

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

JEMPERLI 500 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с 10 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 500 mg достарлимаб (dostarlimab).

Всеки 1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 50 mg достарлимаб.

Достарлимаб е имуноглобулин G4 (IgG4), който е хуманизирано моноклонално антитяло (mAb), насочено срещу протеин-1 (PD-1) за програмирана клетъчна смърт, произведено чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от бозайник - яйчник на китайски хамстер (СНО).

Помощни вещества с известно действие

2 mg полисорбат 80 във всяка дозова единица.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър до леко опалесциращ, безцветен до жълт разтвор, без видими частици.

Концентратът за инфузионен разтвор има рН приблизително 6,0 и осмолалитет приблизително 300 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

JEMPERLI в комбинация с карбоплатин и паклитаксел е показан за лечение от първа линия на възрастни пациентки с първично авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума, които са кандидатки за системно лечение.

JEMPERLI като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациентки с рецидивиращ или авансирал рак на ендометриума с дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията в ДНК (dMMR)/висока микросателитна нестабилност (MSI-H), който е прогресирал по време на или след предходно лечение със схема, съдържаща платина.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне и да се наблюдава от лекари специалисти с опит в лечението на рак.

Установяването на статус на тумора dMMR/MSI-H трябва да се извърши като се използва валидиран метод за тестване като IHC, PCR или NGS* (вж. точка 5.1 за информация относно анализите, използвани в проучванията).

*IHC=имунохистохимия; PCR=полимеразна верижна реакция; NGS=секвениране от следващо поколение.

Дозировка

JEMPERLI в комбинация с карбоплатин и паклитаксел

Когато JEMPERLI се прилага в комбинация с карбоплатин и паклитаксел, правете справка с кратката характеристика на продуктите в комбинацията (вж. и точка 5.1).

Препоръчителната доза е 500 mg достарлимаб веднъж на всеки 3 седмици в комбинация с карбоплатин и паклитаксел веднъж на всеки 3 седмици за 6 цикъла, последвани от монотерапия с 1 000 mg достарлимаб веднъж на всеки 6 седмици за всички цикли след това.

Схемата на прилагане в комбинация с карбоплатин и паклитаксел е представена в Таблица 1.

Таблица 1. Схема на прилагане на JEMPERLI в комбинация с карбоплатин и паклитаксел

	500 mg веднъж на всеки 3 седмици в комбинация с карбоплатин и паклитаксел ^a (1 цикъл = 3 седмици)						1 000 mg веднъж на всеки 6 седмици като монотерапия до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, или за период до 3 години (1 цикъл = 6 седмици)			
Цикъл	Цикъл 1	Цикъл 2	Цикъл 3	Цикъл 4	Цикъл 5	Цикъл 6	Цикъл 7	Цикъл 8	Цикъл 9	Продължете с прилагане
Седмица	1	4	7	10	13	16	19	25	31	на всеки 6 седмици

3 седмици между Цикъл 6 и Цикъл 7

^a Прилагайте достарлимаб преди приложението на карбоплатин и паклитаксел в същия ден.

Приложението на достарлимаб трябва да продължи по препоръчания график до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност, или в продължение на до 3 години (вж. точка 5.1).

Монотерапия с JEMPERLI

Препоръчителната доза като монотерапия е 500 mg достарлимаб на всеки 3 седмици за 4 цикъла, последвани от 1 000 mg на всеки 6 седмици за всички цикли след това.

Схемата на прилагане като монотерапия е представена в Таблица 2.

Таблица 2. Схема на прилагане на JEMPERLI като монотерапия

	500 mg веднъж на всеки 3 седмици (1 цикъл = 3 седмици)				1 000 mg веднъж на всеки 6 седмици до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност (1 цикъл = 6 седмици)			
Цикъл	Цикъл 1	Цикъл 2	Цикъл 3	Цикъл 4	Цикъл 5	Цикъл 6	Цикъл 7	Продължете с прилагане
Седмица	1	4	7	10	13	19	25	на всеки 6 седмици

3 седмици между цикъл 4 и цикъл 5

Приложението на достарлимаб трябва да продължи според препоръчителния график до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност (вж. точка 5.1).

Модификации на дозата

Не се препоръчва намаляване на дозата. Възможно е да се наложи отлагане или преустановяване на прилагането въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост. Препоръчителните модификации за овладяване на нежелани реакции са представени в Таблица 3.

Подробни указания за овладяването на имуносвързани нежелани реакции и реакции, свързани с инфузията, са описани в точка 4.4.

Таблица 3. Препоръчителни модификации на дозата JEMPERLI		
Имуносвързани нежелани реакции	Степен на тежест ^a	Модификация на дозата
Колит	2 или 3	Преустановете приложението на дозата. Възобновете приложението, когато тежестта на токсичния ефект се понижи до степен 0 или 1.
	4	Преустановете за постоянно.
Хепатит	Степен 2 с AST ^b или ALT ^b > 3 и до 5 × ULN ^c или общ билирубин > 1,5 и до 3 × ULN	Преустановете приложението на дозата. Възобновете приложението на дозата, когато тежестта на токсичния ефект се понижи до степен 0 или 1.
	Степен ≥ 3 с AST или ALT > 5 × ULN или общ билирубин > 3 × ULN	Преустановете за постоянно (вж. изключението по-долу) ^d .
Захарен диабет тип 1 (T1DM)	3 или 4 (хипергликемия)	Преустановете приложението на дозата. Възобновете приложението на дозата при пациенти, лекувани по подходящ начин, които са със стабилни клинична картина и метаболитни показатели.
Хипофизит или надбъбречна недостатъчност	2, 3 или 4	Преустановете приложението на дозата. Възобновете приложението на дозата, когато тежестта на токсичния ефект се понижи до степен 0 или 1. Преустановете за постоянно при рецидив или влошаване по време на подходяща хормонална терапия.

Таблица 3. Препоръчителни модификации на дозата JEMPERLI		
Имуносвързани нежелани реакции	Степен на тежест ^a	Модификация на дозата
Хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм	3 или 4	Преустановете приложението на дозата. Възобновете приложението на дозата, когато тежестта на токсичния ефект се понижи до степен 0 или 1.
Пневмонит	2	Преустановете приложението на дозата. Възобновете приложението на дозата, когато тежестта на токсичния ефект се понижи до степен 0 или 1. При рецидив на степен 2 преустановете за постоянно.
	3 или 4	Преустановете за постоянно.
Нефрит	2	Преустановете приложението на дозата. Възобновете приложението на дозата, когато тежестта на токсичния ефект се понижи до степен 0 или 1.
	3 или 4	Преустановете за постоянно.
Ексфолиативни кожни заболявания (напр. SJS ^e , TEN ^ж , DRESS ³)	Подозирана реакция	Преустановете приложението на дозата, независимо каква е степента на тежест. Възобновете приложението на дозата, ако заболяването не се потвърди и когато тежестта на токсичния ефект се понижи до степен 0 или 1.
	Потвърдена реакция	Преустановете за постоянно.
Миокардит	2, 3 или 4	Преустановете за постоянно.
Тежка неврологична токсичност (миастенен синдром/миастения гравис, синдром на Guillain-Barré, енцефалит, трансверзален миелит)	2, 3 или 4	Преустановете за постоянно.
Други имуносвързани нежелани реакции (включват, но не се ограничават само с миозит, саркоидоза, автоимунна хемолитична анемия, панкреатит, иридоциклит, увейт, диабетна кетацидоза, артралгия, отхвърляне на трансплантиран солиден орган, реакция на присадката срещу приемника)	3	Преустановете приложението на дозата. Възобновете приложението на дозата, когато тежестта на токсичния ефект се понижи до степен 0 или 1.
	4	Преустановете за постоянно.

Таблица 3. Препоръчителни модификации на дозата JEMPERLI		
Имуносвързани нежелани реакции	Степен на тежест ^a	Модификация на дозата
Рецидив на имуносвързани нежелани реакции след отшумяване до $\leq$ степен 1 (с изключение на пневмонит, вж. по-горе)	3 или 4	Преустановете за постоянно.
Други нежелани реакции	Степен на тежест ^a	Модификация на дозата
Реакции, свързани с инфузията	2	Преустановете приложението на дозата. При отшумяване в рамките на 1 час след спирането, приложението на дозата може да се възобнови с 50 % от първоначалната скорост на инфузия или да се възобнови, когато симптомите отшумят с премедикация. При рецидив на степен 2 при подходяща премедикация, преустановете за постоянно.
	3 или 4	Преустановете за постоянно.

^a Степен на токсичност според общите критерии за терминология за нежелани събития на Националния онкологичен институт (CTCAE), версия 5.0.

^b AST = аспартат аминотрансфераза

^c ALT = аланин аминотрансфераза

^d ULN = горна граница на нормата

^e За пациенти с чернодробни метастази, които започват лечение при степен 2 увеличение на AST или ALT, ако AST или ALT се увеличи с ≥ 50 % спрямо изходното ниво и това продължи поне 1 седмица, лечението трябва да се преустанови.

^f SJS = синдром на Stevens – Johnson (Stevens-Johnson syndrome)

^g TEN = токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis)

^h DRESS = лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms).

Карта на пациента

Предписващите JEMPERLI трябва да информират пациентите относно Картата на пациента и да им обяснят какво трябва да направят, ако получат някакъв симптом на имуносвързана нежелана реакция. Лекарят ще предостави Карта на пациента на всеки пациент.

Специални популации

Старческа възраст

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти на възраст 65 години или повече.

Има ограничени клинични данни за достарлимаб при пациенти на възраст 75 години или повече (вж. точка 5.1).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. Има ограничени данни за пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест, подложени на диализа (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Има ограничени данни за пациенти с умерено чернодробно увреждане и липсват данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на JEMPERLI при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Извън одобрените показания JEMPERLI в комбинация с нирапариб е проучван при деца на възраст 5 до под 18 години с рецидивиращи или рефрактерни солидни тумори, включително остеосарком и невробластом, но данните от проучването са ограничени и резултатите от проучването не позволяват да се заключи, че ползите от такава употреба надвишават рисковете. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2.

Начин на приложение

JEMPERLI е предназначен само за интравенозна инфузия. JEMPERLI трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия като се използва помпа за интравенозна инфузия в продължение на 30 минути.

JEMPERLI не трябва да се прилага като струйна или болус интравенозна инжекция.

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Имуносвързани нежелани реакции

Имуносвързани нежелани реакции, които може да са тежки или с летален изход, могат да възникнат при пациенти, лекувани с антитела, които блокират пътя на протеин-1/лиганд 1 (PD-1/PD-L1) за програмираната клетъчна смърт, включително достарлимаб. Макар че имуносвързаните нежелани реакции обикновено възникват по време на лечение с PD-1/PD-L1 блокиращи антитела, симптоми може да се проявят и след преустановяване на лечението. Имуносвързани нежелани реакции може да възникнат във всеки орган или тъкан и може да засегнат едновременно повече от една система на организма. Изброените в тази точка важни имуносвързани нежелани реакции не включват всички възможни тежки и летални реакции, свързани с имунната система.

Ранното идентифициране и овладяване на имуносвързаните нежелани реакции е важно за осигуряване на безопасна употреба на PD-1/PD-L1 блокиращите антитела. Пациентите трябва да се наблюдават за симптоми и признаци на имуносвързани нежелани реакции. Преди започване на лечението и периодично по време на лечението трябва да се извършва оценка на хематологичните и клинично-химичните показатели, включително изследвания на функциите на черния дроб, бъбреците и щитовидната жлеза. При съмнение за имуносвързани нежелани реакции трябва да се проведе подходяща оценка, включително консултация със специалист.

Въз основа на тежестта на нежеланата реакция лечението с достарлимаб трябва да се спре временно или за постоянно и да се приложат кортикостероиди (от 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент) или друга подходяща терапия (вж. по-долу и точка 4.2). При подобрене до степен ≤ 1 трябва да се предприеме постепенно намаляване на кортикостероида, което да продължи 1 месец или повече. Въз основа на ограничени данни от клинични проучвания при пациенти, при които имуносвързани нежелани реакции не е можело да се контролират чрез употреба на кортикостероиди, може да се обмисли приложение на други системни имunosупресори. Трябва да се започне хормоно-заместителна терапия за ендокринопатии, според необходимостта.

Лечението с достарлимаб трябва да се преустанови за постоянно при всяка имуносвързана нежелана реакция степен 3, която се повтори, и при всяка имуносвързана нежелана реакция степен 4 с изключение на ендокринопатии, които се овладяват със заместващи хормони, и освен ако не е посочено друго в Таблица 3.

Имуносвързан пневмонит

Съобщава се за пневмонит при пациенти, получаващи достарлимаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на пневмонит. Съмнението за пневмонит трябва да се потвърди чрез рентгенография и да се изключат други причини. Пациентите трябва да се лекуват чрез модифициране на терапията с достарлимаб и кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Имуносвързан колит

Достарлимаб може да причини имуносвързан колит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на колит и да се лекуват чрез модифициране на терапията с достарлимаб, средства против диария и кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Имуносвързан хепатит

Достарлимаб може да причини имуносвързан хепатит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават периодично за промени в чернодробната функция, както е показано, въз основа на клинична оценка, и да се лекуват чрез модифициране на терапията с достарлимаб и кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Имуносвързани ендокринопатии

При пациенти, получаващи достарлимаб, се съобщава за имуносвързани ендокринопатии, включително хипотиреозидизъм, хипертиреозидизъм, тиреоидит, хипофизит, захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза и надбъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Хипотиреозидизъм и хипертиреозидизъм

При пациенти, получаващи достарлимаб, има случаи на имуносвързани хипотиреозидизъм и хипертиреозидизъм (включително тиреоидит), като след хипертиреозидизъм може да последва хипотиреозидизъм. На пациентите трябва да се направят изследвания за отклонения във функционалните показатели на щитовидната жлеза преди и периодично по време на лечението и както е показано, въз основа на клинична оценка. Имуносвързаните хипотиреозидизъм и хипертиреозидизъм (включително тиреоидит) трябва да се лекуват както е препоръчано в точка 4.2.

Надбъбречна недостатъчност

При пациенти, получаващи достарлимаб, има случаи на имуносвързана надбъбречна недостатъчност. Пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци и симптоми на надбъбречна недостатъчност. При симптоматична надбъбречна недостатъчност пациентите трябва да се лекуват, според препоръките в точка 4.2.

Имуносвързан нефрит

Достарлимаб може да причини имуносвързан нефрит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за промени в бъбречната функция и да се лекуват чрез модифициране на терапията с достарлимаб и кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Имуносвързани кожни нежелани реакции

При пациенти, получаващи достарлимаб, се съобщава за имуносвързан обрив, включително пемфигоид (вж. точка 4.8). Пациентките трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на обрив. Във връзка с лечение с достарлимаб се съобщава за синдром на Stevens – Johnson (Stevens-Johnson syndrome – SJS), който може да е животозастрашаващ или с летален изход (вж. точка 4.8). При пациенти, лекувани с инхибитори на PD-1 са съобщавани случаи на токсична епидермална некролиза. Пациентките трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежките кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions – SCAR) и да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции. Пациентките трябва да бъдат инструктирани да се обърнат незабавно към лекаря си за медицинска консултация, ако се появят признаци и симптоми, показателни за такава реакция. При подозрение за SCAR пациентките трябва да бъдат насочвани към специалист за по-нататъшна диагностика и лечение на реакцията, и да се процедира, както е препоръчано в точка 4.2.

Необходимо е повишено внимание, когато се обмисля употребата на достарлимаб при пациент, който преди това е имал тежка или животозастрашаваща нежелана реакция с проява от страна на кожата при предходно лечение с други имуностимулиращи противоракови средства.

Имуносвързана артралгия

При пациенти, получаващи достарлимаб, се съобщава за имуносвързана артралгия (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на артралгия. Предполагемата имуносвързана артралгия трябва да се потвърди и да се изключат други причини. Пациентите трябва да се лекуват чрез модифициране на лечението с достарлимаб и кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Други имуносвързани нежелани реакции

Предвид механизма на действие на достарлимаб е възможно възникване на други потенциални имуносвързани нежелани реакции, включително потенциално сериозни събития [напр. миозит, миокардит, енцефалит, демиелинизираща невропатия (включително синдром на Guillain Barré), саркоидоза]. Клинично значимите имуносвързани нежелани реакции, съобщени при по-малко от 1 % от пациентите, лекувани с достарлимаб като монотерапия в клинични проучвания, включват енцефалит, автоимунна хемолитична анемия, панкреатит, иридоциклит и увеит. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на имуносвързани нежелани реакции и да се лекуват, както е описано в точка 4.2. При постмаркетингови условия се съобщава за отхвърляне на трансплантиран солиден орган при пациенти, лекувани с PD-1 инхибитори. Лечението с достарлимаб може да увеличи риска от отхвърляне при реципиенти на трансплантиран солиден орган. При тези пациенти трябва да се обмисли ползата от лечение с достарлимаб спрямо риска от възможно отхвърляне на орган.

Възможно е възникване на летални и други сериозни усложнения при пациенти, които получават алогенна трансплантация на хематопоеични стволови клетки (HSCT), преди или след лечение с PD-1/PD-L1–блокиращо анти тяло. Свързаните с трансплантация усложнения включват хиперостра реакция на присадката срещу приемника (graft-versus-host disease, GvHD), остра GvHD, хронична GvHD, венооклузивна болест на черния дроб след схема на намалена интензивност и фебрилен синдром с налагащо се приложение на стероиди (без идентифицирана причина за инфекция). Тези усложнения може да възникнат въпреки терапевтичната намеса между PD-1/PD-L1 блокадата и алогенната HSCT. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци на свързани с трансплантацията усложнения и своевременно да предприемат действия. Обмислете ползата спрямо рисковете от лечение с PD-1/PD-L1–блокиращо анти тяло преди или след алогенна HSCT.

Реакции, свързани с инфузията

Достарлимаб може да причини реакции, свързани с инфузията, които може да са тежки (вж. точка 4.8). При тежки (степен 3) или животозастрашаващи (степен 4), свързани с инфузията реакции, инфузията трябва да се спре и лечението трябва да се преустанови за постоянно (вж. точка 4.2).

Пациенти, изключени от клинични проучвания

Пациенти, които имат следния статус, са изключени от проучването GARNET: функционален скор (performance score – PS) по скалата на Източната кооперативна група по онкология (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) ≥ 2 на изходно ниво; неовладени метастази в централната нервна система или карциноматозен менингит; други злокачествени заболявания през последните 2 години; имунен дефицит или пациенти, на които е приложена имunosупресивна терапия преди не повече от 7 дни; активна HIV, хепатит В или хепатит С инфекция; активно аутоимунно заболяване, за което е било необходимо системно лечение в последните 2 години, с изключение на заместителна терапия; анамнеза за интерстициална белодробна болест; или приложение на жива ваксина в рамките на последните 14 дни.

Пациенти със следния статус не са включени в проучването RUBY: които имат съпътстващо злокачествено заболяване или предходно неендометриално инвазивно злокачествено заболяване, като от <3 години са без това заболяване или на които в последните 3 години е приложено активно лечение за него; неовладени метастази в централната нервна система или карциноматозен менингит, или и двете; анамнестични данни за HIV или активен хепатит В или хепатит С; имунодефицит или приложена имunosупресивна терапия преди не повече от 7 дена; оценени като пациенти с висока степен на риск поради сериозно неовладяно заболяване, незлокачествено системно заболяване или активна инфекция, изискваща системно лечение; или приложение на жива ваксина в рамките на 30 дни преди първата доза от изпитваното лечение, по време на изпитваното лечение или в периода до 180 дена след прилагане на последната доза от изпитваното лечение.

След внимателна оценка на потенциалния повишен риск и с подходящи медицински грижи достарлимаб може да се използва при такива пациенти.

Съдържание на полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа полисорбат 80 (вж. точка 2), който може да причини алергични реакции.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 500 mg, т.е. практически не съдържа натрий. Този лекарствен продукт може да се разрежда в инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Това трябва да се вземе предвид при пациентки на диета с контролирано съдържание на натрий (вж. точка 6.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Моноклоналните антитела (mAb) като достарлимаб не са субстрати за цитохром P450 или на лекарствени транспортери. Достарлимаб не е цитокин и е малко вероятно да е цитокинов модулатор. Освен това не се очаква фармакокинетично взаимодействие на достарлимаб с активни вещества, които са малки молекули. Липсват данни за взаимодействие посредством неспецифичен клирънс чрез разграждане на лизозома за антитела.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Има риск, свързан с приложението на достарлимаб при жени с детероден потенциал. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с достарлимаб и до 4 месеца след последната доза достарлимаб.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на достарлимаб при бременни жени. Въз основа на механизма си на действие достарлимаб може да причини вредни фармакологични ефекти върху фетуса, когато се прилага по време на бременност.

С достарлимаб не са провеждани репродуктивни проучвания и проучвания за развитието при животни; въпреки това, инхибирането на пътя PD-1/PD-L1 може да доведе до повишен риск от имуномедирано отхвърляне на развиващия се фетус, което да доведе до смърт на фетуса (вж. точка 5.3). Известно е, че човешките имуноглобулини (IgG4) преминават през плацентарната бариера, затова достарлимаб, като IgG4, има потенциал да бъде предаден от майката на развиващия се фетус.

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

Кърмене

Не е известно дали достарлимаб/метаболитите се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

JEMPERLI не трябва да се използва в периода на кърмене и кърменето трябва да се избягва в продължение на най-малко 4 месеца след последната доза достарлимаб.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания на фертилитета с достарлимаб (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

JEMPERLI не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Достарлимаб най-често се свързва с имуносвързани нежелани реакции. Повечето от тях, включително тежки реакции, са отшумели след започване на подходяща терапия или преустановяване на достарлимаб (вж. „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу).

Достарлимаб като монотерапия

Безопасността на достарлимаб е оценена при 605 пациенти с рак на ендометриума или други авансирани солидни тумори, които са лекувани с достарлимаб като монотерапия в проучването GARNET, включително 153 пациенти с авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума с dMMR/MSI-H. Пациентите получават дози от 500 mg достарлимаб на всеки 3 седмици за 4 цикъла, последвани от 1 000 mg достарлимаб на всеки 6 седмици за всички цикли след това.

При пациенти с авансирани или рецидивиращи солидни тумори (N = 605) най-честите нежелани реакции (> 10 %) са анемия (28,6 %), диария (26,0 %), гадене (25,8 %), повръщане (19,0 %), артралгия (17,0 %), пруритус (14,2 %), обрив (13,2 %), пирексия (12,4 %), повишена аспартат аминотрансфераза (11,2 %) и хипотиреоидизъм (11,2 %). JEMPERLI е преустановен за постоянно поради нежелани реакции при 38 (6,3 %) пациенти; повечето от тези реакции са имуносвързани събития. Нежеланите реакции са сериозни при 11,2 % от пациентите; повечето сериозни нежелани реакции са имуносвързани нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Профилът на безопасност за пациенти с рак на ендометриума с dMMR/MSI-H в проучването GARNET (N=153) не се различава от този на общата популация на монотерапия, представен в Таблица 4.

Достарлимаб в комбинация с карбоплатин и паклитаксел

Безопасността на достарлимаб е оценена при 241 пациенти с първично авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума, при които достарлимаб е прилаган в комбинация с карбоплатин и паклитаксел в проучването RUBY. На пациентите са прилагани дози по 500 mg достарлимаб веднъж на всеки 3 седмици за 6 цикъла, последвани от 1 000 mg веднъж на всеки 6 седмици за всички цикли след това.

При пациентите с първично авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума (N = 241) най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са обрив (23,2%), макуло-папулозен обрив (14,5%), хипотиреоидизъм (14,5%), пирексия (12,9%), повишена аланинаминотрансфераза (12,9%), повишена аспартатаминотрансфераза (12,0%) и суха кожа (10,0%). Приложението на JEMPERLI е преустановено за постоянно поради нежелани реакции при 12 (5,0%) от пациентите; повечето са били имуносвързани събития. Нежеланите реакции са сериозни при 5,8% от пациентите. Най-честата ($>1\%$) сериозна нежелана реакция е пирексия (2,9 %). Най-честата ($>10\%$) имуносвързана нежелана реакция е хипотиреоидизъм (12,0%), а най-честата ($>1\%$) имуносвързана нежелана реакция, водеща до прекратяване на лечението, е макуло-папулозен обрив (1,2%) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени от клинични изпитвания на достарлимаб като монотерапия или в комбинация с химиотерапия, са изброени в Таблица 4 по системно-органен клас и честота. Ако не е посочено друго, честотите на нежеланите реакции, изброени в колоната за монотерапия с достарлимаб, са определени въз основа на честотата на нежеланите събития независимо от причината, установена при 605 пациенти с авансирал или рецидивиращи солидни тумори в проучването GARNET с медиана на продължителността на лечение с достарлимаб като монотерапия 24 седмици (диапазон: от 1 седмица до 229 седмици). Ако не е посочено друго, честотите на нежеланите реакции, изброени в колоната за достарлимаб в комбинация с химиотерапия, са определени въз основа на честотата на нежеланите събития независимо от причината, установена при 241 пациенти с първично авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума в проучването RUBY с медиана на продължителността на лечение с достарлимаб в комбинация с карбоплатин и паклитаксел 43 седмици (диапазон: от 3 до 193 седмици). За допълнителна информация относно безопасността, когато достарлимаб се прилага в комбинация с карбоплатин и паклитаксел, правете справка в съответните Кратки характеристики на продуктите в комбинацията.

Нежелани реакции, които са известни при приложение на достарлимаб като монотерапия или на карбоплатин или паклитаксел самостоятелно, може да възникнат и при лечение с комбинация от тези лекарствени продукти, дори и тези реакции да не са съобщавани в клинични проучвания с достарлимаб в комбинация с карбоплатин и паклитаксел. Тези реакции са представени по системно-органен клас и по честота. Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 4: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с достарлимаб

	Монотерапия с достарлимаб	Достарлимаб в комбинация с химиотерапия
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Много чести	Анемия ^a	

	Монотерапия с достарлимаб	Достарлимаб в комбинация с химиотерапия
Нарушения на ендокринната система		
Много чести	Хипотиреоидизъм* ^б	Хипотиреоидизъм ^д
Чести	Хипертиреоидизъм*, надбъбречна недостатъчност*	Хипертиреоидизъм
Нечести	Тиреоидит* ^в , хипофизит ^г	Тиреоидит, надбъбречна недостатъчност
Нарушения на метаболизма и храненето		
Нечести	Захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза	Захарен диабет тип 1
Нарушения на нервната система		
Нечести	Енцефалит, миастения гравис	Миастенен синдром [†] , синдром на Guillain-Barre ^{†е}
Нарушения на очите		
Нечести	Увеит ^ж	Увеит
Сърдечни нарушения		
Нечести		Миокардит ^{†з}
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Чести	Пневмонит* ^и	Пневмонит
Стомашно-чревни нарушения		
Много чести	Диария, гадене, повръщане	
Чести	Колит* ^й , панкреатит ^к , гастрит	Колит ^{†л} , панкреатит
Нечести	Езофагит	Имуномедиан гастрит [†] , стомашно-чревен васкулит [†]
Хепатобилиарни нарушения		
Чести	Хепатит* ^м	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Много чести	Обрив* ^н , пруритус	Обрив ^о , суха кожа
Нечести	Синдром на Stevens – Johnson [†]	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Много чести	Артралгия*	
Чести	Миалгия	
Нечести	Имуномедиан артрит, ревматична полимиалгия, имуномедиан миозит	Имуномедиан артрит, миозит [†]
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Нечести	Нефрит* ^п	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Много чести	Пирексия	Пирексия
Чести	Втрисане	
Нечести		Синдром на системен възпалителен отговор [†]
Изследвания		
Много чести	Повишени трансаминази ^р	Повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспартатаминотрансфераза
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		
Чести	Реакции, свързани с инфузията* ^с	

[†] Включва събития, установени в други клинични изпитвания при пациенти със солидни тумори, на които достарлимаб се прилага като монотерапия или в комбинация с различни видове противоракова терапия.

* Вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции“.

^a Включва анемия и автоимунна хемолитична анемия

^b Включва хипотиреоидизъм и автоимунен хипотиреоидизъм

^b Включва тиреоидит и автоимунен тиреоидит

^г Включва хипофизит и лимфоцитарен хипофизит

^Δ Включва хипотиреоидизъм и имуномедиран хипотиреоидизъм

^c Включва синдром на Guillain-Barré и демиелинизираща полиневропатия

^ж Включва увеит и иридоциклит

³ Включва миокардит и имуномедиран миокардит

^и Включва пневмонит, интерстициална белодробна болест и имуномедирано заболяване на белите дробове

^и Включва колит, ентероколит и имуномедиран ентероколит

^к Включва панкреатит и остър панкреатит

^л Включва колит и ентерит

^м Включва хепатит, автоимунен хепатит и чернодробна цитолиза

^и Включва обрив, макуло-папулозен обрив, еритем, макулозен обрив, пруритичен обрив, еритематозен обрив, папулозен обрив, еритема мултиформе, кожни прояви на токсичност, лекарствен обрив, токсична кожна ерупция, ексфолиативен обрив и пемфигоид

^o Включва обрив и макуло-папулозен обрив

^и Включва нефрит и тубулоинтерстициален нефрит

^p Включва повишени трансаминази, повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспартатаминотрансфераза и хипертрансаминаземия

^c Включва реакция, свързана с инфузията, и свръхчувствителност.

Описание на избрани нежелани реакции

Описаните по-долу избрани нежелани реакции се базират на данните за безопасност на достарлимаб от комбинираната база данни за безопасност на монотерапията при 605 пациенти с рак на ендометриума или други авансирани солидни тумори в проучването GARNET. Имуносвързаните нежелани реакции са определени като събития степен 2 и по-висока; честотите по-долу изключват събития степен 1. Указанията за овладяване на тези нежелани реакции са описани в точка 4.2.

Имуносвързани нежелани реакции (вж. точка 4.4)

Имуносвързан пневмонит

Имуносвързан пневмонит възниква при 14 (2,3 %) пациенти, включително пневмонит степен 2 (1,3 %), степен 3 (0,8 %) и степен 4 (0,2 %). Пневмонитът води до преустановяване на достарлимаб при 8 (1,3 %) пациенти.

При 11 (78,6 %) пациенти с пневмонит се налага приложение на системни кортикостероиди (преднизон ≥ 40 mg на ден или еквивалент). Пневмонитът отшумява при 11 (78,6 %) пациенти.

Имуносвързан колит

Колит възниква при 8 (1,3 %) пациенти, включително колит степен 2 (0,7 %) и степен 3 (0,7 %). Колитът не довежда до преустановяване на достарлимаб при никой от пациентите.

При 5 (62,5 %) пациенти се налага приложение на системни кортикостероиди (преднизон ≥ 40 mg на ден или еквивалент). Колитът отшумява при 5 (62,5 %) от пациентите, при които се е появил колит.

Имуносвързан хепатит

Хепатит възниква при 3 (0,5 %) пациенти, като при всички тях той е степен 3. При 2 (66,7 %) от пациентите се е наложило приложение на системни кортикостероиди (преднизон ≥ 40 mg на ден или еквивалент). Хепатитът е станал причина за преустановяване на достарлимаб при 1 (0,2 %) пациент и е отшумял при 2 от тези 3 пациенти.

Имуномедицирани ендокринопатии

Хипотиреоидизъм възниква при 46 (7,6 %) пациенти, като при всички е степен 2.

Хипотиреоидизмът не довежда до преустановяване на достарлимаб и отшумява при 17 (37,0 %) пациенти.

Хипертиреоидизъм възниква при 14 (2,3 %) пациенти, включително степен 2 (2,1 %) и степен 3 (0,2 %). Хипертиреоидизмът не води до преустановяване на достарлимаб и отшумява при 10 (71,4 %) пациенти.

Тиреоидит възниква при 3 (0,5 %) пациенти, като при всички тях е степен 2. В никой от тези случаи тиреоидитът не отшумява; няма преустановяване на достарлимаб, дължащо се на тиреоидит.

Надбъбречна недостатъчност възниква при 7 (1,2 %) пациенти, включително степен 2 (0,5 %) и степен 3 (0,7 %). Надбъбречната недостатъчност води до преустановяване на достарлимаб при 1 (0,2 %) пациент и отшумява при 4 (57,1 %) пациенти.

Имуномедициран нефрит

Нефрит, включително тубулоинтерстициален нефрит, възниква при 3 (0,5 %) пациенти, като при всички е степен 2. При 2 (66,7 %) пациенти, получили нефрит, се налага приложение на системни кортикостероиди (преднизон ≥ 40 mg на ден или еквивалент). Нефритът води до преустановяване на достарлимаб при 1 (0,2 %) пациент и отшумява при всичките 3 пациенти.

Имуносвързан обрив

Имуносвързан обрив (обрив, макуло-папулозен обрив, макуларен обрив, пруритичен обрив, пемфигоид, лекарствен обрив, кожни прояви на токсичност, кожен обрив в резултат на токсичност) възниква при 31 (5,1 %) пациенти, включително степен 3 при 9 (1,5 %) пациенти, получаващи достарлимаб. Медианата на времето до поява на обрив е 57 дни (диапазон от 2 дни до 1 485 дни). При 9 (29,0 %) пациенти, получили обрив, се налага приложение на системни кортикостероиди (преднизон ≥ 40 mg на ден или еквивалент). Обривът води до преустановяване на достарлимаб при 1 (0,2 %) пациент и отшумява при 24 (77,4 %) пациенти.

Имуносвързана артралгия

Имуносвързана артралгия възниква при 34 (5,6 %) пациенти. При 5 (0,8 %) пациенти, получаващи достарлимаб, се съобщава за имуносвързана артралгия степен 3. Медианата на времето до поява на артралгия е 94,5 дни (диапазон от 1 ден до 840 дни). Системни кортикостероиди (преднизон ≥ 40 mg на ден или еквивалент) са необходими при 3 (8,8 %) пациенти, получили артралгия. Артралгията води до преустановяване на достарлимаб при 1 (0,2 %) пациент и отшумява при 19 (55,9 %) пациенти.

Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията, включително свръхчувствителност, възникват при 6 (1,0 %) пациенти, включително степен 2 (0,3 %) и степен 3 (0,2 %) реакции, свързани с инфузията. Всички пациенти се възстановяват от реакцията, свързана с инфузията.

Ефекти на класа инхибитори на имунната контролна точка

По време на лечение с други инхибитори на имунната контролна точка са съобщени случаи на поява на следните нежелани реакции, които могат да възникнат и по време на лечение с достарлимаб: цъолиакция, панкреасна екзокринна недостатъчност.

Имуногенност

В проучването GARNET антилекарствени антитела (anti-drug antibodies – ADA) са изследвани при 315 пациенти, получили достарлимаб, и честотата на възникващи по време на лечение с достарлимаб ADA е 2,5 %. Неутрализиращи антитела са открити при 1,3 % от пациентите. Едновременната употреба с карбоплатин и паклитаксел не влияе върху имуногенността на

достарлимаб. В проучването RUBY при 225-те пациенти, които са лекувани с достарлимаб в комбинация с карбоплатин и паклитаксел и са оценени за наличие на ADA, няма поява на ADA срещу достарлимаб по време на лечението или на неутрализиращи антитела по време на лечението.

При пациентите, при които са се образували ADA, няма данни за променена ефикасност или безопасност на достарлимаб.

Популация в старческа възраст

От 605 пациенти, лекувани с достарлимаб като монотерапия, 51,6 % са на възраст под 65 години, 36,9 % са на възраст от 65 до по-малко от 75 години и 11,5 % са на възраст 75 години или повече. От 241 пациенти, лекувани с достарлимаб в комбинация с карбоплатин-паклитаксел, 52,3% са на възраст под 65 години, 36,5% са на възраст от 65 до по-малко от 75 години и 11,2% са на възраст 75 години или повече. Като цяло не се съобщава за разлики по отношение на безопасността между пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) и по-млади пациенти (< 65 години).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

При съмнение за предозиране пациентът трябва да се наблюдава за поява на каквито и да е признаци или симптоми на нежелани реакции или ефекти, и да се предприеме подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, АТС код: L01FF07

Механизъм на действие

Достарлимаб е хуманизирано mAb, изотип IgG4, което се свързва с PD-1 рецепторите и блокира свързването с неговите лиганди PD-L1 и PD-L2. Инхибирането на медирания от пътя на PD-1 имунен отговор води до реактивиране на Т-клетъчната функция като пролиферация, производство на цитокини и цитотоксична активност. Достарлимаб потенцира Т-клетъчните отговори, включително антитуморни имунни отговори, чрез блокиране на свързването на PD-1 с PD-L1 и PD-L2. При модели на тумори при сингенни мишки блокирането на активността на PD-1 води до намален растеж на тумора.

Клинична ефикасност и безопасност

RUBY: Рандомизирано контролирано проучване на достарлимаб в комбинация с карбоплатин и паклитаксел при лечение на възрастни пациенти с първично авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума

Ефикасността и безопасността на достарлимаб в комбинация с карбоплатин-паклитаксел са проучени в многоцентрово рандомизирано двойносляпо плацебо-контролирано проучване Фаза 3, проведено при пациенти с първично авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума.

Пациентите са рандомизирани (1:1) за приложение на достарлимаб 500 mg плюс карбоплатин AUC 5 mg/ml/min и паклитаксел 175 mg/m² веднъж на всеки 3 седмици за 6 цикъла, последвани от достарлимаб 1 000 mg веднъж на всеки 6 седмици (n = 245), или за приложение на плацебо плюс карбоплатин AUC 5 mg/ml/min и паклитаксел 175 mg/m² веднъж на всеки 3 седмици за 6 цикъла, последвани от плацебо веднъж на всеки 6 седмици (n = 249). Рандомизацията е стратифицирана по статус по отношение на MMR/MSI, предишно приложение на външно лъчелечение в тазовата област и статус на заболяването (рецидивирало, първично стадий III или първично стадий IV). Продължителността на лечението достига до 3 години или до неприемлива токсичност, прогресия на заболяването или решение на изследователя за преустановяване. Оценка на туморния статус е извършвана на всеки 6 седмици до седмица 25, на всеки 9 седмици до седмица 52 и на всеки 12 седмици по-нататък. В периода на проследяване с медиана на продължителността 37 месеца 27 от 245 пациенти, рандомизирани на достарлимаб плюс карбоплатин-паклитаксел, са лекувани в проучването >3 години (дата на заключване на данните 22 септември 2023 г.).

Главните критерии за включване в проучването са първично заболяване стадий III или стадий IV според Международната федерация по акушерство и гинекология (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), включващи заболяване стадий IIIA до IIIC1 с наличие на оценима или измерима болест съгласно RECIST версия 1.1, пациенти в стадий IIIC1 с карциносаркомна, светлоклетъчна, серозна или смесена хистология (съдържаща ≥10% карциносаркомна, светлоклетъчна или серозна хистология) без оглед на наличието на оценима или измерима болест при образно изследване, заболяване стадий IIIC2 или стадий IV без оглед на наличието на оценима или измерима болест. В проучването са включени и пациенти с първи рецидив на рака на ендометриума с малка вероятност за излекуване посредством лъчелечение или операция самостоятелно или в комбинация, включително пациенти, които са с първи рецидив на заболяването и до момента не са били лекувани със системна противоракова терапия или на които вече е прилагана неоадювантна/адювантна системна противоракова терапия и имат рецидив или прогресия на заболяването след ≥6 месеца след приключване на лечението (първи рецидив). Предходно лъчелечение не е било допустимо 21 дена преди започване на приложението на изпитваното лечение, с изключение на палиативно лъчелечение, което е било допустимо до не по-късно от 1 седмица преди започване на приложението на изпитваното лечение.

Основните измерители на резултата за ефикасност са преживяемост без прогресия (progression-free survival – PFS), оценена от изследователя съгласно критериите на RECIST версия 1.1 при пациентите с първично авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума с dMMR/MSI-H и при всички пациенти (общата популация) с първично авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума, и общата преживяемост (overall survival – OS) при всички пациенти (общата популация) с първично авансирал или рецидивиращ рак на ендометриума.

Оценка за ефикасност в проучването RUBY е извършена при общо 494 пациенти с рак на ендометриума. Демографските и други характеристики към момента на включване в изпитването са: медиана на възрастта 65 години (38% на възраст 65 до 74 години и 13% на възраст на или над 75 години); 77% от бялата раса, 12% чернокожи, 3% с азиатски произход; ECOG PS – 0 (63%) или 1 (37%); първично заболяване в стадий III – 19%, първично заболяване в стадий IV – 34%, рецидив на рака на ендометриума – 48%; ендометриоиден карцином – 55%,

смесен карцином – 4%, карциносарком – 9%, светлоклетъчен карцином – 3%, серозен карцином – 21%, друго – 8%; предходно хирургично лечение – 91%, предходно лъчелечение – 28%, предходна противоракова терапия – 20%.

Туморният статус по отношение на dMMR/MSI-H е определен проспективно на базата на изследвания, проведени на място (чрез ИНС, PCR или NGS), или извършено централно изследване (чрез ИНС), когато не са били налични резултати от изследване на място.

Резултатите по отношение на ефикасността са представени в Таблица 5 и Фигури 1 и 2. PFS е представена към момента на първичния анализ с медиана на продължителността на периода на проследяване 25 месеца. Резултатите за OS се основават на втория междинен анализ с медиана на продължителността на периода на проследяване 37 месеца. Достарлимаб плюс карбоплатин-паклитаксел показва статистически значими подобрения на PFS според изследователя (в популацията с dMMR/MSI-H и в общата популация) и на OS (в общата популация) в сравнение с плацебо плюс карбоплатин-паклитаксел.

Таблица 5: Резултати за ефикасност в проучването RUBY в общата популация с рак на енодометриума и при пациенти с рак на енодометриума с dMMR/MSI-H

Крайна точка	Обща популация		Популация с dMMR/MSI-H	
	Достарлимаб + карбоплатин-паклитаксел (N=245)	Плацебо + карбоплатин-паклитаксел (N=249)	Достарлимаб + карбоплатин-паклитаксел (N=53)	Плацебо + карбоплатин-паклитаксел (N=65)
Преживяемост без прогресия (PFS)^a				
Медиана в месеци (95% CI) ^b	11,8 (9,6; 17,1)	7,9 (7,6; 9,5)	Не е достигната (11,8; НД)	7,7 (5,6; 9,7)
Брой (%) пациенти със събитие	135 (55,1)	177 (71,1)	19 (35,8)	47 (72,3)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,64 (0,51; 0,80)		0,28 (0,16; 0,50)	
р-стойност ^г	<0,0001		<0,0001	
Обща преживяемост (OS)^{д, е}				
Медиана в месеци (95% CI) ^b	44,6 (32,6; НД)	28,2 (22,1; 35,6)	Не е достигната (НД; НД)	31,4 (20,3; НД)
Брой (%) пациенти със събитие	109 (44,5)	144 (57,8)	12 (22,6)	35 (53,8)
Коефициент на риск (95% CI) ^b	0,69 (0,54; 0,89)		0,32 (0,17; 0,63)	
р-стойност ^г	0,0020		НП ^ж	
Дял на пациентите с обективен отговор (ORR)^з				
ORR, n (%) (95% CI)	149 (70,3) (63,6; 76,3)	142 (64,8) (58,1; 71,2)	38 (77,6) (63,4; 88,2)	40 (69,0) (55,5; 80,5)
Продължителност на отговора (DOR)^{з, и}				
Медиана в месеци (95% CI) ^b	10,6 (8,2; 17,6)	6,2 (4,4; 6,7)	Не е достигната (10,1; НД)	5,4 (3,9; 8,1)

CI: доверителен интервал (confidence interval); НП = неприложимо; НД = не е достигната.

^a Медиана на продължителността на периода на проследяване 25 месеца (дата на заключване на данните 28 септември 2022 г.).

^b По метода на Brookmeyer и Crowley.

^в Въз основа на стратифициран регресионен модел на Cox.

^г Едностранны р-стойност въз основа на стратифициран log-rank тест.

^d OS е първична крайна точка само за общата популация.

^e Медиана на продължителността на периода на проследяване 37 месеца (дата на заключване на данните 22 септември 2023 г.).

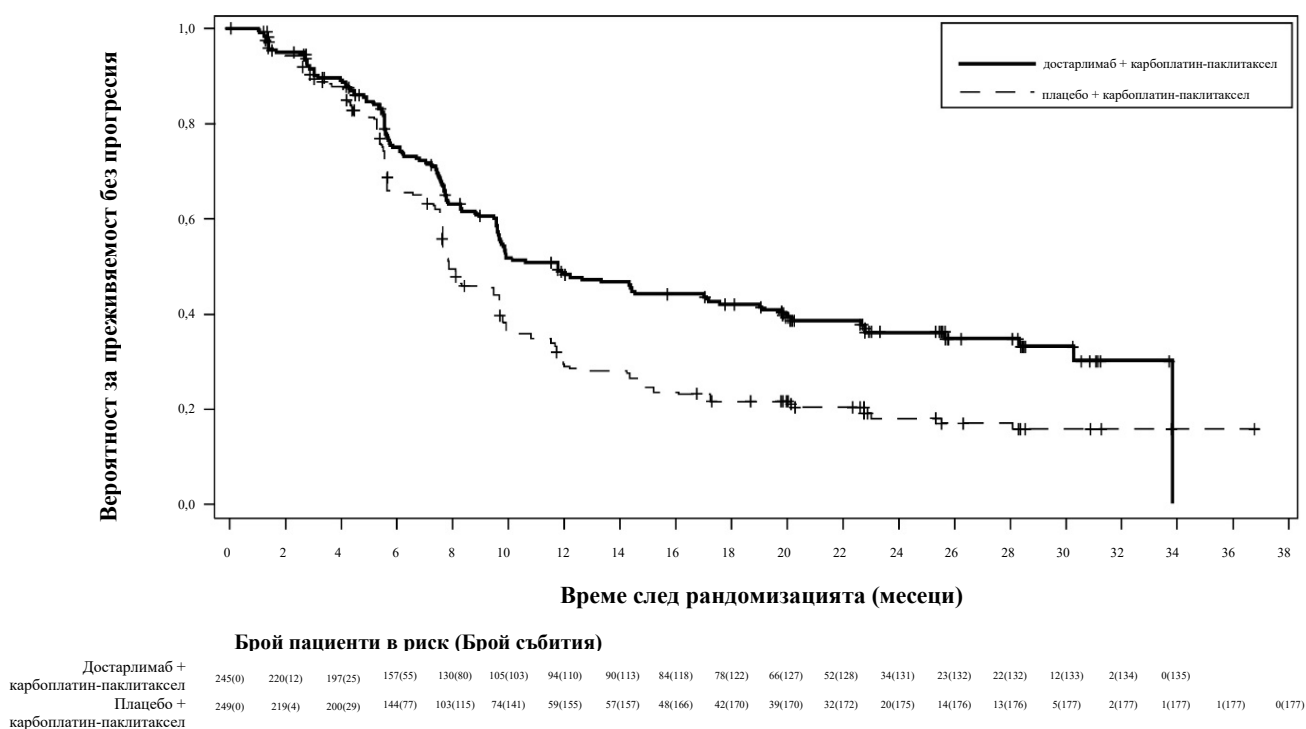
^ж Не е статистически значима, тъй като не е извършена проверка на хипотеза за общата преживяемост в популацията с dMMR/MSI-H.

^з Оценен от изследователя съгласно RECIST версия 1.1.

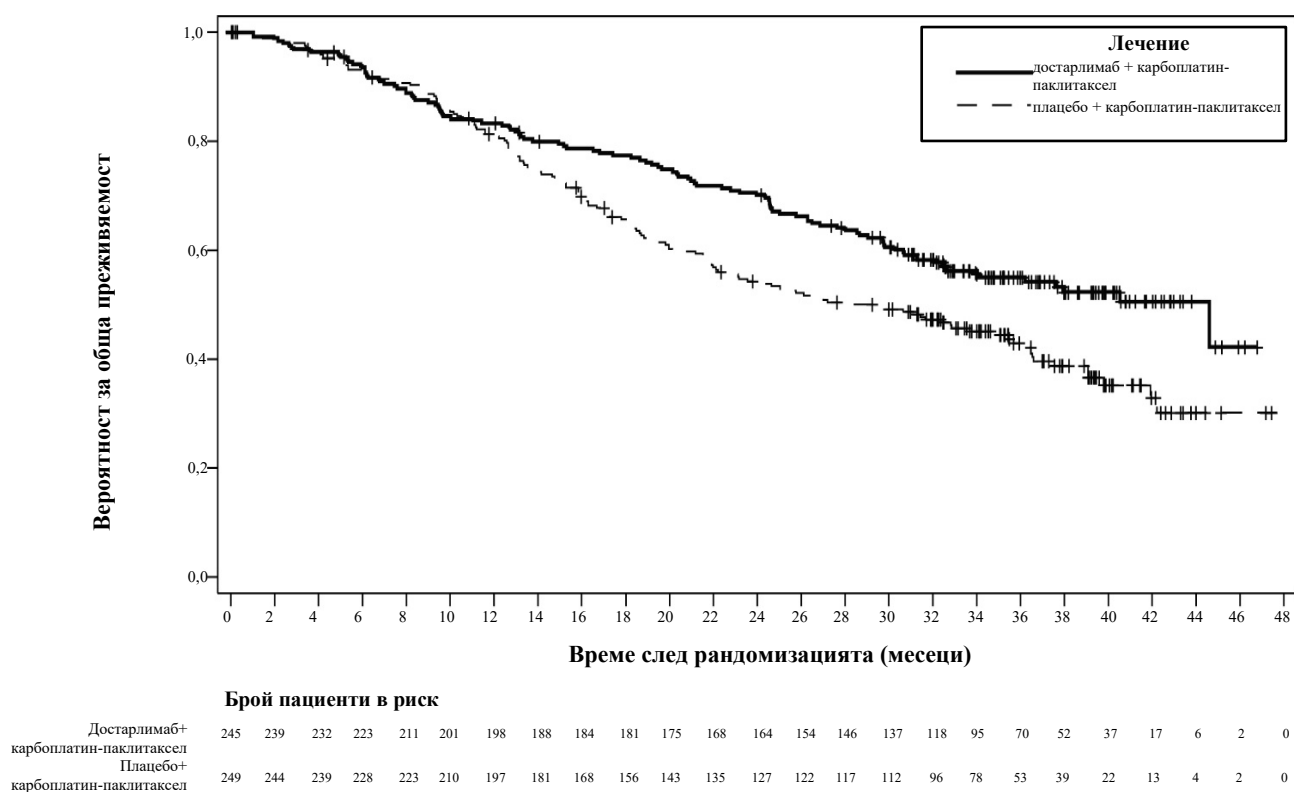
^и За пациентите с частичен или пълен отговор.

При пациенти с рак на ендометриума с ефективен механизъм за възстановяване на несъответствията в ДНК (mismatch repair proficient – MMRp)/микросателитна стабилност (microsatellite stable – MSS) (n = 376) са проведени предварително планирани проучвателни анализи на PFS и OS. За PFS коефициентът на риск (hazard ratio – HR) е 0,76 (95 % CI: 0,59; 0,98) с медиана на PFS 9,9 месеца при достарлимаб плюс карбоплатин-паклитаксел (n = 192) и 7,9 месеца при плацебо плюс карбоплатин-паклитаксел (n = 184) (дата на заключване на данните 28 септември 2022 г.). За OS HR е 0,79 (95 % CI: 0,60; 1,04) с медиана на OS 34 месеца при достарлимаб плюс карбоплатин-паклитаксел и 27 месеца при плацебо плюс карбоплатин-паклитаксел (дата на заключване на данните 22 септември 2023 г.).

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия според оценката на изследователя при всички пациенти с рак на ендометриума (обща популация) (проучване RUBY)



Фигура 2. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост при всички пациенти с рак на ендометриума (обща популация) (проучване RUBY)



GARNET: възрастни пациенти с рецидивиращ или авансирал рак на ендометриума с dMMR/MSI-H, чието заболяване е прогресирало по време на или след лечение със схема, съдържаща платина

Ефикасността и безопасността на монотерапия с достарлимаб са изследвани в проучването GARNET - многоцентрово, неконтролирано, с голям брой паралелни кохорти, отворено проучване. Проучването GARNET включва разширени кохорти пациенти с рецидивиращи или авансирани солидни тумори, за които са налице ограничени възможности за лечение. В кохорта A1 са включени пациенти с рак на ендометриума с dMMR/MSI-H, които са имали прогресия по време на или след схема, съдържаща платина.

Пациентите получават 500 mg достарлимаб на всеки 3 седмици за 4 цикъла, последвани от 1 000 mg достарлимаб на всеки 6 седмици. Лечението продължава до неприемлива токсичност или прогресия на заболяването до две години.

Основните измерители на резултата за ефикасност са делът на пациентите с обективен отговор (objective response rate – ORR) и продължителността на отговора (duration of response – DOR), както са оценени от Заслепен независим централен рентгенологичен (Blinded Independent Central Radiologists', BICR) преглед според критериите за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST) версия 1.1. Популацията за оценка на ефикасността се определя като пациенти, които са имали измеримо заболяване според BICR на изходно ниво и са преминавали през минимум 24-седмично проследяване или са имали по-малко от 24-седмично проследяване и са прекратили лечението поради нежелани събития или прогресия на заболяването.

Оценка за ефикасност в проучването GARNET е извършена при общо 143 пациенти с рак на ендометриума с dMMR/MSI-H. Характеристиките на изходно ниво на тези 143 пациенти са: медиана на възрастта 65 години (52 % на възраст на или над 65 години); 77 % от бялата раса, 3,5 % от азиатски произход, 2,8 % чернокожи; PS по ECOG 0 (39 %) или 1 (61 %). Към момента

на поставяне на диагнозата 21 % от пациентите с рак на ендометриума с dMMR/MSI-H са в стадий IV по FIGO. При включване в проучването (последно определен стадий по FIGO) 67 % от пациентите са в стадий IV по FIGO. Броят предходни линии на терапия е с медиана едно: 63 % от пациентите са с една предходна линия на терапия, 37 % са с две или повече предходни линии на терапия. Четиридесет и девет пациенти (34 %) преди участието си в проучването са били подложени само на неoadювантна или адювантна терапия.

Идентифицирането на туморен статус dMMR/MSI-H е определено проспективно въз основа на изследване в местна лаборатория. За откриването на dMMR/MSI-H експресия в туморен материал са използвани диагностични анализи (IHC, PCR или NGS) в местни лаборатории, налични в центровете. Повечето от центровете използват IHC, тъй като той е най-достъпният анализ.

В таблица 6 са включени данни за ефикасността при 143 пациенти. Общата медиана на продължителността на лечението в седмици е 34 (диапазон от 2 до 220). Двадесет и четири процента от пациентите, получили някакво количество достарлимаб, са получавали лечението >102 седмици (2 години).

Таблица 6: Резултати за ефикасност в проучването GARNET при пациенти с рак на ендометриума с dMMR/MSI-H

Крайна точка	Резултати (N=143) ^a
Дял на пациентите с обективен отговор (ORR)	
ORR n (%) (95 % CI)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Дял на пациентите с пълен отговор, n (%)	23 (16,1)
Дял на пациентите с частичен отговор, n (%)	42 (29,4)
Продължителност на отговор (DOR)⁶	
Медиана в месеци	Не е достигната
Пациенти с продължителност ≥ 12 месеца, n (%)	52 (80,0)
Пациенти с продължителност ≥ 24 месеца, n (%)	29 (44,6)
Дял на пациентите с овладяване на заболяването (disease control rate – DCR)^b	
DCR n (%) (95 % CI)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

CI: доверителен интервал

^a Данни за ефикасност от проследяване с медиана на продължителността 27,6 месеца (към дата 1 ноември 2021 г.)

⁶ При пациентите с частичен или пълен отговор

^b Включва пациенти с пълен отговор, частичен отговор или стабилно заболяване в продължение на не по-малко от 12 седмици.

Ефикасност и PD-L1 статус

Клинична активност е наблюдавана независимо от стойността на комбинирания положителен скор (Combined Positive Score, CPS) на PD-L1 на тумора според IHC. Връзката между PD-L1 статуса и ефикасността е анализирана *post-hoc* при пациенти с налични тъканни проби (N = 81) сред популацията за оценка на ефикасността от кохорта A1 на проучването GARNET с дата на заключване на данните 1 март 2020 г. Сред 23 пациенти с PD-L1 CPS < 1 % ORR е 30,4 % (7/23; 95 % CI 13,2; 52,9), а сред 58 пациенти с PD-L1 CPS ≥ 1 % ORR е 55,2 % (32/58; 95 % CI 41,5; 68,3).

Пациенти в старческа възраст

От 108 пациенти, лекувани с достарлимаб в популацията за ефикасност в проучването GARNET, 50,0 % са на възраст над 65 години.

Наблюдавани са съвместими резултати при популацията в старческа възраст, където ORR, оценена от BICR (95% CI) е 42,6 % (29,2 %, 56,8 %) при пациенти ≥ 65 години.

Педиатрична популация

Безопасността, фармакокинетиката и противотуморното действие на JEMPERLI в комбинация с нирапариб са оценени в едно проучване фаза 1 (SCOOP) при 47 деца и юноши с рецидивиращи или рефрактерни солидни тумори, включително остеосарком и невробластом. В него JEMPERLI е прилаган при пациенти на възраст 5 до < 18 години в доза 3 mg/kg или 7,5 mg/kg (не повече от 500 mg) на всеки 3 седмици.

Проучването е прекратено предсрочно поради наблюдавани прояви на токсичност в съчетание с недостатъчна ефикасност. Не се наблюдава отговор по критериите за ефикасност при 17-те пациенти с остеосарком или невробластом, включени в частта на проучването с разширяване на обхвата на дозата. Профилът на безопасност на комбинацията при педиатричната популация не може да се счита за установен, тъй като извършената оценка обхваща твърде ограничен брой педиатрични пациенти и ограничена експозиция. Вижте точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на достарлимаб е оценена като монотерапия и когато се прилага в комбинация с карбоплатин и паклитаксел.

Достарлимаб като монотерапия или в комбинация с карбоплатин и паклитаксел е охарактеризиран с използване на популационен фармакокинетичен анализ на 869 пациенти с различни солидни тумори, включително 546 пациенти с рак на ендометриума. При приложение в препоръчителната терапевтична доза за монотерапия (500 mg, прилагани интравенозно на всеки 3 седмици за първите 4 дози, последвани от 1 000 mg на всеки 6 седмици) или в препоръчителната терапевтична доза за комбинация с карбоплатин и паклитаксел (500 mg, прилагани интравенозно веднъж на всеки 3 седмици за първите 6 дози, последвани от 1 000 mg веднъж на всеки 6 седмици) достарлимаб показва приблизително двукратно кумулиране (C_{min}), съответстващо на терминалния полуживот ($t_{1/2}$). Експозицията на достарлимаб е сходна, когато се прилага като монотерапия и/или в комбинация с карбоплатин и паклитаксел.

Абсорбция

Достарлимаб се прилага интравенозно и затова оценки на абсорбцията не са приложими.

Разпределение

Средният обем на разпределение на достарлимаб в стационарно състояние е приблизително 5,8 l (% на CV 14,9 %).

Биотрансформация

Достарлимаб е терапевтично IgG4 mAb, за което се очаква да се катаболизира до малки пептиди, аминокиселини и нискомолекулни въглеhidрати от лизозомите чрез ендоцитоза в течна фаза или рецептор-медирана ендоцитоза. Продуктите от разграждането се елиминират чрез бъбречна екскреция или се връщат в хранителната верига без да проявяват биологични ефекти.

Елиминиране

Средният клирънс е 0,007 l/h (% на CV 30,2 %) в стационарно състояние. В стационарно състояние $t_{1/2}$ е 23,2 дни (% на CV 20,8 %).

Оценено е, че клирънсът на достарлимаб е понижен със 7,8%, когато достарлимаб е прилаган в комбинация с карбоплатин и паклитаксел. Няма значимо влияние върху експозицията на достарлимаб.

Линейност/нелинейност

Експозицията (както максималната концентрация [C_{max}], така и площта под кривата плазмена концентрация-време [$AUC_{0-\tau}$] и [$AUC_{0-\infty}$]) е приблизително пропорционална на дозата.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Въз основа на връзките между експозицията и ефикасността и безопасността, няма клинично значими разлики по отношение на ефикасността и безопасността при удвояване на експозицията на достарлимаб. Поддържа се пълна рецепторна заетост, измерена чрез директното свързване на PD-1 и функционален анализ на производството на интерлевкин 2 (IL-2), през целия интервал на дозиране при препоръчителната терапевтична схема на дозиране.

Специални популации

Популационен фармакокинетичен анализ на данните на пациентите сочи, че възрастта (диапазон: от 24 до 86 години), полът или расата, етническата принадлежност или видът тумор нямат клинично значими ефекти върху клирънса на достарлимаб.

Бъбречно увреждане

Бъбречното увреждане е оценено въз основа на изчисления креатининов клирънс [CL_{CR} ml/min] (норма: $CL_{CR} \geq 90$ ml/min, $n = 305$; леко: $CL_{CR} = 60-89$ ml/min, $n = 397$; умерено: $CL_{CR} = 30-59$ ml/min, $n = 164$; тежко: $CL_{CR} = 15-29$ ml/min, $n = 3$ и терминален стадий на бъбречна недостатъчност: $CL_{CR} < 15$ ml/min, $n = 1$). Ефектът на бъбречно увреждане върху клирънса на достарлимаб е оценен чрез популационни фармакокинетични анализи при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Не са открити клинично значими разлики по отношение на клирънса на достарлимаб между пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане и пациенти с нормална бъбречна функция. Има ограничени данни за пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Чернодробното увреждане е определено по критериите за оценка на чернодробна дисфункция на Националния онкологичен институт на САЩ, въз основа на нивото на общ билирубин и AST (норма: общ билирубин (TB) и $AST \leq$ горна граница на нормата (ULN), $n = 772$; леко: $TB > ULN$ до $1,5 ULN$ или $AST > ULN$, $n = 92$; и умерено: $TB > 1,5 ULN$ до $\leq 3 ULN$, всякакво ниво на AST, $n = 5$). Ефектът на чернодробно увреждане върху клирънса на достарлимаб е оценен чрез популационни фармакокинетични анализи при пациенти с леко чернодробно увреждане в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Не са открити клинично значими разлики по отношение на клирънса на достарлимаб между пациенти с леко чернодробно увреждане и пациенти с нормална чернодробна функция. Има ограничени данни за пациенти с умерено чернодробно увреждане и липсват данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на достарлимаб е оценена при 44 деца и юноши с рецидивиращи или рефрактерни солидни тумори в едно проучване фаза 1 (SCOOP). Проучването е прекратено предсрочно и затова получените фармакокинетични данни са ограничени. В анализиранияте проби от участниците при дозировка $7,5$ mg/kg ($N = 28$) експозициите на достарлимаб като цяло съответстват на тези, наблюдавани при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на проучвания за токсичност при многократно прилагане с продължителност до 3 месеца при дългоопашати макаци. Не са провеждани проучвания с достарлимаб за канцерогенен потенциал или за генотоксичност. Не са провеждани репродуктивни проучвания и проучвания за токсичност за развитието при животни с достарлимаб. Блокирането на PD-L1 сигнализирането показва нарушаване на толерантността спрямо фетуса при миши модели на бременност и води до по-честа загубата на плода. Тези резултати сочат за потенциален риск от фетално увреждане при приложение на достарлимаб по време на бременност, включително повишена честота на аборти или мъртво раждане.

Не са наблюдавани значими ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи при маймуни през 1-я и 3-я месец на проучвания за токсичност при многократно прилагане. Въпреки това тези резултати може въобще да не са показателни за потенциалния клиничен риск поради незрялостта на репродуктивната система на животните, използвани в проучванията. Поради това токсичността по отношение на фертилитета остава неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Тринатриев цитрат дихидрат (E331)
Лимонена киселина монохидрат (E330)
L-аргинин хидрохлорид
Натриев хлорид
Полисорбат 80 (E433)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

5 години.

След разреждане

Ако не се използва веднага, химическа и физическа стабилност при употреба е демонстрирана за 24 часа при 2 °C – 8 °C и 6 часа при стайна температура (до 25 °C) от момента на приготвяне/разреждане до края на приложението.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон с 10 ml разтвор от прозрачно боросиликатно стъкло тип I, със сива запушалка от хлоробутилов еластомер, ламинирана с флуорополимер, запечатан с алуминиева обкатка с отчупващо се капаче, съдържащ 500 mg достарлимаб.

Всяка картонена опаковка съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне/разреждане

Парентералните лекарствени продукти трябва да се проверят визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета преди приложение. JEMPERLI е леко опалесциращ безцветен до жълт разтвор. Изхвърлете флакона, ако се наблюдават видими частици.

JEMPERLI е съвместим със сак за интравенозна инфузия, изработен от поливинилхлорид (PVC) със или без ди(2-етилхексил)фталат (DEHP), етилен-винилацетат, полиетилен (PE), полипропилен (PP) или полиолефинова смес (PP+PE), и със спринцовка от полипропилен.

За доза 500 mg изтеглете 10 ml JEMPERLI от флакона и ги прехвърлете в сак за интравенозна инфузия, съдържащ инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %). Крайната концентрация на разределения разтвор трябва да е между 2 mg/ml и 10 mg/ml. Общият обем на инфузионния разтвор не трябва да надвишава 250 ml. Това може да наложи да се изтегли определено количество разредител от сака за интравенозна инфузия, преди в него да се добави количеството JEMPERLI.

- Например при приготвяне на доза 500 mg в сак за интравенозна инфузия, съдържащ 250 ml разредител, за получаване на концентрация 2 mg/ml трябва първо да се изтеглят 10 ml разредител от 250-милилитровия сак за интравенозна инфузия. След това от флакона трябва да се изтеглят 10 ml JEMPERLI и да се прехвърлят в сака за интравенозна инфузия.

За доза 1 000 mg изтеглете по 10 ml JEMPERLI от всеки от два флакона (изтеглете общо 20 ml) и ги прехвърлете в сак за интравенозна инфузия, съдържащ инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %). Крайната концентрация на разределения разтвор трябва да е между 4 mg/ml и 10 mg/ml. Общият обем на инфузионния разтвор не трябва да надвишава 250 ml. Това може да наложи да се изтегли определено количество разредител от сака за интравенозна инфузия, преди в него да се добави количеството JEMPERLI.

- Например при приготвяне на доза 1 000 mg в сак за интравенозна инфузия, съдържащ 250 ml разредител, за получаване на концентрация 4 mg/ml трябва първо да се изтеглят 20 ml разредител от 250-милилитровия сак за интравенозна инфузия. След това от два флакона трябва да се изтеглят по 10 ml JEMPERLI, т.е. общо 20 ml, и да се прехвърлят в сака за интравенозна инфузия.

Смесете разределения разтвор чрез внимателно обръщане. Не разклащайте след това сака за интравенозна инфузия. Изхвърлете неизползваното количество, останало във флакона.

Съхранение

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка до момента на приготвяне, за да се предпази от светлина. Приготвената доза може да се съхранява по някой от следните начини:

- при стайна температура до 25 °C за не повече от 6 часа от момента на разреждане до края на инфузията.

- в хладилник при 2 °C до 8 °C за не повече от 24 часа от момента на разреждане до края на инфузията. Ако се съхранява в хладилник, оставете разределения разтвор да достигне стайна температура преди приложение.

Приложение

JEMPERLI трябва да се прилага от медицински специалист чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути, като се използва помпа за интравенозна инфузия. Тръбичките на системата трябва да са изработени от PVC, от силикон, омрежен с използване на платина, или от полипропилен; фитингите трябва да са изработени от PVC или поликарбонат, а иглите – от неръждаема стомана. При приложение на JEMPERLI трябва да се използва вграден филтър от полиетерсулфон (PES) с големина на порите 0,2 или 0,22 микрометра.

JEMPERLI не трябва да се прилага като струйна или болус интравенозна инжекция.

Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна система.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
D24 YK11

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1538/001

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

Дата на първо разрешаване: 21 април 2021 г.

Дата на последно подновяване: 15 февруари 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

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

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

WuXi Biologics Co., Ltd.,
108 Meiliang Road,
Mashan, Binhu District, WuXi,
Jiangsu, 214092,
Китай

GlaxoSmithKline LLC
893 River Road
Conshohocken, PA, 19428
САЩ

Samsung Biologics Co., Ltd.
300, Songdo bio-daero Yeonsu-gu,
Incheon, 21987,
Република Корея

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
D24 YK11

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torile
Parma, Италия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

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

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

• План за управление на риска (ПУР)

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Преди пускането на пазара на JEMPERLI (достарлимаб) във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма с националния компетентен орган.

Обучителната програма има за цел да повиши осведомеността на пациентите за признаците и симптомите на потенциални имуносвързани нежелани реакции, които се свързват с лечението с достарлимаб.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която JEMPERLI е пуснат на пазара, на всички медицински специалисти, които се очаква да предписват JEMPERLI, е предоставен следния комплект с обучителни материали:

- Карта на пациента.

Картата на пациента трябва да съдържа следните ключови послания:

- Описание на основните признаци и симптоми на имуносвързани нежелани реакции.
- Колко е важно да уведомят техния лекуващ лекар/медицинска сестра незабавно при възникване или влошаване на симптоми, и колко е важно да не се опитват да се лекуват сами.
- Колко е важно да носят Картата на пациента винаги със себе си и да я показват при всички посещения на медицински специалисти, различни от предписващия лекар (напр. медицински специалисти в спешно отделение).
- Да включва данни за контакт с лекаря, предписал JEMPERLI, и предупредително съобщение за медицинските специалисти по всяко време, включително при спешен случай, че пациентът използва JEMPERLI.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

JEMPERLI 500 mg концентрат за инфузионен разтвор
достарлимаб

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

Един флакон с 10 ml стерилен концентрат съдържа 500 mg достарлимаб.
Всеки ml от стерилния концентрат съдържа 50 mg достарлимаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: тринатриев цитрат дихидрат; лимонена киселина монохидрат; L-аргинин хидрохлорид; натриев хлорид; полисорбат 80; вода за инъекции.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон с 10 ml (500 mg)

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

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение
Само за еднократна употреба.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Прочетете листовката за срока на годност на разтвореното лекарство.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
D24 YK11

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1538/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

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

JEMPERLI 500 mg стерилен концентрат
достарлимаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 ml (500 mg)

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

JEMPERLI 500 mg концентрат за инфузионен разтвор достарлимаб (dostarlimab)

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

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

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви предостави Карта на пациента. Носете тази карта със себе си, докато сте на лечение с JEMPERLI.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява JEMPERLI и за какво се използва

JEMPERLI съдържа активното вещество достарлимаб, което е *моноклонално анти тяло*, вид протеин, разработен да разпознава и да се прикрепя към специфично прицелно вещество в организма.

JEMPERLI действа като помага на Вашата имунна система да се бори с рака.

JEMPERLI се използва при възрастни за лечение на вид рак, наречен *рак на ендометриума* (рак на лигавицата на матката). Той се прилага, когато рактът е установен за първи път и се е разпространил или не може да бъде отстранен чрез операция, или е напреднал по време на или след предходно лечение.

JEMPERLI може да се прилага в комбинация с други лекарства срещу рак. Важно е да прочетете и листовките на другите лекарства срещу рак, които може да Ви прилагат. Ако имате някакви въпроси за тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен JEMPERLI

Не трябва да Ви се прилага JEMPERLI:

- ако сте алергични към достарлимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен JEMPERLI, ако имате:

- тежък обрив или белене на кожата, или образуване на мехури по кожата и/или язви по устата;
- проблеми с имунната система;
- проблеми с белите дробове или дишането;
- чернодробни или бъбречни проблеми;
- някакви други медицински проблеми.

Предупреждения и предпазни мерки – обърнете специално внимание при употреба на JEMPERLI:

Това лекарство може да причини сериозни кожни реакции. Спрете употребата на JEMPERLI и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, свързани с тези сериозни кожни реакции, описани в точка 4.

Симптоми, за които трябва да следите

JEMPERLI може да има сериозни нежелани реакции, които понякога може да станат животозастрашаващи и може да доведат до смърт. Тези нежелани реакции може да възникнат по всяко време на лечението или дори след приключване на лечението. Възможно е да получите едновременно повече от една нежелана реакция.

Трябва да сте запознати с възможните симптоми, за да може Вашият лекар да Ви приложи лечение за нежеланите реакции, ако е необходимо.

➔ **Прочетете информацията** в „Симптоми на сериозни нежелани реакции“ в точка 4. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви въпроси или притеснения.

Деца и юноши

JEMPERLI не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години. Безопасността и ефикасността на JEMPERLI не са установени в тази възрастова група.

Други лекарства и JEMPERLI

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Някои лекарства може да повлияят на ефекта на JEMPERLI:

- лекарства, които отслабват Вашата имунна система — например *кортикостероиди*, като преднизон.

➔ **Трябва да кажете на Вашия лекар**, ако приемате някое от тях.

Независимо от това, когато се лекувате с JEMPERLI, Вашият лекар може да Ви назначи кортикостероиди, за да намали ефекта на някоя от нежеланите реакции, които е възможно да имате.

Бременност

- **Не трябва да Ви се прилага JEMPERLI, ако сте бременна**, освен ако Вашият лекар не го препоръча специално.
- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- JEMPERLI може да причини вредни ефекти или да доведе до смърт на детето преди да се роди.
- Ако сте жена, която може да забременее, трябва да използвате ефективна **контрацепция**, докато сте на лечение с JEMPERLI и в продължение на най-малко 4 месеца след последната доза.

Кърмене

- Ако кърмите, **посъветвайте се с Вашия лекар**, преди да Ви бъде приложено това лекарство.
- **Не трябва да кърмите** по време на лечението и в продължение на най-малко 4 месеца след последната доза JEMPERLI.
- Не е известно дали активното вещество на JEMPERLI преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е JEMPERLI да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини. Въпреки това, ако имате нежелани реакции, които влияят на способността Ви да се концентрирате и реагирате, трябва да сте внимателни, когато шофирате или работите с машини.

JEMPERLI съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 2 mg полисорбат 80 във всяка дозова единица. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

JEMPERLI съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Въпреки това, преди да Ви бъде приложен, JEMPERLI се смесва с разтвор, който може да съдържа натрий. Говорете с Вашия лекар, ако сте на хранителен режим с ниско съдържание на сол.

3. Как се прилага JEMPERLI

JEMPERLI ще Ви се прилага в болница или клиника под надзора на лекар с опит в лечението на рак.

Когато се прилага само JEMPERLI, препоръчителната доза на JEMPERLI е 500 mg на всеки 3 седмици за първите 4 дози, след което се прилага по 1 000 mg на всеки 6 седмици при всички приложения след това.

Вашият лекар ще Ви прилага JEMPERLI като вливане във вена (*интравенозна инфузия*) в продължение на около 30 минути.

Когато JEMPERLI се прилага в комбинация с карбоплатин и паклитаксел, препоръчителната доза на JEMPERLI е 500 mg на всеки 3 седмици за първите 6 дози, след което се прилага по 1 000 mg на всеки 6 седмици при всички приложения след това.

Вашият лекар ще прецени колко цикъла на лечение са необходими за Вас.

Ако пропуснете посещение за терапия с JEMPERLI

➔ **Незабавно се свържете с Вашия лекар или болница**, за да пренасрочите посещението си.

Много е важно да не пропускате доза от това лекарство.

Ако сте спрели употребата на JEMPERLI

Спирането на лечението може да спре ефекта на лекарството. Не спирайте лечението с JEMPERLI, преди да го обсъдите с Вашия лекар.

Карта на пациента

Важна информация от тази листовка може да бъде намерена в Картата на пациента, която Ви е дал Вашият лекар. Важно е да пазите тази Карта на пациента и да я покажете на Вашия партньор или на грижещите се за Вас лица.

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Някои от нежеланите реакции може да са сериозни и трябва да знаете за какви симптоми да следите.

Симптоми на сериозни нежелани реакции

JEMPERLI може да причини сериозни нежелани реакции. Ако развиете симптоми, **трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-скоро**. Вашият лекар може да Ви даде други лекарства, за да се предотвратят по-сериозни усложнения и да се облекчат симптомите Ви. Вашият лекар може да прецени, че трябва да пропуснете доза JEMPERLI или да спре лечението Ви с JEMPERLI изцяло.

Заболявания	Възможни симптоми
Възпаление на белите дробове (<i>пневмонит</i>)	• задух • болка в гърдите • новопоявила се или влошена кашлица
Възпаление на червата (<i>колит, ентерит, стомашно-чревен васкулит</i>)	• диария или повече изхождания от обикновено • черни, катранени, лепкави изпражнения; кръв или слуз в изпражненията • силна болка в стомаха или болезнен стомах • гадене, повръщане
Възпаление на хранопровода и стомаха (<i>езофагит, гастрит</i>)	• проблеми при гълтане • понижен апетит • киселини (усещане за парене в областта на гръдния кош) • болка в областта на гръдния кош или горната част на корема • гадене, повръщане
Възпаление на черния дроб (<i>хепатит</i>)	• гадене, повръщане • загуба на апетит • болка от дясната страна на корема • пожълтяване на кожата или на бялата част на очите • тъмен цвят на урината • кръвене или по-лесно образуване на синини от обикновено
Възпаление на жлези, произвеждащи хормони (<i>особено щитовидна, хипофизна, надбъбречна жлеза, панкреас</i>)	• учестено сърцебиене • загуба на тегло или покачване на теглото • повишено изпотяване • косопад • усещане за студ • запек • болка в корема • по-дълбок глас • болки в мускулите • замаяност или краткотрайна загуба на съзнание • главоболие, което не отминава, или необичайно главоболие

Заболявания	Възможни симптоми
Захарен диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза (повишена киселинност на кръвта в резултат на диабет)	• по-силно от обичайното чувство за глад или жажда • необходимост от по-често уриниране, включително нощем • загуба на тегло • гадене, повръщане • болка в стомаха • усещане за умора • необичайна сънливост • затруднение да мислите ясно • сладникав или плодов дъх • дълбоко или учестено дишане
Възпаление на бъбреците (<i>нефрит</i>)	• промени в количеството или цвета на урината • подуване на глезените • загуба на апетит • кръв в урината
Възпаление на кожата (<i>немфигоид, синдром на Стивънс – Джонсън</i>)	• обрив, сърбеж, мехури по кожата • червеникави ненадигнати, наподобяващи мишена или кръгли петна по тялото, често с централно разположени мехури, белене на кожата, язви по устата, гърлото, носа, половите органи и очите; тези сериозни кожни обриви може да са предшествани от повишена температура и грипозни симптоми
Възпаление на сърдечния мускул (<i>миокардит</i>)	• затруднено дишане • замаяност или припадък • повишена температура • гръдна болка и стягане в гърдите • грипозни симптоми
Възпаление на мозъка и нервната система (<i>миастенен синдром/миастения гравис, синдром на Гиле-Баре, енцефалит</i>)	• скованост във врата • главоболие • повишена температура, втрисане • повръщане • повишена чувствителност на очите към светлина • слабост на мускулите на очите, падане на клепачите • сухота в очите и замъглено зрение • затруднено преглъщане, сухота в устата • нарушение на говора • обърканост и сънливост • замаяност • загуба на чувствителност, усещане за „иглички“ по ръцете и ходилата • болка • болка в мускулите • затруднения при ходене или вдигане на предмети • отклонение на сърдечния ритъм, сърдечната честота или кръвното налягане от нормалното
Възпаление на гръбначния мозък (<i>миелит</i>)	• болка • загуба на чувствителност • мравучкане или слабост в ръцете или краката • проблеми с пикочния мехур или червата, включително необходимост от по-често уриниране, неспособност за задържане на урина, затруднено уриниране и запек
Възпаление на очите	• промени в зрението

Заболявания	Възможни симптоми
Възпаление на други органи	• силни или постоянни болки в мускулите или ставите • тежка мускулна слабост • подути или студени ръце или крака • усещане за умора

Реакции, свързани с инфузията

Някои хора може да имат реакции, подобни на алергична реакция, след като им е направена инфузия. Те обикновено се развиват в рамките на минути или часове, но може да се развият и до 24 часа след лечението.

Симптомите включват:

- задух или хрипове;
- сърбеж или обрив;
- зачервяване;
- замаяност;
- втрисане или треперене;
- повишена температура;
- спадане на кръвното налягане (усещане, че ще припаднете).

Отхвърляне на трансплантиран солиден орган и други усложнения, включително реакция на присадката срещу приемника, при хора, които са били подложени на трансплантация на костен мозък (стволови клетки) с използване на донорни стволови клетки (алогенна). Тези усложнения може да са сериозни и може да доведат до смърт. Тези усложнения може да възникнат, ако сте били подложени на трансплантация преди или след лечение с JEMPERLI. Вашият медицински специалист ще Ви наблюдава за такива усложнения.

➔ **Потърсете незабавно медицинска помощ, ако мислите, че може да имате реакция.**

Следните нежелани реакции са съобщени при приложение само на JEMPERLI.

Много чести нежелани реакции – (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намаляване на броя на червените кръвни клетки (*анемия*);
- намалена активност на щитовидната жлеза;
- диария; гадене; повръщане;
- зачервяване на кожата или обрив; образуване на мехури по кожата или лигавиците; сърбеж по кожата;
- болка в ставите;
- висока температура; треска;
- повишени нива на чернодробните ензими в кръвта.

➔ **Проверете в таблицата по-горе за симптоми на възможни сериозни нежелани реакции.**

Чести нежелани реакции – (може да засегнат до 1 на 10 души):

- свръхактивна щитовидна жлеза;
- намалена секреция на хормони от надбъбречните жлези (*надбъбречна недостатъчност*);
- възпаление на белия дроб;
- възпаление на лигавицата на дебелото черво (*колон*);
- възпаление на панкреаса;
- възпаление на стомаха;
- възпаление на черния дроб;
- болка в мускулите;
- втрисане;
- реакция към инфузията;
- реакция на свръхчувствителност към инфузията.

➔ **Проверете в таблицата по-горе за симптоми на възможни сериозни нежелани реакции.**

Нечести нежелани реакции – (може да засегнат до 1 на 100 души):

- възпаление на мозъка;
- разрушаване на червените кръвни клетки (*автоимунна хемолитична анемия*);
- възпаление на хипофизата – жлеза, разположена в основата на мозъка;
- възпаление на щитовидната жлеза;
- диабет тип 1 или усложнения на диабет (*диабетна кетоацидоза*);
- възпаление на хранопровода;
- възпаление на кожата (*немфигиод, синдром на Стивънс – Джонсън*);
- заболяване, което води до мускулна слабост и бърза уморяемост на мускулите (*миастения гравис*);
- възпаление на ставите;
- възпаление на мускулите;
- възпаление на окото – на ириса (оцветената част на окото) и на цилиарното тяло (областта около ириса);
- възпаление на бъбреците.

➔ Проверете в таблицата по-горе за симптоми на възможни сериозни нежелани реакции.

Други съобщавани нежелани реакции (с неизвестна честота):

- цъолиакия (характеризираща се със симптоми като стомашна болка, диария и подуване след употреба на храни, съдържащи глютен);
- липса или намаляване на храносмилателните ензими, произвеждани от панкреаса (*панкреасна екзокринна недостатъчност*).

Следните нежелани реакции са съобщени при приложение на JEMPERLI в комбинация с карбоплатин и паклитаксел.

Много чести нежелани реакции – (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намалена активност на щитовидната жлеза;
- кожен обрив;
- суха кожа;
- висока температура; треска;
- повишени нива на чернодробните ензими в кръвта.

➔ Проверете в таблицата по-горе за симптоми на възможни сериозни нежелани реакции.

Чести нежелани реакции – (може да засегнат до 1 на 10 души):

- свръхактивна щитовидна жлеза;
- възпаление на белия дроб;
- възпаление на лигавицата на дебелото черво (*колон*);
- възпаление на задстомашната жлеза (*панкреас*).

➔ Проверете в таблицата по-горе за симптоми на възможни сериозни нежелани реакции.

Нечести нежелани реакции – (може да засегнат до 1 на 100 души):

- възпаление на щитовидната жлеза;
- намалена секреция на хормони от надбъбречните жлези (*надбъбречна недостатъчност*);
- диабет тип 1;
- състояние, при което мускулите отслабват и бързо се уморяват (*миастенен синдром*);
- възпаление на нервите, което може да причини болка, загуба на чувствителност, мускулна слабост и затруднение при ходене (*синдром на Гилеи-Баре*);
- възпаление на сърдечния мускул;
- възпаление на стомаха;
- възпаление на кръвоносните съдове в хранопровода, стомаха или червата;
- възпаление на окото;
- възпаление на ставите;

- възпаление на мускулите;
- възпаление в цялото тяло.

➔ Проверете в таблицата по-горе за симптоми на възможни сериозни нежелани реакции.

Други съобщавани нежелани реакции (с неизвестна честота):

- цъолиакия (характеризираща се със симптоми като стомашна болка, диария и подуване след употреба на храни, съдържащи глютен);
- липса или намаляване на храносмилателните ензими, произвеждани от панкреаса (*панкреасна екзокринна недостатъчност*).

➔ Свържете се с Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-бързо, ако развиете някой от тези симптоми.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате JEMPERLI

JEMPERLI ще Ви се прилага в болница или клиника и медицинските специалисти ще са отговорни за съхраняването му.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“ или „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Ако не се използва веднага, приготвената инфузия може да се съхранява до 24 часа при 2 °C до 8 °C или 6 часа при стайна температура (до 25 °C) от момента на приготвяне/разреждане до края на приложението.

Не използвайте, ако това лекарство съдържа видими частици.

Не съхранявайте неизползвано лекарство за повторна употреба. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа JEMPERLI

- Активното вещество е достарлимаб.
- Един флакон с 10 ml концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) съдържа 500 mg достарлимаб.
- Всеки 1 ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 50 mg достарлимаб.

- Другите съставки са тринатриев цитрат дихидрат (E331); лимонена киселина монохидрат (E330); L-аргинин хидрохлорид; натриев хлорид; полисорбат 80 (E433) и вода за инжекции (вижте точка 2).

Как изглежда JEMPERLI и какво съдържа опаковката

JEMPERLI е бистър до леко опалесциращ, безцветен до жълт разтвор, без видими частици.

Предлага се в картонени опаковки, съдържащи по един стъклен флакон.

Притежател на разрешението за употреба

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
D24 YK11

Производител

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия
D24 YK11

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile
Parma, Италия

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +385 800787089

Ирландия

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

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

Приготвяне/разреждане, съхранение и приложение на инфузионния разтвор:

- Парентералните лекарствени продукти трябва да се проверят визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета преди приложение. JEMPERLI е леко опалесциращ безцветен до жълт разтвор. Изхвърлете флакона, ако се наблюдават видими частици.
- JEMPERLI е съвместим със сак за интравенозна инфузия, изработен от поливинилхлорид (PVC) със или без ди(2-етилхексил)фталат (DEHP), етилен-винилацетат, полиетилен (PE), полипропилен (PP) или полиолефинова смес (PP+PE), и със спринцовка от полипропилен.
- За доза 500 mg изтеглете 10 ml JEMPERLI от флакона и ги прехвърлете в сак за интравенозна инфузия, съдържащ инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %). Крайната концентрация на разределения разтвор трябва да е между 2 mg/ml и 10 mg/ml. Общият обем на инфузионния разтвор не трябва да надвишава 250 ml. Това може да наложи да се изтегли определено количество разредител от сака за интравенозна инфузия, преди в него да се добави количеството JEMPERLI.
 - Например при приготвяне на доза 500 mg в сак за интравенозна инфузия, съдържащ 250 ml разредител, за получаване на концентрация 2 mg/ml трябва първо да се изтеглят 10 ml разредител от 250-милилитровия сак за интравенозна инфузия. След това от флакона трябва да се изтеглят 10 ml JEMPERLI и да се прехвърлят в сака за интравенозна инфузия.
- За доза 1 000 mg изтеглете по 10 ml JEMPERLI от всеки от два флакона (изтеглете общо 20 ml) и ги прехвърлете в сак за интравенозна инфузия, съдържащ инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5 %). Крайната концентрация на разределения разтвор трябва да е между 4 mg/ml и 10 mg/ml. Общият обем на инфузионния разтвор не трябва да надвишава 250 ml. Това може да наложи да се изтегли определено количество разредител от сака за интравенозна инфузия, преди в него да се добави количеството JEMPERLI.
 - Например при приготвяне на доза 1 000 mg в сак за интравенозна инфузия, съдържащ 250 ml разредител, за получаване на концентрация 4 mg/ml трябва първо да се изтеглят 20 ml разредител от 250-милилитровия сак за интравенозна инфузия. След това от два флакона трябва да се изтеглят по 10 ml JEMPERLI, т.е. общо 20 ml, и да се прехвърлят в сака за интравенозна инфузия.
- Смесете разределения разтвор чрез внимателно обръщане. Не разклащайте след това сака за интравенозна инфузия. Изхвърлете неизползваното количество, останало във флакона.
- Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка до момента на приготвяне, за да се предпази от светлина. Приготвената доза може да се съхранява по някой от следните начини:
 - при стайна температура до 25 °C за не повече от 6 часа от момента на разреждане до края на инфузията.
 - в хладилник при 2 °C - 8 °C за не повече от 24 часа от момента на разреждане до края на инфузията. Ако се съхранява в хладилник, оставете разределения разтвор да достигне стайна температура преди приложение.
- JEMPERLI трябва да се прилага от медицински специалист чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути, като се използва помпа за интравенозна инфузия.
- Тръбчките на системата трябва да са изработени от PVC, от силикон, омрежен с използване на платина, или от полипропилен; фитингите трябва да са изработени от PVC или поликарбонат, а иглите – от неръждаема стомана.
- При приложение на JEMPERLI трябва да се използва вграден филтър от полиетерсулфон (PES) с големина на порите 0,2 или 0,22 микрометра.
- JEMPERLI не трябва да се прилага като струйна или болус интравенозна инжекция.
- Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна система.

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