ одновременно с ICANS см. таблицу 5.	Приостановка применения эпоритамаба до устранения СБЦ

Степень тяжести ¹	Рекомендованное лечение	Коррекция дозы эпкоритамаба
2 степень - Повышение температуры тела ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) И - Гипотензия, не требующая применения сосудосуживающих средств И (ИЛИ) - Гипоксия, требующая низкопоточной оксигенации⁵ с помощью назальной канюли или периодической подачи кислорода	Обеспечить поддерживающую терапию, такую как жаропонижающие средства и внутривенная гидратация. Можно начать применение дексаметазона². Рекомендованы антицитокиновая терапия, тоцилизумаб⁴. Если СВЦ не поддается лечению дексаметазоном и тоцилизумабом: следует назначить альтернативные иммунодепрессанты⁷ и метилпреднизолон 1000 мг/день внутривенно до клинического улучшения. В случае СВЦ одновременно с ICANS см. таблицу 5.	Приостановка применения эпкоритамаба до устранения СВЦ
3 степень - Повышение температуры тела ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) И - Гипотензия, требующая применения сосудосуживающего средства в сочетании с вазопрессином или без него. И (ИЛИ) - Гипоксия, при которой требуется высокопоточная оксигенация⁶ с помощью назальной канюли, кислородной маски, неперверсивной	Обеспечить поддерживающую терапию, такую как жаропонижающие средства и внутривенная гидратация. Можно начать применение дексаметазона³. Рекомендованы антицитокиновая терапия, тоцилизумаб⁴. Если СВЦ не поддается лечению дексаметазоном и тоцилизумабом: следует назначить альтернативные иммунодепрессанты⁷ и метилпреднизолон 1000 мг/день внутривенно до клинического улучшения.	Приостановка применения эпкоритамаба до устранения СВЦ. В случае СВЦ 3 степени продолжительностью более 72 часов применение эпкоритамаба следует прекратить. Если зарегистрировано более 2 отдельных явлений СВЦ 3 степени, даже если каждое событие разрешилось до 2 степени в течение 72 часов, применение эпкоритамаба следует прекратить.

Степень тяжести ¹	Рекомендованное лечение	Коррекция дозы эпкоритамаба
кислородной маски или маски Вентури	В случае СВЦ одновременно с ICANS см. таблицу 5.	
4 степень - Повышение температуры тела ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) И - Гипотензия, требующая применения ≥ 2 сосудосуживающих препаратов (без вазопрессина) И (ИЛИ) - Гипоксия, требующая вентиляции легких с положительным давлением (например, СИПАП, БИПАП, искусственная вентиляция легких с интубацией)	Обеспечить поддерживающую терапию, такую как жаропонижающие средства и внутривенная гидратация. Можно начать применение дексаметазона³. Рекомендованы антицитокиновая терапия, тоцилизумаб⁴. Если СВЦ не поддается лечению дексаметазоном и тоцилизумабом: следует назначить альтернативные иммунодепрессанты⁷ и метилпреднизолон 1000 мг/день внутривенно до клинического улучшения. В случае СВЦ одновременно с ICANS см. таблицу 5.	Окончательная отмена эпкоритамаба.

¹ Степень тяжести СВЦ определялась в соответствии с едиными критериями Американского общества трансплантации и клеточной терапии (ASTCT)

² Дексаметазон следует вводить по 10–20 мг в день (или эквивалентно).

³ Дексаметазон следует вводить по 10–20 мг внутривенно каждые 6 часов.

⁴ Тоцилизумаб 8 мг/кг внутривенно в течение 1 часа (не более 800 мг на дозу). При необходимости повторите введение тоцилизумаба не менее чем через 8 часов. Максимум 2 дозы в течение 24 часов.

⁵ Кислород с низким потоком подается со скоростью < 6 л/мин.

⁶ Кислород с высоким потоком подается со скоростью ≥ 6 л/мин.

⁷ Riegler Lee с соавт., 2019.

Синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (ICANS)

Необходимо наблюдение за пациентами для выявления признаков и симптомов ICANS. Следует исключить другие причины неврологических симптомов. При подозрении на ICANS следует действовать в соответствии с рекомендациями, представленными в таблице 5.

Таблица 5. Степени тяжести ICANS и рекомендации по ведению пациентов с ICANS

Степень тяжести ¹	Рекомендованное лечение	Коррекция дозы элкоритамаба
1 степень² Балл 7-9 ² по оценке ICE ³ или сниженный уровень сознания ² : спонтанное пробуждение	Лечение дексаметазоном ⁴ Рассмотреть возможность применения неседативных противосудорожных препаратов (например, леветирацетама) до разрешения ICANS. Нет одновременного СВЦ: • Антицитокиновая терапия не рекомендуется. Для ICANS с одновременным СВЦ: • лечение дексаметазоном⁴ • если возможно, выберите иммунодепрессанты, альтернативные тоцилизумабу⁵.	Приостановка применения элкоритамаба до устранения нежелательного явления.
2 степень² Балл 3-6 по оценке ICE ³ или сниженный уровень сознания ² : пробуждение на голос	Лечение дексаметазоном ⁶ Рассмотреть возможность применения неседативных противосудорожных препаратов (например, леветирацетама) до разрешения ICANS. Нет одновременного СВЦ: • Антицитокиновая терапия не рекомендуется. Для ICANS с одновременным СВЦ: • лечение дексаметазоном⁴ • если возможно, выберите иммунодепрессанты, альтернативные⁵ тоцилизумабу.	Приостановка применения элкоритамаба до устранения нежелательного явления.
3 степень² Балл 0-2 по оценке ICE ³ или сниженный уровень сознания ² : пробуждение только от тактильного стимула или припадки ² :	Лечение дексаметазоном ⁷ • При отсутствии ответа начать применение метилпреднизолона 1000 мг/день Рассмотреть возможность применения неседативных противосудорожных	Окончательная отмена элкоритамаба.

Степень тяжести ¹	Рекомендованное лечение	Коррекция дозы эпкоритамаба
- любые клинические припадки, очаговые или генерализованные, которые быстро разрешаются, или - бессудорожные припадки на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), которые разрешаются при вмешательстве, или повышенное внутричерепное давление: очаговый/локальный отек² на нейровизуализации³	препаратов (например, леветирацетама) до разрешения ICANS Нет одновременного СВИЦ: - Антицитокиновая терапия не рекомендуется. Для ICANS с одновременным СВИЦ: - лечение дексаметазоном - при отсутствии ответа начать применение метилпреднизолона 1000 мг/день - если возможно, выберите иммунодепрессанты, альтернативные⁵ тоцилизумабу	
4 степень² Балл 0 по оценке ICE^{2,3} или сниженный уровень сознания²: - пациента невозможно разбудить или для пробуждения требуются активные повторяющиеся тактильные стимулы, или - ступор, кома, или припадки²: - опасный для жизни длительный припадок (> 5 минут), или - повторяющиеся клинические или электрические припадки без возврата к исходному уровню между ними или двигательные признаки²:	Лечение дексаметазоном⁷ - При отсутствии ответа начать применение метилпреднизолона 1000 мг/день Рассмотреть возможность применения неседативных противосудорожных препаратов (например, леветирацетама) до разрешения ICANS Нет одновременного СВИЦ: - Антицитокиновая терапия не рекомендуется. Для ICANS с одновременным СВИЦ: - лечение дексаметазоном - при отсутствии ответа начать применение метилпреднизолона 1000 мг/день - если возможно, выберите иммунодепрессанты, альтернативные⁵ тоцилизумабу	Окончательная отмена эпкоритамаба.

Степень тяжести ¹	Рекомендованное лечение	Коррекция дозы эпкоритамаба
• глубокая очаговая двигательная слабость, такая как гемипарез или парепарез, или - повышенное внутричерепное давление/отек мозга² с такими признаками/симптомам и, как: • диффузный отек мозга при нейровизуализации, или • децеребрационная или декортикационная поза, - или • паралич VI черепного нерва, или • отек диска зрительного нерва, или • триада Кушинга		

¹ Степень тяжести ICANS определялась в соответствии с едиными критериями Американского общества трансплантации и клеточной терапии (ASTCT) (Lee с соавт., 2019).

² Степень ICANS определяется наиболее серьезным событием (балл по оценке ICE, уровень сознания, судороги, двигательные нарушения, повышение ВЧД/отек мозга), не связанным с какой-либо другой причиной.

³ Если пациент в сознании и ему можно провести оценку иммунноэффекторной клеточно-ассоциированной энцефалопатии (ICE),

оценить: ориентацию (ориентируется на год, месяц, город, больницу = 4 балла); наименования (назовите 3 объекта, например, укажите на часы, ручку, кнопку = 3 балла); выполнение команд (например, «покажи мне 2 пальца» или «закрой глаза и высунь язык» = 1 балл); письмо (умение написать стандартное предложение = 1 балл); и внимание (отсчитайте в обратном порядке от 100 до десяти = 1 балл). Если пациент не в состоянии пробудиться и ему нельзя выполнить оценку ICE (степень 4 ICANS) = 0 баллов.

⁴ Дексаметазон следует вводить по 10 мг внутривенно каждые 12 часов.

⁵ Riegler Lee с соавт., 2019.

⁶ Дексаметазон 10-20 мг внутривенно каждые 12 часов.

⁷ Дексаметазон 10–20 мг внутривенно каждые 6 часов.

Таблица 6. Рекомендуемые изменения дозы при других нежелательных явлениях

Нежелательное явление ¹	Степень тяжести ¹	Действие
Инфекции (см. раздел 4.4)	Степень 1-4	- Воздержаться от применения эпоритамаба у пациентов с активной инфекцией, пока инфекция не исчезнет - Для степени 4 рассмотреть возможность постоянного прекращения применения Эпкибли
Нейтропения или фебрильная нейтропения (см. раздел 4.8)	Абсолютное количество нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$	Приостановить применение эпоритамаба до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не достигнет $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или выше
Тромбоцитопения (см. раздел 4.8)	Количество тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Приостановить применение эпоритамаба до тех пор, пока количество тромбоцитов не достигнет $50 \times 10^9/\text{л}$ или выше.
Другие нежелательные явления (см. раздел 4.8)	Степень 3 и выше	Приостановить применение эпоритамаба до тех пор, пока токсичность не снизится до степени 1 или исходного уровня.
¹ На основании общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института онкологии США (NCI-CTCAE), Версия 5.0.		

Пропущенная или отложенная дозы

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

Требуется цикл повторной подготовки (идентичный циклу 1 со стандартной профилактикой СВЦ):

- если между стартовой дозой (0,16 мг) и промежуточной дозой (0,8 мг) прошло более 8 дней, или
- если между промежуточной дозой (0,8 мг) и первой полной дозой (48 мг) прошло более 14 дней, или
- если между полными дозами (48 мг) прошло более 6 недель.

После цикла повторной подготовки пациенту следует возобновить лечение с 1-го дня следующего запланированного цикла лечения (следующего за циклом, в течение которого было отложено введение дозы).

Фолликулярная лимфома

Требуется цикл повторной подготовки (идентичный циклу 1 со стандартной профилактикой СВИЦ):

- если между стартовой дозой (0,16 мг) и промежуточной дозой (0,8 мг) прошло более 8 дней, или
- если между промежуточной дозой (0,8 мг) и второй промежуточной дозой (3 мг) прошло более 8 дней, или
- если между второй промежуточной дозой (3 мг) и первой полной дозой (48 мг) прошло более 14 дней, или
- если между полными дозами (48 мг) прошло более 6 недель.

После цикла повторной подготовки пациенту следует возобновить лечение с 1-го дня следующего запланированного цикла лечения (следующего за циклом, в течение которого было отложено введение дозы).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Эпкоритамаб не изучался у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией почечной недостаточности. Рекомендаций по режиму дозирования для пациентов с тяжелым нарушением функции почек или терминальной стадией болезни почек не существует (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести коррекции дозы не требуется. Эпкоритамаб не изучался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (определяемой, как уровень общего билирубина, в 3 раза превышающий уровень ВПН, и любой уровень АСТ), и ограничены данные по пациентам с умеренной печеночной недостаточностью (определяемой как общий билирубин, превышающий в 1,5—3 раза уровень ВПН, и любой уровень АСТ).

Рекомендаций по режиму дозирования для пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени не существует.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам в возрасте ≥ 65 лет коррекция дозы не требуется (см. разделы 5.1 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Эпкинли у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Эпкинли предназначен для подкожного применения. Его следует вводить только подкожно, предпочтительно в нижнюю часть живота или бедро. Рекомендуется смена места инъекции с левой стороны на правую или наоборот, особенно при еженедельном введении препарата (т.е. циклы 1–3).

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к эпоритамабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов следует четко записывать название и номер партии вводимого препарата.

Синдром высвобождения цитокинов

У пациентов, получавших эпоритамаб, возникал синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), который может представлять угрозу для жизни или закончиться летальным исходом. К наиболее распространенным признакам и симптомам СВЦ относятся пирексия, гипотензия и гипоксия. К другим признакам и симптомам СВЦ, наблюдавшимся более чем у двух пациентов, относятся озноб, тахикардия, головная боль и одышка.

Большинство случаев СВЦ возникало во время 1-го цикла терапии и было связано с введением первой полной дозы эпоритамаба. Для снижения риска СВЦ следует проводить профилактическое введение кортикостероидов (см. раздел 4.2).

Необходимо следить за состоянием пациентов на предмет возникновения у них признаков и симптомов СВЦ после применения эпоритамаба.

При первых признаках или симптомах СВЦ следует начать поддерживающую терапию тоцилизумабом и (или) кортикостероидами в зависимости от ситуации (см. раздел 4.2, таблица 4). Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах СВЦ и порекомендовать им в случае их возникновения немедленно обратиться за экстренной медицинской помощью в любое время. Для устранения СВЦ может потребоваться временно приостановить или прекратить применение эпоритамаба в зависимости от степени тяжести СВЦ (см. раздел 4.2).

После введения первой полной дозы 48 мг в 15-й день 1-го цикла пациентов с ДВККЛ следует госпитализировать на 24 часа для наблюдения за признаками и симптомами СВЦ.

У пациентов, получавших эпоритамаб были зарегистрированы случаи развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ), в том числе со смертельным исходом. ГЛГ следует рассматривать при нетипичном течении СВЦ или отсутствии ответа на терапию и/или присутствии клинических проявлений ГЛГ, таких как длительная лихорадка, цитопения, гиперферритинемия, коагулопатия и повышение уровня печеночных

ферментов. При подозрении на ГЛГ следует приостановить терапию эпокоритамабом и начать лечение ГЛГ в соответствии с текущими практическими рекомендациями.

Синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (ICANS)

У пациентов, получавших эпокоритамаб, встречался синдром нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками (ICANS), в том числе с летальным исходом. Синдром ICANS может проявляться в виде афазии, измененного состояния сознания, нарушения когнитивных функций, мышечной слабости, судорожных припадков и отека головного мозга.

Большинство случаев ICANS отмечалось во время 1-го цикла применения эпокоритамаба, однако иногда они были отсроченными.

Необходимо следить за состоянием пациентов на предмет возникновения у них признаков и симптомов ICANS после применения эпокоритамаба. При первых признаках или симптомах ICANS следует начать терапию кортикостероидами и противосудорожными препаратами, не обладающими седативным действием, в зависимости от ситуации (см. раздел 4.2, таблица 5). Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах ICANS, а также о том, что они могут возникнуть спустя некоторое время. Необходимо порекомендовать пациентам в случае возникновения у них этих признаков и симптомов сразу проинформировать своего лечащего врача и немедленно обратиться за экстренной медицинской помощью в любое время. Применение эпокоритамаба следует приостановить или прекратить в соответствии с рекомендациями (см. раздел 4.2).

После введения первой полной дозы 48 мг в 15-й день 1-го цикла пациентов с ДВБКЛ следует госпитализировать на 24 часа для наблюдения за признаками и симптомами ICANS.

Серьезные инфекции

Применение эпокоритамаба может повысить вероятность развития инфекций. У пациентов, получавших эпокоритамаб в рамках клинических исследований, отмечались случаи серьезных инфекций, в том числе с летальным исходом, а также случаи реактивации вирусной инфекции.

Не следует вводить эпокоритамаб пациентам с клинически значимыми активными системными инфекциями. При необходимости во время курса эпокоритамаба можно в профилактических целях применять антибиотики и проводить обследования на предмет реактивации инфекции (см. раздел 4.2). Необходимо следить за состоянием пациентов на предмет возникновения у них признаков и симптомов инфекций, а при лечении руководствоваться принятыми на местах стандартными процедурами и рекомендациями.

Случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), включая летальные случаи, были зарегистрированы у пациентов, лечившихся эпокоритамабом, которые также получали предшествующее лечение другими иммунодепрессантами. При возникновении во время терапии эпокоритамабом неврологических симптомов, характерных для ПМЛ, лечение эпокоритамабом следует приостановить и начать соответствующие диагностические мероприятия. Прекратить лечение эпокоритамабом при подтверждении ПМЛ.

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о синдроме лизиса опухоли у пациентов, получавших элкоритамаб (см. раздел 4.8). Пациентам с повышенным риском развития синдрома лизиса опухоли рекомендуется гидратация и профилактическое лечение препаратами, снижающими уровень мочевой кислоты. Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет признаков или симптомов синдрома лизиса опухоли, особенно пациенты с высокой опухолевой нагрузкой или быстро пролиферативными опухолями, а также пациенты со сниженной функцией почек. Пациентам необходимо проводить мониторинг показателей биохимического анализа крови и своевременно устранять отклонения от нормы.

Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли

У пациентов, получавших лечение элкоритамабом, наблюдалось усугубление клинических проявлений опухоли (см. раздел 4.8). Проявления могут включать локализованную боль и отечность. В соответствии с механизмом действия элкоритамаба усугубление клинических проявлений опухоли, вероятно, обусловлено поступлением Т-клеток в очаги опухоли после введения элкоритамаба.

Не выявлено специфических факторов риска усугубления клинических проявлений опухоли; однако существует повышенный риск ухудшения состояния и развития осложнений из-за эффекта массы, вторичного по отношению к усугублению клинических проявлений опухоли, у пациентов с массивными опухолями, расположенными в непосредственной близости от дыхательных путей и/или жизненно важных органов.

Следует проводить мониторинг состояния пациентов, получающих лечение элкоритамабом, и оценивать его на предмет усугубления клинических проявлений опухоли в критических анатомических областях.

CD20-негативная ДВККЛ

Имеются ограниченные данные о пациентах с CD20-негативной ДВККЛ и о пациентах с CD20-негативной ФЛ, получающих лечение препаратом Эпкинли, и возможно, что пациенты с CD20-негативной ДВККЛ и пациенты с CD20-негативной ФЛ могут иметь меньшую пользу по сравнению с пациентами с CD20-положительной ДВККЛ и пациентами с CD20-положительной ФЛ, соответственно. Следует учитывать потенциальные риски и преимущества лечения препаратом Эпкинли пациентов с CD20-негативной ДВККЛ и ФЛ.

Памятка пациента

Врач должен проинформировать пациента о риске СВИЦ и ICANS, а также о любых признаках и симптомах СВИЦ и ICANS. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью при появлении признаков и симптомов СВИЦ и/или ICANS. Пациентам следует выдать карточку-памятку пациента и проинструктировать их, чтобы они всегда носили ее с собой. В этой памятке описаны симптомы СВИЦ и ICANS, при появлении которых пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью.

Иммунизация

Во время терапии эпоритамабом не следует применять живые и/или живые аттенуированные вакцины. Исследования эпоритамаба у пациентов, получивших живые вакцины, не проводились.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на флакон, то есть, по сути, не содержит натрия.

Данный препарат содержит 21,9 мг сорбитола на флакон, что эквивалентно 27,33 мг/мл. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует применять этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

Временное повышение уровня некоторых провоспалительных цитокинов под действием эпоритамаба может подавлять активность ферментов системы цитхорома CYP450. В начале терапии эпоритамабом у пациентов, получающих лечение субстратами изоферментов CYP450 с узким терапевтическим индексом, следует рассмотреть вопрос о терапевтическом мониторинге.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом, контрацепция у женщин

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения эпоритамабом и в течение как минимум 4 месяцев после введения последней дозы препарата. Следует убедиться в отсутствии беременности у женщин с детородным потенциалом перед началом лечения эпоритамабом.

Беременность

С учетом механизма действия эпоритамаба, при его введении беременным женщинам возможен вред плоду, включая возникновение В-клеточной лимфоцитопении и изменение нормального иммунного ответа. Данные о применении эпоритамаба у беременных женщин отсутствуют. Исследования влияния эпоритамаба на репродуктивную функцию у животных не проводились. Антитела IgG1, такие как эпоритамаб, могут проникать через плаценту, воздействуя на плод. Необходимо информировать беременных женщин о потенциальных рисках для плода при применении эпоритамаба.

Применение препарата Эпкикли во время беременности и у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию, не рекомендуется.

Лактация

Данные о проникновении эпоритамаба в грудное молоко и его влиянии на выработку грудного молока отсутствуют. Поскольку известно, что антитела IgG присутствуют в грудном молоке, не исключено поступление эпоритамаба в организм новорожденного с

грудным молоком. Грудное вскармливание следует прекратить во время лечения эпкоритамабом и в течение как минимум 4 месяцев после введения последней дозы препарата.

Фертильность

Исследования влияния эпкоритамаба на фертильность не проводились (см. Раздел 5.3.). Данные о влиянии эпкоритамаба на фертильность у мужчин и женщин отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований влияния эпкоритамаба на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Из-за возможного развития ICANS пациентам следует соблюдать осторожность (или избегать при наличии симптомов) при управлении автомобилем, езде на велосипеде или использовании тяжелых или потенциально опасных механизмов.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность эпкоритамаба оценивалась в нерандомизированном неконтролируемом исследовании с участием 382 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ВККЛ (N = 167), с фолликулярной лимфомой (N = 129) и с фолликулярной лимфомой (3-х ступенчатая схема введения доз N = 86) после двух или более линий системной терапии, в которое были включены все пациенты, которые получали эпкоритамаб в дозе 48 мг и получили по меньшей мере одну дозу эпкоритамаба.

Медиана длительности применения эпкоритамаба составила 4,9 месяца (диапазон: от 1 до 30 месяцев).

Наиболее распространенными побочными реакциями ($\geq 20\%$) были СВИЦ, реакции в месте инъекции, утомляемость, вирусная инфекция, нейтропения, мышечно-скелетная боль, лихорадка и диарея.

Серьезные нежелательные реакции отмечались у 50 % пациентов; наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией ($\geq 10\%$) являлся синдром высвобождения цитокинов (34 %). У четырнадцати пациентов (3,7%) развилась нежелательная реакция со смертельным исходом (пневмония у 9 (2,4%) пациентов, вирусная инфекция у 4 (1,0%) пациентов и ICANS у 1 (0,3%) пациента).

Нежелательные реакции, приведшие к отмене лечения, наблюдались у 6,8% пациентов. Отмена эпкоритамаба из-за пневмонии наблюдалась у 14 (3,7%) пациентов, вирусной инфекции — у 8 (2,1%) пациентов, утомляемости — у 2 (0,5 %) пациентов, а СВИЦ, ICANS или диарея — у 1 (0,3%) пациента каждая.

Отсрочка введения препарата из-за нежелательных реакций наблюдались у 42% пациентов. Нежелательными реакциями, приведшими к отсрочке введения препарата ($\geq 3\%$), были вирусные инфекции (17%), СВИЦ (11%), нейтропения (5,2%), пневмония (4,7 %), инфекции верхних дыхательных путей (4,2 %) и лихорадка (3,7 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях эпоритамаба (таблица 7), представлены по системно-органным классам (СОК) в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). При группировке по частоте встречаемости нежелательные реакции приведены в порядке убывания их серьезности.

Таблица 7. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ВККЛ или ФЛ, получавших эпоритамаб

Нежелательные реакции по системно-органному классу	Любой степени тяжести	Степень 3-4
Инфекции и инвазии		
Вирусная инфекция ^a	Очень часто	Часто
Пневмония ^b	Очень часто	Часто
Инфекция верхних дыхательных путей ^c	Очень часто	Часто
Грибковые инфекции ^d	Часто	
Сепсис ^e	Часто	Часто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		
Транзиторное усиление клинических проявлений опухоли	Часто	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Нейтропения ^f	Очень часто	Очень часто
Анемия ^g	Очень часто	Часто
Тромбоцитопения ^h	Очень часто	Часто
Лимфопения ⁱ	Очень часто	Часто
Фебрильная нейтропения	Часто	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы		
Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) ^j	Очень часто	Часто
Нарушения метаболизма и питания		
Снижение аппетита	Очень часто	Нечасто
Гипофосфатемия	Часто	Часто
Гипокалиемия	Часто	Часто
Гипомагниемия	Часто	Нечасто
Синдром лизиса опухоли ^k	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	Очень часто	Нечасто
Синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (ICANS) ^j	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны сердца		
Аритмия ^l	Часто	Нечасто

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Плевральный выпот	Часто	Часто
Желудочно-кишечные нарушения		
Боль в области живота ^m	Очень часто	Часто
Тошнота	Очень часто	Нечасто
Диарея	Очень часто	Нечасто
Рвота	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Сыпь ⁿ	Очень часто	
Кожный зуд	Часто	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		
Мышечно-скелетная боль ^o	Очень часто	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Утомляемость ^p	Очень часто	Часто
Реакции в месте введения ^q	Очень часто	
Лихорадка ^r	Очень часто	Часто
Отек ^s	Очень часто	Часто
Лабораторные и инструментальные данные		
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	Часто	Часто
Повышение уровня аспартатаминотрансферазы	Часто	Часто
Повышение уровня креатинина в крови	Часто	
Снижение уровня натрия в крови ^t	Часто	Нечасто
Повышение уровня щелочной фосфатазы	Часто	

Степень тяжести нежелательных явлений определялась в соответствии с Общими терминологическими критериями для оценки нежелательных явлений (СТСАС) версии 5.0 Национального института рака США (NCI).

^a Вирусная инфекция включает COVID-19, цитомегаловирусный хориоретинит, цитомегаловирусный колит, цитомегаловирусную инфекцию, реактивацию цитомегаловирусной инфекции, вирусный гастроэнтерит, простой герпес, реактивация простого герпеса, герпесвирусная инфекция, опоясывающий герпес, оральный герпес, постковидный синдром и инфекции вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая.

- ^b Пневмония включает в том числе пневмонию, вызванную COVID-19.
- ^c Инфекция верхних дыхательных путей включает ларингит, фарингит, респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию, ринит, риновирусную инфекцию и инфекцию верхних дыхательных путей.
- ^d Грибковая инфекция включает кандидозную инфекцию, кандидоз пищевода, кандидоз полости рта и орофарингеальный кандидоз.
- ^e Сепсис включает бактериемию, сепсис и септический шок.
- ^f Нейтропения включает нейтропению, снижение количества нейтрофилов.
- ^g Анемия включает анемию и снижение уровня ферритина в сыворотке крови.
- ^h Тромбоцитопения включает снижение количества тромбоцитов и тромбоцитопению.
- ⁱ Лимфопения включает снижение количества лимфоцитов и лимфопению.
- ^j Нежелательные реакции СВЦ и ICANS были оценены на основе критериев Американского общества трансплантологии и клеточной терапии (ASTCT).
- ^k Клинический синдром лизиса опухоли был оценен на основе критериев Каира-Бишопа.
- ^l Аритмия включает брадикардию, синусовую брадикардию, синусовую тахикардию, наджелудочковую тахикардию и тахикардию.
- ^m Боль в области живота включает дискомфорт в животе, боль в животе, боль в нижней части живота, боль в верхней части живота и болезненность в области живота.
- ⁿ Сыпь включает эритематозную сыпь, макулярную сыпь, макуло-папулезную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь, пустулезную сыпь и везикулярную сыпь.
- ^o Мышечно-скелетная боль включает боль в спине, боль в костях, боль в боку, мышечно-скелетную боль в груди, мышечно-скелетную боль, миалгию, боль в шее, не связанную с сердцем боль в груди, боль, боль в конечностях и боль в позвоночнике.
- ^p Утомляемость включает астению, утомляемость и апатичность.
- ^q Реакции в месте инъекции включают кровоподтек, эритему, гипертрофию, воспаление, уплотнение, уплотнение, отек, боль, зуд, сыпь, реакцию, отечность и крапивницу (в месте инъекции каждое).
- ^r Лихорадка включает лихорадку и повышение температуры тела.
- ^s Отек включает отек лица, генерализованный отек, отек, периферический отек, периферическую отечность, отек и отечность лица.
- ^t Снижение уровня натрия в крови включает снижение уровня натрия в крови и гипонатриемию.

Прочие нежелательные реакции: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) (см. раздел 4.4).

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ)

2-х ступенчатая схема повышения дозы (крупноклеточная В-клеточная лимфома и фолликулярная лимфома)

СВЦ любой степени тяжести отмечался у 58 % (171/296) пациентов с крупноклеточной В-клеточной лимфомой и фолликулярной лимфомой, получавших эпоритамаб при 2-х ступенчатой схеме повышения доз. Частота возникновения СВЦ 1-й степени тяжести составила 35 %, 2-й степени тяжести — 21 % и 3-й степени тяжести — 2,4 %.

Рецидивирующий СВЦ наблюдался у 21 % пациентов. СВЦ любой степени наблюдался у 9,8 % пациентов после первичной дозы (цикл 1, день 1); у 13 % после промежуточной дозы (цикл 1, день 8); у 51 % после первой полной дозы (цикл 1, день 15), у 6,5 % после второй полной дозы (цикл 1, день 22) и у 3,7 % после третьей полной дозы (цикл 2, день 1) или позже. Медиана времени до начала СВЦ с момента последней введенной дозы эпоритамаба составило 2 дня (диапазон: от 1 до 12 дней). Медиана времени до начала СВЦ после первой полной дозы составило 19,3 часа (диапазон: от 0,1 до 7 дней). СВЦ разрешился у 99 % пациентов, а медиана продолжительности событий СВЦ составила 2 дня (диапазон от 1 до 54 дней). Из 171 пациентов, у которых наблюдался СВЦ, наиболее распространенными признаками и симптомами СВЦ были лихорадка (99 %), гипотензия (32 %) и гипоксия (16 %). Другие признаки и симптомы СВЦ у более чем 3 % пациентов включали озноб (11 %), тахикардию (включая синусовую тахикардию (11 %)), головную боль (8,2 %), тошноту (4,7 %) и рвоту (4,1 %). Транзиторное повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ или АСТ $> 3 \times$ ВПН) сочеталось с СВЦ у 2,4 % пациентов. См. разделы 4.2 и 4.4 для получения рекомендаций по мониторингу и лечению.

3-х ступенчатая схема повышения дозы при фолликулярной лимфоме

СВЦ любой степени тяжести отмечался у 49% (42/86) пациентов с фолликулярной лимфомой, получавших эпоритамаб при 3-х ступенчатой схеме повышения доз. Частота возникновения СВЦ 1-й степени тяжести составила 40 %, 2-й степени тяжести — 9 %. СВЦ 3 степени и выше не зарегистрировано. Рецидивирующий СВЦ наблюдался у 23 % пациентов. Большинство случаев СВЦ произошло во время первого цикла – 48% пациентов перенесли это явление. СВЦ наблюдался у 12 % пациентов после первичной дозы (цикл 1, день 1); у 5,9 % после промежуточной дозы (цикл 1, день 8); у 15 % после второй промежуточной дозы (цикл 1, день 15) и у 37% после первой полной дозы (цикл 1, день 22). Медиана времени до начала СВЦ с момента последней введенной дозы эпоритамаба составило 59 часов (диапазон: от 1 до 8 дней). Медиана времени до начала после первой полной дозы составило 61 час (диапазон: от 1 до 8 дней). СВЦ разрешился у 100 % пациентов, а медиана продолжительности событий СВЦ составила 2 дня (диапазон от 1 до 14 дней).

Серьезные нежелательные реакции, вызванные СВЦ, возникли у 28% пациентов, получавших эпоритамаб. Задержки применения препарата из-за СВЦ произошли у 19% пациентов, получавших эпоритамаб.

Из 42 пациентов, у которых наблюдался СВЦ, наиболее распространенными ($\geq 10\%$) признаками и симптомами СВЦ были лихорадка (100%) и гипотензия (14 %). В дополнение к применению кортикостероидов тоцилизумаб применялся для лечения приступа СВЦ у 12% пациентов.

Синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (ICANS)

ICANS отмечался у 4.7% (18/382) пациентов, получавших эпоритамаб; в 3,1 % случаев степень тяжести была первой, а в 1,3 % случаев — второй. У одного пациента (0,3 %) возник синдром ICANS 5-й степени тяжести (с летальным исходом). Медиана времени до появления первых признаков ICANS с начала применения эпоритамаба (цикл 1, день 1) составила 18 дней (диапазон: от 8 до 141 дней). Синдром ICANS прошел у 94 % (17/18) пациентов, которым проводилась поддерживающая терапия. Медиана времени до

устранения ICANS составила 2 дня (диапазон: от 1 до 9 дней). Из 18 пациентов с ICANS у 11 % пациентов синдром ICANS возник до развития СВИЦ, у 44 % — одновременно с СВИЦ, у 17 % — после развития СВИЦ и у 28 % — при отсутствии СВИЦ.

Серьезные инфекции

В-крупноклеточная лимфома

Серьезные инфекции любой степени отмечались у 25% (41/167) пациентов с ВККЛ, получавших эпоритамаб. Наиболее распространенными серьезными инфекциями являлись COVID-19 (6,6 %), пневмония, вызванная COVID-19 (4,2 %), пневмония (3,6 %), сепсис (2,4 %), инфекция верхних дыхательных путей (1,8 %), бактериемия (1,2 %) и септический шок (1,2 %). Серьезные инфекции, закончившиеся летальным исходом, возникли у 4 (2,4 %) пациентов. Медиана времени до начала первой серьезной инфекции с начала лечения эпоритамабом (цикл 1, день 1) составило 56 дней (диапазон: от 4 до 631 дня), медиана продолжительности составила 15 дней (диапазон: от 4 до 125 дней). Инфекционные осложнения 5 степени произошли у 7 (4,2 %) пациентов.

Фолликулярная лимфома

Серьезные инфекции любой степени отмечались у 32% (68/215) пациентов с фолликулярной лимфомой, получавших эпоритамаб. Наиболее распространенными серьезными инфекциями являлись COVID-19 (8,8 %), пневмония, вызванная COVID-19 (5,6 %), пневмония (3,7 %), инфекция мочевыводящих путей (1,9 %) и пневмоцистная пневмония (1,4 %). Медиана времени до начала первой серьезной инфекции с начала лечения эпоритамабом (цикл 1, день 1) составило 81 дней (диапазон: от 1 до 636 дней), медиана продолжительности составила 18 дней (диапазон: от 4 до 249 дней). Инфекционные осложнения 5 степени произошли у 8 (3,7%) пациентов, 6 (2,8%) из которых были связаны с COVID-19 или пневмонией, вызванной COVID-19.

Нейтропения

Нейтропения любой степени наблюдалась у 28 % (105/382) пациентов, включая 23 % событий 3-4 степени. Медиана времени до начала первого события нейтропении/снижения количества нейтрофилов составило 65 дней (диапазон: от 2 до 750 дней), медиана продолжительности составила 15 дней (диапазон: от 2 до 415 дней). Из 105 пациентов, у которых наблюдались явления нейтропении/снижения количества нейтрофилов, 61 % получали гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) для лечения нежелательного явления.

Синдром лизиса опухоли

Синдром лизиса опухоли наблюдался у 1,0% (4/382) пациентов. Медиана времени до появления симптомов составила 18 дней (от 8 до 33 дней), а медиана продолжительности — 3 дня (от 2 до 4 дней).

Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли

Транзиторное усугубление клинических проявлений опухоли произошло у 1,6% (6/382) пациентов, все события были 2-й степени. Медиана времени до начала составило 19,5 дней

(диапазон от 9 до 34 дней), а медиана продолжительности составила 9 дней (диапазон от 1 до 50 дней).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

В случае передозировки следует осуществлять наблюдение за пациентом для выявления любых признаков или симптомов нежелательных реакций и проведения соответствующей поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; другие моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами.

Код АТХ: L01FX27.

Механизм действия

Эпкоритамаб представляет собой гуманизированное IgG1-биспецифическое антитело, которое связывается с внеклеточным эпитопом CD20 на В-клетках и с CD3 на Т-клетках. CD20 экспрессируется на большинстве В-клеточных лимфом и лейкозов человека, а также на В-клетках периферической крови, но не на гемопоэтических стволовых клетках или плазматических клетках. Активность эпкоритамаба обусловлена одновременным взаимодействием с экспрессирующими CD20 опухолевыми клетками и эндогенными Т-клетками, экспрессирующими CD3, которое вызывает специфическую активацию Т-клеток и опосредованное уничтожение Т-клетками клеток, экспрессирующих CD20, поскольку эпкоритамаб не имеет прямых иммунных эффекторных механизмов.

Fc-фрагмент эпкоритамаба неактивен, что предотвращает активацию независимых от мишеней иммунных эффекторных механизмов, таких как антителозависимая клеточная цитотоксичность, комплементзависимая клеточная цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз.

Фармакодинамические эффекты

Эпкоритамаб вызывал быстрое и устойчивое истощение циркулирующих В-клеток (определяемое как уменьшение числа В-клеток $CD19 < 10$ клеток/мкл у субъектов, у которых обнаруживались В-клетки в начале лечения) к 15-му дню 1-го цикла, которая поддерживалась, пока пациенты продолжали лечение. Последующее лечение эпкоритамабом вызывало раннюю активацию циркулирующих Т-клеток, а затем увеличение числа Т-клеток по сравнению с исходным уровнем.

После подкожного введения эпкоритамаба временное и умеренное повышение уровней некоторых циркулирующих цитокинов (ИФН- γ , ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-2 и ИЛ-10) происходило в основном после введения первой полной дозы (48 мг), с максимальным значением в период от 1 до 4 дней после дозирования. Показатели возвращались к исходному уровню перед последующим введением полной дозы, однако после 1-го цикла также могло наблюдаться повышение уровня цитокинов.

После подкожного введения эпкоритамаба по рекомендуемой 3-х ступенчатой схеме повышения доз у пациентов с ФЛ медиана уровня ИЛ-6, связанного с риском развития СВИЦ, оставалась стабильно низкой после каждой дозы в цикле 1 и далее, особенно после первой полной дозы, по сравнению с пациентами, получавшими эпкоритамаб по 2-х ступенчатой схеме повышения доз.

Иммуногенность

Обычно обнаруживались антитела к лекарственному препарату. Частота образующихся антител к лекарственному препарату при терапии препаратом с 2-х ступенчатой схемой повышения доз (0,16/0,8/48 мг) в комбинированной популяции ДВККЛ и ФЛ составила 3,4 % (3,4 % положительных, 93,9 % отрицательных и 2,7% неопределенных пациентов, N = 261 пациентов, подлежащих обследованию) и 3,3 % (3,3 % положительных, 95% отрицательных и 1,7 % неопределенных пациентов N = 60 пациентов, подлежащих обследованию).

Частота образующихся антител к лекарственному препарату при терапии препаратом с 3-х ступенчатой схемой повышения доз (0,16/0,8/3/48 мг) в оптимизационной когорте ФЛ составила 7 % (7 % положительных, 91,5 % отрицательных и 1,4% неопределенных пациентов, N = 71 пациентов, подлежащих обследованию) в исследовании GCT3013-01. Пациент классифицируется как неопределенный, если на начальном этапе у пациента подтвержден положительный результат на антитела к лекарственному препарату, но нет подтвержденного положительного результата в истории лечения или, если подтвержденный положительный результат на антитела к лекарственному препарату в карте лечения равен или ниже исходного уровня.

Доказательств влияния антител к лекарственному препарату на фармакокинетику, эффективность или безопасность не наблюдалось, однако данные все еще ограничены. Нейтрализующие антитела не оценивались.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование GCT3013-01— это открытое многокогортное многоцентровое исследование, проводившееся с целью оценки эпоритамаба в качестве монотерапии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной В-крупноклеточной лимфомой (ВККЛ), в том числе с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), прошедших не менее двух линий системной терапии. Исследование включает в себя часть эскалации дозы и часть расширения. Часть расширения исследования включала когорту агрессивной неходжкинской лимфомы (аНХЛ), когорту индолентной НХЛ (иНХЛ) и когорту мантийноклеточной лимфомы (МКЛ). Основная когорта аНХЛ состояла из пациентов с ВККЛ (N=157), включая пациентов с ДВККЛ (N=139, 12 пациентов из которых имели перестройки MYC, BCL2 и/или BCL6, т.е. ДН/ТН), с В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности (N=9), с фолликулярной лимфомой 3В степени (ФЛ) (N=5) и пациентов с первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой (ПМВКЛ) (N=4). В когорте ДВККЛ 29 % (40/139) пациентов имели трансформированную ДВККЛ, возникшую из индолентной лимфомы. Пациенты, включенные в исследование, должны были иметь документированную CD20+ зрелую В-клеточную опухоль в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года или классификацией ВОЗ 2008 года на основе репрезентативного патогистологического отчета, неудачную предыдущую аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или не подходящие для аутологичной ТГСК, пациенты с количеством лимфоцитов $< 5 \times 10^9/\text{л}$ и пациенты с по крайней мере 1 предшествующей терапией, содержащей моноклональные антитела к CD20.

В исследование не включались пациенты с поражением лимфомой центральной нервной системы (ЦНС), предыдущим лечением аллогенной ТГСК или трансплантацией солидных органов, с хроническими текущими инфекционными заболеваниями, любые пациенты с известным нарушением иммунитета Т-клеток, клиренсом креатинина менее 45 мл/мин, аланинаминотрансферазой > 3 раза выше верхней границы нормы, фракцией сердечного выброса менее 45 % и известным клинически значимым сердечно-сосудистым заболеванием. Эффективность оценивалась у 139 пациентов с ДВККЛ, которые получили по крайней мере одну дозу эпоритамаба подкожно в циклах по 4 недели, т. е. 28 дней. Эпоритамаб в качестве монотерапии вводился следующим образом:

- Цикл 1: эпоритамаб в дозе 0,16 мг в день 1, затем в дозе 0,8 мг в день 8, потом в дозе 48 мг в дни 15 и 22
- Циклы 2–3: эпоритамаб в дозе 48 мг в дни 1, 8, 15 и 22
- Циклы 4–9: эпоритамаб в дозе 48 мг в дни 1 и 15
- Начиная с цикла 10: эпоритамаб в дозе 48 мг в день 1

Пациенты продолжали получать эпоритамаб до начала прогрессирования заболевания или до возникновения признаков непереносимой токсичности.

Демографические и исходные клинические характеристики представлены в таблице 7.

Таблица 8. Демографические и исходные клинические характеристики пациентов с ДВККЛ, участвовавших в исследовании GCT3013-01

Характеристики	
Возраст	
Медиана, лет(мин–макс)	66 (22, 83)
< 65 лет, n (%)	66 (47)
от 65 до < 75 лет, n (%)	44 (32)
≥ 75 лет, n (%)	29 (21)
Мужчины, n (%)	85 (61)
Раса, n (%)	
Европеоиды	84 (60)
Азиатская	27 (19)
Другое	5 (4)
Неизвестно	23 (17)
Функциональный статус по шкале ECOG, n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Стадия заболевания ^c при первичной диагностике, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Количество предшествующих линий противолимфомной терапии	
Медиана (мин–макс)	3 (2, 11)
2; n (%)	41 (30)
3; n (%)	47 (34)
≥4; n (%)	51 (37)
Происхождение ДВККЛ, n (%)	
ДВККЛ <i>de novo</i>	97 (70)
ДВККЛ возникла из индолентной лимфомы	40 (29)
Результаты FISH по данным центральной лаборатории ^d (n = 88)	
Лимфома Double-hit/Triple-hit, n (%)	12 (14)
Предшествующая аутологичная ТГСК	26 (19)
Предшествующая терапия, n (%)	
Предшествующая CAR-T-клеточная терапия	53 (38)
Первичная резистентность ^a	82 (59)

Резистентность к ≥ 2 последовательным линиям предшествующей противолимфомной терапии ^b	104 (75)
Резистентность к последней линии системной противоопухолевой терапии ^b	114 (82)
Резистентность к предшествующей терапии антителами к CD20	117 (84)
Резистентность к CAR-T-клеточной терапии	39 (28)
^a Считается, что у пациента первичная резистентность, если у него имеется резистентность к первой линии противолимфомной терапии. ^b Считается, что у пациента резистентность, если у пациента наблюдается прогрессирование заболевания во время терапии или прогрессирование заболевания в течение < 6 месяцев после завершения терапии. Пациент считается рецидивирующим, если у пациента наблюдался рецидив заболевания ≥ 6 месяцев после завершения терапии. ^c по системе Анн-Арбор ^d Post hoc FISH исследование было проведено центральной лабораторией с использованием имеющихся диагностических образцов исходные образцы опухолевой ткани 88 пациентов с ДВККЛ.	

Первичной конечной точкой эффективности была частота общего ответа (ОЧО), определенная по критериям Лугано (2014) по оценке Независимого наблюдательного комитета (ННК). Медиана времени наблюдения составила 15,7 месяцев (диапазон: от 0,3 до 23,5 месяцев). Медиана продолжительности воздействия составила 4,1 месяца (диапазон: от 0 до 23 месяцев).

Таблица 9. Данные об эффективности препарата у пациентов с ДВККЛ^a, участвовавших в исследовании GCT3013-01^c

Показатели, оценивавшиеся ННК	Эпкоритамаб (n = 139)
ЧОО ^a : n (%)	86 (62)
(95 % ДИ)	(53,3, 70)
ПО ^b : n (%)	54 (39)
(95 % ДИ)	(30,7, 47,5)
ЧО: n (%)	32 (23)
(95 % ДИ)	(16,3, 30,9)
ДО	
Медиана , месяцы (95 % ДИ)	15,5 (9,7, НД)
ДПО ^b	
Медиана в месяцах (95 % ДИ)	НД (12,0, НД)
ВДО: медиана в месяцах (диапазон)	1,4 (1, 8,4)

ДИ — доверительный интервал; ПО — полный ответ; ДО — длительность ответа; ДПО — длительность полного ответа; ННК — Независимый наблюдательный комитет; ОЧО — общая частота ответа; ЧО — частичный ответ; ВДО — время до ответа
^a Согласно оценке Независимого наблюдательного комитета (ННК) по критериям Лугано (2014 г.)
^b Включая пациентов с первоначальным прогрессированием заболевания (ПЗ) по Лугано или неопределенным ответом по LYRIC, которые впоследствии достигли ЧО/ПО.

Медиана времени до ПО составила 2,6 месяца (диапазон: 1,2–10,2 месяца).

Фолликулярная лимфома

Исследование GCT3013-01 — это открытое многокогортное многоцентровое исследование, проводившееся с целью оценки эпоритамаба в качестве монотерапии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфомой (ФЛ), прошедших не менее двух линий системной терапии. Исследование включает в себя часть эскалации дозы, часть расширения когорты и часть оптимизации, изучавшей 3-х ступенчатую схему повышения доз. Часть расширения исследования включала когорту агрессивной неходжкинской лимфомы (аНХЛ), когорту индолентной НХЛ (иНХЛ) и когорту мантийноклеточной лимфомы (МКЛ). Основная когорта иНХЛ включала пациентов с ФЛ. Пациенты, включенные в исследование, должны были иметь документированную зрелую В-клеточную неоплазму CD20+ в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года или классификацией ВОЗ 2008 года на основе репрезентативного патологического отчета с гистологически подтвержденной ФЛ 1-3А при первоначальном диагнозе без клинических или патоморфологических доказательств трансформации. Все пациенты имели рецидивирующее или рефрактерное к последней предшествующей линии терапии заболевание и ранее получили как минимум 2 линии системной противоопухолевой терапии, включая как минимум 1 линию терапии, содержащую моноклональные антитела к CD20, и алкилирующий агент или леналидомид. В исследование не включались пациенты с лимфомой, с поражением ЦНС аллогенной ТГСК или трансплантацией органов, текущими активными инфекционными заболеваниями, любые пациенты с известным нарушением Т-клеточного иммунитета, клиренсом креатинина менее 45 мл/мин, аланинаминотрансферазой >3 раз выше верхней границы нормы и фракцией сердечного выброса менее 45%. Эффективность оценивалась у 128 пациентов, которым эпоритамаб вводили подкожно (п/к) циклами по 4 недели, т. е. 28 дней. Эпоритамаб вводили в качестве монотерапии по двухэтапной схеме постепенного увеличения дозы следующим образом:

- Цикл 1: эпоритамаб в дозе 0,16 мг в день 1, затем в дозе 0,8 мг в день 8, потом в дозе 48 мг в дни 15 и 22
- Циклы 2–3: эпоритамаб в дозе 48 мг в дни 1, 8, 15 и 22
- Циклы 4–9: эпоритамаб в дозе 48 мг в дни 1 и 15
- Начиная с цикла 10: эпоритамаб в дозе 48 мг в день 1

Пациенты продолжали получать элкоритамаб до начала прогрессирования заболевания или до возникновения признаков непереносимой токсичности.

Среднее количество начатых циклов составило 8, при этом 60% пациентов получили 6 циклов.

Демографические и исходные клинические характеристики представлены в таблице 10.

Таблица 10. Демографические и исходные клинические характеристики пациентов с ФЛ, участвовавших в исследовании GCT3013-01

Характеристики	(n = 128)
Возраст	
Медиана, лет (мин–макс)	65 (39, 84)
< 65 лет, n (%)	61 (48)
от 65 до < 75 лет, n (%)	50 (39)
≥ 75 лет, n (%)	17 (13)
Мужчины (%)	79 (62)
Раса, n (%)	
Европеоиды	77 (60)
Монголоиды	7 (6)
Другое	2 (1,6)
Неизвестно	42 (33)
Функциональный статус по шкале ECOG, n (%)	
0	70 (55)
1	51 (40)
2	7 (6)
Количество предшествующих линий терапии n (%)	
Медиана (мин–макс)	3 (2, 9)
2	47 (37)
3	41 (32)
≥4	40 (31)
Стадия заболевания ^a при постановке диагноза, (%)	
III/ IV	109 (85)
FLIPI ^b исходно, n (%)	
2	31 (24)
3- 5	78 (61)
Массивная лимфаденопатия, n (%)	33 (26)

Предшествующая терапия; n (%)	
Аутологичная трансплантация стволовых клеток	24 (19)
Терапия химерными антигенными рецепторами (CAR)-T-клетками	6 (5)
Терапия ритуксимабом плюс леналидомидом	27 (21)
PI3Kc ингибитор	82 (59)
Прогрессирование заболевания в течение 24 месяцев после первой системной терапии	67 (52)
Резистентность к:	
≥ 2 последовательным линиям предшествующей противолимфомной терапии	70 (55)
Последней линии системной противоопухолевой терапии	88 (69)
Предшествующей терапии моноклональными антителами против CD20	114 (82)
Моноклональным антителам против CD20 и алкилирующей терапии	90 (70)
^a по системе Анн-Арбор ^b Международный прогностический индекс для фолликулярных лимфом ^c Фосфоинозитол-3-киназа	

Первичной конечной точкой эффективности была частота общего ответа (ОЧО), определенная по критериям Лугано (2014) по оценке Независимого наблюдательного комитета (ННК). Медиана времени наблюдения длительности ответа составила 16,2 месяцев (диапазон: от 0,3 до 23,5 месяцев). Результаты эффективности обобщены в таблице 11.

Таблица 11. Данные об эффективности препарата у пациентов с ФЛ^a, участвовавших в исследовании GCT3013-01

Показатели, оценивавшиеся ННК	Эпкоритамаб (n = 128)
ЧОО: n (%)	106 (83)
(95 % ДИ)	(75,1, 88,9)
ПО: n (%)	81 (63)
(95 % ДИ)	(54,3, 71,6)

ЧО: n (%)	25 (20)
(95 % ДИ)	(13,1, 27,5)
ДО	
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	21,4 (13,7, НД)
ДПО ^b	
Медиана, месяцы (95 % ДИ)	НД (21,4, НД)
12-месячная ДПО, % (95% ДИ)	78,6 (67,3, 86,4)
ВДО: месяцы (диапазон)	1,4 (1,3)
ДИ — доверительный интервал; ПО — полный ответ; ДО — длительность ответа; ДПО — длительность полного ответа; ННК — Независимый наблюдательный комитет; ЧОО — частота общего ответа; ВБП — выживаемость без прогрессирования ; ВДО — время до ответа ^a Согласно оценке Независимого наблюдательного комитета (ННК) по критериям Лугано (2014 г.) ^b Включая пациентов с первоначальным прогрессированием заболевания (ПЗ) по Лугано или неопределенным ответом по LYRIC, которые впоследствии достигли ЧО/ПО.	

Медиана времени до ПО составила 1,5 месяца (диапазон: 1,2–11,1 месяца).

5.2. Фармакокинетические свойства

Популяционная фармакокинетика эпоритамаба после его подкожного введения была описана с использованием двухкомпонентной модели с подкожной абсорбцией первого порядка и мишень-опосредованной элиминацией препарата. Наблюдали фармакокинетическую вариабельность эпоритамаба от умеренной до высокой степени, которая характеризовалась межиндивидуальной вариабельностью, коэффициент вариации (CV) для фармакокинетических параметров эпоритамаба находился в диапазоне от 25,7 % до 137,5 %.

У пациентов с ДВКЛ, участвовавших в исследовании GCT3013-01, на основе индивидуально оцененных экспозиций с использованием популяционного фармакокинетического моделирования применение после рекомендуемой двухэтапной схемы повышения дозы подкожно эпоритамаба в дозе 48 мг, среднее геометрическое значение (% CV) максимальной концентрации ($C_{\max}$) эпоритамаба составляет 10,8 мкг/мл (41,7%), а площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» от начального момента времени до 7 дня ($AUC_{(0-7d)}$) — 68,9 дня* мкг/мл (45,1%) в конце недельного режима дозирования. Остаточная концентрация препарата в плазме крови (C_{trough}) на 12-й неделе составляет 8,4 (53,3%) мкг/мл. Среднее геометрическое значение (% CV) максимальной концентрации ($C_{\max}$) эпоритамаба составляет 7,52 мкг/мл (41,1%), а площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» от начального момента времени до 14 дня ($AUC_{(0-14d)}$) — 82,6 дня* мкг/мл (49,3%) в конце применения 1 раз в две недели. Остаточная концентрация препарата в плазме крови (C_{trough}) для графика применения 1 раз в две недели составляет 4,1 (73,9%) мкг/мл. Среднее геометрическое значение (% CV) максимальной концентрации ($C_{\max}$) эпоритамаба составляет 4,76 мкг/мл (51,6%), а площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» от

начального момента времени до 28 дня ($AUC_{(0-28d)}$) составляет 74,3 дня* мкг/мл (69,5%) в равновесном состоянии в течение графика применения 1 раз в 4 недели. Остаточная концентрация препарата в плазме крови (C_{trough}) для графика применения 1 раз в 4 недели составляет 1,2 (130%) мкг/мл.

Параметры экспозиции эпокоритамаба у пациентов с ФЛ соответствовали параметрам экспозиции, наблюдаемым у пациентов с ДВККЛ. Экспозиция эпокоритамаба у пациентов с ФЛ, получавших 3-х ступенчатую схему повышения доз и 2-х ступенчатую схему повышения доз являются сопоставимыми, за исключением временного снижения минимальных концентраций, как и ожидалось, на 15-ый день 1-го цикла после второй промежуточной дозы (3 мг) с 3-х ступенчатой схемой повышения доз в сравнении с первой полной дозой 48 мг при 2-х ступенчатой схеме повышения доз.

Абсорбция

Время достижения максимальной концентрации (t_{max}) составило 3–4 дня у пациентов с ДВККЛ, получавших полную дозу 48 мг.

Распределение

На основе популяционной фармакокинетической модели выявили, что среднее геометрическое значение (% CV) кажущегося объема распределения в центральном компартменте (V_1) составило 8,27 л (27,5 %), а кажущийся объем распределения в равновесном состоянии — 25,6 л (81,8%).

Биотрансформация

Метаболический путь эпокоритамаба не изучался. Ожидается, что, как и другие белковые лекарственные препараты, эпокоритамаб будет расщепляться на небольшие пептиды и аминокислоты путем катаболизма.

Элиминация

Ожидается, что эпокоритамаб будет подвергаться насыщаемому мишень-опосредованному клиренсу. Среднее геометрическое (% CV) клиренса (л/день) составило 0,441 (27,8 %). Период полувыведения ($t_{1/2}$) эпокоритамаба зависит от концентрации. Средний геометрический $t_{1/2}$ полной дозы эпокоритамаба (48 мг), полученный с помощью популяционной фармакокинетической модели, варьировался от 22 до 25 дней в зависимости от частоты дозирования.

Особые группы пациентов

Не наблюдалось клинически значимых изменений фармакокинетики эпокоритамаба в зависимости от возраста (от 20 до 89 лет), пола или расы/этнической принадлежности (европеоиды, азиаты и другие), нарушения функции почек легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина $[CL_{CR}] \geq 30$ мл/мин до < 90 мл/мин) и нарушения функции печени легкой степени (общий билирубин $\leq$ ВГН и АСТ $>$ ВГН или общий билирубин в 1–1,5 раза выше ВГН и любой АСТ) после учета различий в массе тела. Пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности ($CL_{CR} < 30$ мл/мин) или нарушением функции печени тяжелой степени (общий билирубин более чем в 3 раза выше ВГН и любое значение АСТ) не исследовали.

Имеются очень ограниченные данные о фармакокинетике эпкоритамаба при нарушении функции печени средней степени (общий билирубин $> 1,5\text{--}3$ раза выше ВГН и любая активность АСТ). Таким образом, фармакокинетика эпкоритамаба в этих популяциях неизвестна.

Как и в случае с другими лекарственными препаратами на основе терапевтических белков, масса тела (от 39 до 172 кг) оказывает статистически значимое влияние на фармакокинетику эпкоритамаба. Однако этот эффект не является клинически значимым для разных категорий массы тела (< 65 кг, $65\text{--}85$ кг, ≥ 85 кг).

Дети

Фармакокинетика эпкоритамаба у детей не установлена.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические фармакологические и/или токсикологические исследования

Исследования репродуктивной или внутриутробной токсичности эпкоритамаба на животных не проводились. У яванских макак наблюдались эффекты, которые в целом соответствовали фармакологическому механизму действия эпкоритамаба. К таким эффектам относились дозозависимые нежелательные клинические явления (включая рвоту, снижение активности и смерть [при высоких дозах]) и высвобождение цитокинов, обратимые гематологические изменения, обратимое истощение пула В-лимфоцитов в периферической крови, а также обратимое уменьшение насыщенности вторичной лимфоидной ткани лимфоцитами.

Мутагенность

Исследования мутагенности эпкоритамаба не проводились.

Канцерогенность

Исследования канцерогенности эпкоритамаба не проводились.

Влияние на фертильность

Исследования на животных, в которых оценивалось влияние эпкоритамаба на фертильность, не проводились. Тем не менее, в исследовании общей токсичности эпкоритамаба продолжительностью 5 недель его внутривенное введение в дозе до 1 мг/кг один раз в неделю не приводило к токсическим изменениям в репродуктивных органах у самцов и самок яванских макак. Показатели площади под кривой "концентрация–время" (усредненные по времени за 7 дней) при высокой дозе у яванских макак были аналогичны показателям у пациентов ($AUC_{(0-7d)}$), получавших рекомендуемую дозу.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия ацетата тригидрат

Уксусная кислота ледяная

D-Сорбитол

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

После первого вскрытия

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °С, из которых до 12 часов раствор может храниться при комнатной температуре (20–25 °С).

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре 2–8 °С, если приготовление осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях. Минимизируйте воздействие дневного света.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке для защиты от света.

Не замораживать.

Не встряхивать.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,8 мл во флакон из бесцветного борсиликатного стекла типа I (Евр. Фарм.), укупоренный резиновой пробкой с фторполимерным покрытием и надетым сверху алюминиевым колпачком с отщелкивающимся верхом. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении и применении

Подготовка и введение

Внимательно прочитайте этот раздел перед приготовлением эпоритамаба. Определенные дозы (начальная доза (0,16 мг) и промежуточная доза (0,8 мг)) эпоритамаба требуют разведения перед введением. Эпоритамаб можно разводить двумя различными способами: с использованием пустых стерильных флаконов и с использованием только стерильных шприцев.

Следуйте всем инструкциям по приготовлению, как указано ниже, поскольку неправильное приготовление может привести к неправильной дозе.

Эпкоритамаб должен быть приготовлен и введен подкожно под наблюдением медицинского работника, квалифицированного в области противоопухолевой терапии.

Каждый флакон эпкоритамаба предназначен только для одноразового применения.

Каждый флакон содержит избыточный объем препарата, позволяющий извлечь необходимое количество для инъекции.

Эпкоритамаб вводится циклами по 28 дней в соответствии со схемой дозирования, приведенной в разделе 4.2.

Перед введением раствор следует осмотреть визуально на наличие посторонних частиц и изменение окраски. Раствор для инъекций должен представлять собой прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или желтоватый раствор. Не используйте препарат, если раствор изменил цвет, помутнел или в нем присутствуют посторонние частицы.

Приготовление эпкоритамаба

Эпкоритамаб должен быть приготовлен в асептических условиях. Фильтрация разведенного раствора не требуется.

Приготовление разведенного эпкоритамаба методом пустых стерильных флаконов

Инструкция для приготовления начальной дозы 0,16 мг - требуется 2 разведения - приготовление с использованием пустых стерильных флаконов

Для каждого этапа используйте новый шприц, флакон и иглу соответствующего размера.

- | |
|---|
| 1) Подготовьте флакон к использованию
а) Достаньте 1 флакон препарата Эпкинли, раствор для подкожного введения, 4 мг/0,8 мл (1 флакон объемом 0,8 мл содержит 4 мг эпкоритамаба) из холодильника.
б) Дайте флакону согреться до комнатной температуры не более 1 часа.
в) Аккуратно перемешайте содержимое флакона осторожными вращающими движениями.
НЕ переворачивайте, НЕ встряхивайте и сильно НЕ трясите флакон. |
| 2) Выполните первое разведение
а) Используйте пустой флакон подходящего объема. Пометьте этот флакон как «разведение А».
б) Перенесите 0,8 мл эпкоритамаба во флакон с этикеткой «разведение А».
в) Перенесите 4,2 мл 0,9% раствора натрия хлорида во флакон с этикеткой «разведение А».
г) Аккуратно перемешайте флакон с разведением А в течение 30–45 секунд. |
| 3) Выполните второе разведение
а) Используйте пустой флакон подходящего объема. Пометьте этот флакон как «разведение Б».
б) Перенесите 2 мл раствора из флакона с этикеткой «разведение А» во флакон с этикеткой «разведение Б». Флакон «разведение А» больше не нужен.
в) Перенесите 8 мл 0,9% раствора натрия хлорида во флакон с этикеткой «разведение Б».
г) Аккуратно перемешайте флакон с разведением Б в течение 30–45 секунд. |
| 4) Наберите препарат |

а) Наберите 1 мл раствора из флакона с этикеткой «разведение Б» из флакона в шприц для проведения подкожной инъекции.
5) Подпишите шприц наименованием лекарственного препарата Напишите на шприце дозу (0,16 мг), дату и время суток. Информацию о хранении разведенного раствора эпкоритамаба см. в разделе 6.3.
6) Утилизируйте одноразовый флакон и любое неиспользованное количество Эпкили в соответствии с местными требованиями.

Инструкция для приготовления начальной дозы 0,8 мг – требуется 1 разведение - приготовление с использованием пустых стерильных флаконов

Для каждого этапа используйте новый шприц, флакон и иглу соответствующего размера.

1) Подготовьте флакон к использованию а) Достаньте 1 флакон препарата Эпкили, раствор для подкожного введения, 4 мг/0,8 мл (1 флакон объемом 0,8 мл содержит 4 мг эпкоритамаба). б) Дайте флакону согреться до комнатной температуры не более 1 часа. в) Аккуратно перемешайте содержимое флакона осторожными вращающими движениями. НЕ переворачивайте, НЕ встряхивайте и сильно НЕ трясите флакон.
2) Выполните разведение а) Используйте пустой флакон подходящего объема. Пометьте этот флакон как «разведение А». б) Перенесите 0,8 мл эпкоритамаба во флакон с этикеткой «разведение А». в) Перенесите 4,2 мл 0,9% раствора натрия хлорида во флакон с этикеткой «разведение А». г) Аккуратно перемешайте флакон с разведением А в течение 30–45 секунд.
3) Наберите препарат а) Наберите 1 мл раствора из флакона с этикеткой «разведение А» из флакона в шприц для проведения подкожной инъекции.
4) Подпишите шприц наименованием лекарственного препарата Напишите на шприце дозу (0,8 мг), дату и время суток. Информацию о хранении разведенного раствора эпкоритамаба см. в разделе 6.3.
5) Утилизируйте одноразовый флакон и любое неиспользованное количество эпкоритамаба в соответствии с законодательством.

Приготовление разведенного эпкоритамаба методом стерильных шприцев

Инструкция для приготовления начальной дозы 0,16 мг - требуется 2 разведения - с использованием стерильных шприцев

Для каждого этапа переноса используйте новый шприц соответствующего размера и коннектор.

1) Подготовьте флакон к использованию а) Достаньте 1 флакон препарата Эпкили, раствор для подкожного введения, 4 мг/0,8 мл (1 флакон объемом 0,8 мл содержит 4 мг эпкоритамаба). б) Дайте флакону согреться до комнатной температуры не более 1 часа. в) Аккуратно перемешайте содержимое флакона осторожными вращающими движениями.

НЕ переворачивайте, НЕ встряхивайте и сильно НЕ трясите флакон.	
2) Выполните первое разведение	а) Пометьте шприц соответствующего размера как « разведение А » б) Отберите 4,2 мл 0,9% раствора натрия хлорида в шприц, помеченный как « разведение А ». Отберите примерно 0,2 мл воздуха в шприц. в) В новый шприц, помеченный как « шприц 1 », наберите 0,8 мл эпокоритамаба . г) Соедините два шприца и введите 0,8 мл эпокоритамаба в шприц для разведения А . Первоначально разбавленный раствор содержит 0,8 мг/мл эпокоритамаба. д) Осторожно перемешайте, перевернув соединенные шприцы на 180 градусов 5 раз. е) Отсоедините шприцы и выбросьте шприц 1 .
3) Выполните второе разведение	а) Пометьте шприц соответствующего размера как « разведение Б » б) Отберите 8 мл 0,9% раствора натрия хлорида в шприц, помеченный как « разведение Б ». Отберите примерно 0,2 мл воздуха в шприц. в) Пометьте новый шприц соответствующего размера как « шприц 2 » г) Присоедините шприц 2 к шприцу для разведения А и перенесите 2 мл раствора в шприц 2 . Шприц для разведения А больше не нужен и его следует утилизировать. д) Присоедините шприц 2 к шприцу для разведения Б и перенесите 2 мл раствора в шприц для разведения В , чтобы получить конечную концентрацию 0,16 мг/мл. е) Осторожно перемешайте, перевернув соединенные шприцы на 180 градусов 5 раз. ж) Отсоедините шприцы и выбросьте шприц 2 .
4) Отмерьте дозу	Соедините и перенесите 1 мл разведенного эпокоритамаба из шприца для разведения В в новый шприц. Шприц для разведения В больше не нужен и должен быть утилизирован.
5) Подпишите шприц	Подпишите шприц наименованием лекарственного препарата, дозировкой (0,16 мг), датой и временем суток.
6) Утилизируйте флакон и любое неиспользованное количество эпокоритамаба в соответствии с местными требованиями.	

Инструкция для приготовления начальной дозы 0,8 мг – требуется 1 разведение - с использованием стерильных шприцев

Для каждого этапа переноса используйте новый шприц соответствующего размера и коннектор.

1) Подготовьте флакон к использованию	а) Достаньте 1 флакон препарата Эпкикли, раствор для подкожного введения, 4 мг/0,8 мл (1 флакон объемом 0,8 мл содержит 4 мг эпокоритамаба). б) Дайте флакону согреться до комнатной температуры не более 1 часа. в) Аккуратно перемешайте содержимое флакона осторожными вращающими движениями. НЕ переворачивайте, НЕ встряхивайте и сильно НЕ трясите флакон.
2) Выполните первое разведение	

а) Пометьте шприц соответствующего размера как «разведение А»
б) Отберите 4,2 мл 0,9% раствора натрия хлорида в шприц, помеченный как «разведение А». Отберите примерно 0,2 мл воздуха в шприц.
в) В новый шприц, помеченный как «шприц 1», наберите 0,8 мл эпокоритамаба .
г) Соедините два шприца и введите 0,8 мл эпокоритамаба в шприц для разведения А . Первоначально разбавленный раствор содержит 0,8 мг/мл эпокоритамаба.
д) Осторожно перемешайте, перевернув соединенные шприцы на 180 градусов 5 раз.
е) Отсоедините шприцы и выбросьте шприц 1 .
3) Отмерьте дозу Соедините и перенесите 1 мл разведенного эпокоритамаба из шприца для разведения А в новый шприц. Шприц для разведения А больше не нужен и должен быть утилизирован.
4) Подпишите шприц Подпишите шприц наименованием лекарственного препарата, дозировкой (0,8 мг), датой и временем суток.
5) Утилизируйте флакон и любое неиспользованное количество эпокоритамаба в соответствии с местными требованиями.

Инструкция по приготовлению промежуточной дозы 3 мг

Инструкции по приготовлению второй промежуточной дозы 3 мг (**Не требует разведения**)

Дозировка эпокоритамаба 3 мг требуется только для пациентов с ФЛ (см. раздел 4.2).

1) Подготовьте флакон к использованию г) Достаньте 1 флакон препарата Эпкикли, раствор для подкожного введения, 4 мг/0,8 мл (1 флакон объемом 0,8 мл содержит 4 мг эпокоритамаба). д) Дайте флакону согреться до комнатной температуры не более 1 часа. е) Аккуратно перемешайте содержимое флакона осторожными вращающими движениями. НЕ переворачивайте, НЕ встряхивайте и сильно НЕ трясите флакон.
3) Отмерьте дозу Наберите 0,6 мл эпокоритамаба в шприц.
4) Подпишите шприц Подпишите шприц наименованием лекарственного препарата, дозировкой (3 мг), датой и временем суток. Информацию о хранении приготовленного эпокоритамаба см. в разделе 6.3.
5) Утилизируйте флакон и любое неиспользованное количество эпокоритамаба в соответствии с местными требованиями.

Утилизируйте неиспользованный раствор эпокоритамаба по истечении допустимого срока хранения.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия,

ООО «ЭббВи»

125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, этаж 4, помещение 1

russia.info@abbvie.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Для претензий на территории России:

ООО «ЭббВи»

Россия, 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7,

БЦ «Белые Сады», здание «А»

тел. +7 (495) 258 42 77

pv.russia.cis@abbvie.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эпкикли доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>