

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 500 mg Dostarlimab.

1 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Dostarlimab.

Dostarlimab ist ein humanisierter monoklonaler *anti-programmed cell death protein-1* (PD-1)-Antikörper (Immunglobulin G4, IgG4), der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Säugetier-Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (*CHO-Zellen*) produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis gelbe Lösung, im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln.

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung hat einen pH von etwa 6,0 und eine Osmolalität von etwa 300 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

JEMPERLI ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (*endometrial cancer*, EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

JEMPERLI ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem EC mit dMMR/MSI-H angezeigt, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von Fachärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Krebs eingeleitet und überwacht werden.

Der dMMR/MSI-H-Tumorstatus sollte anhand einer validierten Untersuchungsmethode wie IHC, PCR oder NGS* bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.1 für Informationen zu den in den Studien verwendeten Assays).

*IHC = Immunhistochemie; PCR = Polymerase-Kettenreaktion (*polymerase chain reaction*);
 NGS = *next-generation sequencing*.

Dosierung

JEMPERLI in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel

Wenn JEMPERLI in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel verabreicht wird, wird auch auf die Produktinformation der kombinierten Arzneimittel verwiesen (siehe auch Abschnitt 5.1).

In Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 6 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg Dostarlimab als Monotherapie alle 6 Wochen in allen nachfolgenden Zyklen.

Das Dosierungsschema für die Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Dosierungsschema für JEMPERLI in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel

	In Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ^a 500 mg einmal alle 3 Wochen (1 Zyklus = 3 Wochen)						1 000 mg als Monotherapie einmal alle 6 Wochen bis zur Progression der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität (1 Zyklus = 6 Wochen)			
Zyklus	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5	Zyklus 6	Zyklus 7	Zyklus 8	Zyklus 9	Dosierung Q6W fortsetzen
Woche	1	4	7	10	13	16	19	25	31	

3 Wochen zwischen Zyklus 6 und Zyklus 7

^a Die Verabreichung von Dostarlimab erfolgt vor der Verabreichung von Carboplatin und Paclitaxel am gleichen Tag.

Die Verabreichung von Dostarlimab sollte gemäß dem empfohlenen Schema bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer Dauer von 3 Jahren fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

JEMPERLI Monotherapie

In der Monotherapie beträgt die empfohlene Dosis 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg alle 6 Wochen in allen nachfolgenden Zyklen.

Das Dosierungsschema für die Monotherapie ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Dosierungsschema für JEMPERLI in der Monotherapie

	500 mg einmal alle 3 Wochen (1 Zyklus = 3 Wochen)				1 000 mg einmal alle 6 Wochen bis zur Progression der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität (1 Zyklus = 6 Wochen)			
Zyklus	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5	Zyklus 6	Zyklus 7	Dosierung Q6W fortsetzen
Woche	1	4	7	10	13	19	25	

3 Wochen zwischen Zyklus 4 und Zyklus 5

Die Verabreichung von Dostarlimab sollte gemäß dem empfohlenen Schema bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierungsanpassungen

Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Ein Aufschub oder ein Abbruch der Behandlung kann, je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit, notwendig sein. Die für das Nebenwirkungsmanagement empfohlenen Anpassungen der Behandlung sind in Tabelle 3 aufgeführt.

In Abschnitt 4.4 werden detaillierte Empfehlungen zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen und infusionsbedingten Reaktionen gegeben.

Tabelle 3: Empfohlene Anpassungen der Behandlung mit JEMPERLI

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung
Kolitis	2 oder 3	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	4	Dauerhaft beenden.
Hepatitis	Grad 2 mit AST ^b oder ALT ^c > 3 und bis zu 5 × ULN ^d oder Gesamtbilirubin > 1,5 und bis zu 3 × ULN	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	Grad ≥ 3 mit AST oder ALT > 5 × ULN oder Gesamtbilirubin > 3 × ULN	Dauerhaft beenden (siehe Ausnahme unten) ^e .
Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM)	3 oder 4 (Hyperglykämie)	Behandlung unterbrechen. Behandlung bei angemessen behandelten, klinisch und metabolisch stabilen Patientinnen wieder aufnehmen.
Hypophysitis oder Nebenniereninsuffizienz	2, 3 oder 4	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht. Im Falle eines Wiederauftretens oder einer Verschlechterung während einer adäquaten Hormontherapie, die Behandlung dauerhaft beenden.
Hypothyreose oder Hyperthyreose	3 oder 4	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung
Pneumonitis	2	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht. Falls Grad 2 erneut auftritt, die Behandlung dauerhaft beenden.
	3 oder 4	Dauerhaft beenden.
Nephritis	2	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	3 oder 4	Dauerhaft beenden.
Exfoliative dermatologische Erkrankungen (z. B. SJS, TEN, DRESS)	vermutet	Behandlung bei jedem Schweregrad unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn nicht bestätigt oder die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	bestätigt	Dauerhaft beenden.
Myokarditis	2, 3 oder 4	Dauerhaft beenden.
Schwere neurologische Toxizitäten (Myastheniesyndrom/ Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis, transverse Myelitis)	2, 3 oder 4	Dauerhaft beenden.
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich, aber nicht begrenzt auf Myositis, Sarkoidose, autoimmunhämolytische Anämie, Pankreatitis, Iridozyklitis, Uveitis, diabetische Ketoazidose, Arthralgie, Abstoßung eines soliden Organtransplantats, Graft-versus-Host-Reaktion)	3	Behandlung unterbrechen. Behandlung wieder aufnehmen, wenn die Toxizität auf Grad 0 oder 1 zurückgeht.
	4	Dauerhaft beenden.
Wiederauftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen nach dem Abklingen zu ≤ Grad 1 (außer bei Pneumonitis, siehe oben)	3 oder 4	Dauerhaft beenden.
Andere Nebenwirkungen	Schweregrad^a	Anpassung der Behandlung
Infusionsbedingte Reaktionen	2	Behandlung unterbrechen. Bei Abklingen innerhalb von 1 Stunde nach Beendigung kann die Infusion bei 50 % der anfänglichen Infusionsrate erneut begonnen

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad ^a	Anpassung der Behandlung
		werden. Ein erneuter Beginn der Infusion ist auch möglich, wenn die Symptome mit Prämedikation abklingen. Falls Grad 2 mit adäquater Prämedikation erneut auftritt, die Behandlung dauerhaft beenden.
	3 oder 4	Dauerhaft beenden.

^a Die Toxizität wird auf Basis der Allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) des US National Cancer Institute Version 5.0 klassifiziert.

^b AST = Aspartataminotransferase

^c ALT = Alaninaminotransferase

^d ULN = *upper limit of normal* (obere Normgrenze)

^e Bei Patientinnen mit Lebermetastasen, die die Behandlung mit einer Grad-2-Erhöhung der AST oder ALT beginnen, sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn AST oder ALT mindestens 1 Woche um $\geq 50\%$ im Vergleich zur Baseline erhöht ist.

Patientenkarte

Alle Ärzte, die JEMPERLI verschreiben, müssen die Patientinnen über die Patientenkarte informieren und erklären, was im Falle von Symptomen immunvermittelter Nebenwirkungen zu tun ist. Der Arzt stellt jeder Patientin eine Patientenkarte zur Verfügung.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Für Patientinnen im Alter von 65 Jahren oder älter wird keine Dosierungsanpassung empfohlen.

Über die Anwendung von JEMPERLI bei Patientinnen im Alter über 75 Jahren liegen nur begrenzte klinische Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion wird keine Dosierungsanpassung empfohlen. Für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz, die eine Dialyse erhalten, liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patientinnen mit leichter Einschränkung der Leberfunktion wird keine Dosierungsanpassung empfohlen. Für Patientinnen mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen nur begrenzte Daten vor, für Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von JEMPERLI bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

JEMPERLI darf nur als intravenöse Infusion verabreicht werden. JEMPERLI sollte als intravenöse Infusion mit einer intravenösen Infusionspumpe über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden.

JEMPERLI darf nicht als schnelle intravenöse Infusion oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Immunvermittelte Nebenwirkungen, die schwerwiegend oder tödlich sein können, können bei Patienten und Patientinnen auftreten, die mit *programmed cell death protein-1 / programmed cell death-ligand 1* (PD-1/PD-L1)-blockierenden Antikörpern, einschließlich Dostarlimab, behandelt werden. Die immunvermittelten Nebenwirkungen treten meistens während der Behandlung mit Anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern auf. Es können allerdings auch Symptome nach Ende der Behandlung auftreten. Immunvermittelte Nebenwirkungen können in jedem Organ oder Gewebe auftreten und mehr als ein Organsystem gleichzeitig betreffen. Die wichtigen immunvermittelten Nebenwirkungen in diesem Abschnitt umfassen nicht alle möglichen schwerwiegenden und tödlichen immunvermittelten Reaktionen.

Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen ist essenziell, um die sichere Anwendung von Anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern zu gewährleisten. Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen überwacht werden. Hämatologische und klinische Chemie, einschließlich Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktionstests, sollten zu Beginn und regelmäßig während der Behandlung beurteilt werden. Im Falle des Verdachts auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine adäquate Beurteilung, einschließlich Beratung durch einen Facharzt, gewährleistet werden.

Basierend auf dem Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Dostarlimab unterbrochen oder dauerhaft beendet werden und Kortikosteroide (1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder ein gleichwertiges Präparat) oder eine andere angemessene Therapie verabreicht werden (siehe unten und Abschnitt 4.2). Bei einer Verbesserung auf Grad ≤ 1 sollte das Ausschleichen der Kortikosteroide beginnen und für 1 Monat oder länger fortgesetzt werden. Basierend auf begrenzten Daten aus klinischen Studien mit Patienten und Patientinnen, deren immunvermittelte Nebenwirkungen nicht mit der Anwendung von Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Verabreichung anderer systemischer Immunsuppressiva in Erwägung gezogen werden. Bei Endokrinopathien sollte eine Hormonersatztherapie eingeleitet werden, wenn dies gerechtfertigt ist.

Die Behandlung mit Dostarlimab sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine immunvermittelte Nebenwirkung des Grades 3 erneut oder eine immunvermittelte Nebenwirkung des Grades 4 auftritt, außer für Endokrinopathien, die mit Hormonersatztherapien kontrolliert sind, und wenn in Tabelle 3 nicht anders angegeben.

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten und Patientinnen, die Dostarlimab erhalten, wurde Pneumonitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Pneumonitis überwacht werden. Bei Verdacht einer Pneumonitis sollte die Diagnose durch bildgebende Röntgenverfahren

bestätigt und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Die Patientinnen sollten durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Kolitis

Dostarlimab kann immunvermittelte Kolitis verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Kolitis überwacht werden und durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie, mit Durchfallmitteln und Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Hepatitis

Dostarlimab kann immunvermittelte Hepatitis verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten, basierend auf der klinischen Beurteilung, wie angegeben regelmäßig auf Veränderungen der Leberfunktion überwacht werden und durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Immunvermittelte Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Thyreoiditis, Hypophysitis, Diabetes mellitus Typ 1, diabetische Ketoazidose und Nebenniereninsuffizienz wurden bei Patienten und Patientinnen berichtet, die Dostarlimab erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Hypothyreose und Hyperthyreose

Immunvermittelte Hypothyreose und Hyperthyreose (einschließlich Thyreoiditis) traten bei Patienten und Patientinnen auf, die Dostarlimab erhielten. Dabei kann auf eine Hyperthyreose eine Hypothyreose folgen. Die Patientinnen sollten hinsichtlich anomalen Schilddrüsenfunktionstests vor und regelmäßig während der Behandlung sowie bei Bedarf, basierend auf der klinischen Beurteilung, überwacht werden. Immunvermittelte Hypothyreose und Hyperthyreose (einschließlich Thyreoiditis) sollten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Nebenniereninsuffizienz

Immunvermittelte Nebenniereninsuffizienz trat bei Patienten und Patientinnen auf, die Dostarlimab erhielten. Die Patientinnen sollten auf klinische Anzeichen und Symptome von Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Im Falle symptomatischer Nebenniereninsuffizienz sollten die Patientinnen wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden.

Immunvermittelte Nephritis

Dostarlimab kann immunvermittelte Nephritis verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten auf Veränderungen der Nierenfunktion überwacht werden und durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunvermittelter Hautausschlag

Bei Patienten und Patientinnen, die Dostarlimab erhalten, wurden immunvermittelte Hautausschläge, einschließlich Pemphigoid berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Hautausschlägen überwacht werden. Exfoliative dermatologische Erkrankungen sollten wie in Abschnitt 4.2 empfohlen behandelt werden. Bei Patienten und Patientinnen, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt werden, wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet.

Die Anwendung von Dostarlimab sollte nur mit Vorsicht für Patientinnen erwogen werden, die zuvor mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln gegen Krebs eine schwerwiegende oder lebensbedrohliche Hautreaktion hatten.

Immunvermittelte Arthralgie

Eine immunvermittelte Arthralgie wurde bei Patienten und Patientinnen berichtet, die Dostarlimab erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome einer Arthralgie überwacht werden. Der Verdacht auf eine immunvermittelte Arthralgie sollte bestätigt und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Die Patientinnen sollten durch Anpassungen der Dostarlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Dostarlimab können andere mögliche immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten, einschließlich potenziell schwerwiegender Ereignisse (z. B. Myositis, Myokarditis, Enzephalitis, demyelinisierende Neuropathie [einschließlich Guillain-Barré-Syndrom], Sarkoidose). Die bei weniger als 1 % der Patienten und Patientinnen, die in klinischen Studien mit einer Dostarlimab-Monotherapie behandelt wurden, berichteten immunvermittelten Nebenwirkungen mit klinischer Signifikanz umfassen Enzephalitis, autoimmunhämolytische Anämie, Pankreatitis, Iridozyklitis und Uveitis. Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen überwacht und wie in Abschnitt 4.2 beschrieben behandelt werden. Die Abstoßung eines soliden Organtransplantats wurde bei Patienten und Patientinnen berichtet, die mit zugelassenen PD-1-Inhibitoren behandelt wurden. Eine Behandlung mit Dostarlimab kann das Risiko der Abstoßung von soliden Organtransplantaten erhöhen. Für diese Patientinnen sollte der Nutzen einer Behandlung mit Dostarlimab gegenüber dem Risiko einer möglichen Organtransplantatabstoßung abgewogen werden.

Tödliche oder andere schwerwiegende Komplikationen können bei Patientinnen auftreten, die vor oder nach der Behandlung mit einem Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) erhalten. Komplikationen im Zusammenhang mit der Transplantation umfassen hyperakute Graft-versus-Host-Reaktion (*graft-versus-host disease*, GvHD), akute GvHD, chronische GvHD, Lebervenenverschlusskrankheit nach intensitätsreduziertem Schema zur Konditionierung sowie Fiebersyndrom, das eine Steroidbehandlung erfordert (ohne bekannte infektiöse Ursache). Diese Komplikationen können trotz Interventionstherapie zwischen PD-1/PD-L1-Blockade und allogener HSZT auftreten. Die Patientinnen müssen engmaschig auf Komplikationen im Zusammenhang mit der Transplantation überwacht und sofort behandelt werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Behandlung mit einem Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper vor oder nach einer allogenen HSZT muss überprüft werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Dostarlimab kann infusionsbedingte Reaktionen verursachen, die schwerwiegend sein können (siehe Abschnitt 4.8). Bei schwerwiegenden (Grad 3) oder lebensbedrohlichen (Grad 4) infusionsbedingten Reaktionen sollte die Infusion abgebrochen und die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten und Patientinnen, die von klinischen Studien ausgeschlossen wurden

Patienten und Patientinnen mit folgendem Status wurden von der GARNET-Studie ausgeschlossen: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status (PS) bei Baseline ≥ 2 ; unkontrollierte Metastasen im Zentralnervensystem oder karzinomatöse Meningitis; andere Malignome innerhalb der letzten 2 Jahre; Immundefizienz oder Erhalt einer immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen; aktive HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktive Autoimmunerkrankung, die innerhalb der letzten 2 Jahre eine systemische Therapie, ausgenommen Ersatztherapie, erforderte; interstitielle Lungenerkrankung in der Vorgeschichte; Verabreichung eines Lebendimpfstoffes innerhalb von 14 Tagen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 500-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Untersuchung von Wechselwirkungen durchgeführt. Bei monoklonalen Antikörpern (*monoclonal antibodies*, mAb) wie Dostarlimab handelt es sich nicht um Substrate für Cytochrom P450 oder Wirkstoff-Transporter. Dostarlimab ist kein Zytokin und wahrscheinlich kein Zytokin-Modulator. Zudem wird keine pharmakokinetische (PK) Interaktion von Dostarlimab mit kleinmolekularen Wirkstoffen erwartet. Es gibt keine Nachweise einer Wechselwirkung durch eine nicht-spezifische Clearance des Lysosom-Abbaus für Antikörper.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Es besteht ein Risiko im Zusammenhang mit der Verabreichung von Dostarlimab an Frauen im gebärfähigen Alter. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Dostarlimab und bis 4 Monate nach der letzten Dostarlimab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Dostarlimab bei Schwangeren vor. Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann Dostarlimab schädliche pharmakologische Wirkungen beim Fötus hervorrufen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird.

Es wurden keine Tierstudien zur Reproduktion und Entwicklung mit Dostarlimab durchgeführt. Die Hemmung des PD-1/PD-L1-Signalwegs kann jedoch zu einem erhöhten Risiko für immunvermittelte Abstoßung des sich entwickelnden Fötus und damit zum fetalen Tod führen (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline (IgG4) die Plazenta passieren; daher besteht bei Dostarlimab als IgG4 die Möglichkeit, dass es von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen wird.

Die Anwendung von JEMPERLI während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dostarlimab/die Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

JEMPERLI soll während der Stillzeit nicht angewendet werden und das Stillen soll für mindestens 4 Monate nach der letzten Dostarlimab-Dosis vermieden werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Dostarlimab durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

JEMPERLI hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Dostarlimab ist am häufigsten mit immunvermittelten Nebenwirkungen assoziiert. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich schwerwiegender Reaktionen, klangen nach Einleitung einer angemessenen medizinischen Behandlung oder Beendigung der Dostarlimab-Therapie ab (siehe unten „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

Dostarlimab in der Monotherapie

Die Sicherheit von Dostarlimab wurde bei 605 Patienten und Patientinnen mit EC oder anderen fortgeschrittenen soliden Tumoren beurteilt, die eine Dostarlimab-Monotherapie im Rahmen der GARNET-Studie erhielten, einschließlich 153 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H EC. Die Patienten und Patientinnen erhielten 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg alle 6 Wochen in allen nachfolgenden Zyklen.

Bei Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenen oder rezidivierenden soliden Tumoren (n = 605) waren die häufigsten Nebenwirkungen (> 10 %) Anämie (28,6 %), Diarrhoe (26,0 %), Übelkeit (25,8 %), Erbrechen (19,0 %), Arthralgie (17,0 %), Pruritus (14,2 %), Hautausschlag (13,2 %), Fieber (12,4 %), erhöhte Aspartataminotransferase (11,2 %) und Hypothyreose (11,2 %). JEMPERLI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 38 (6,3 %) Patienten und Patientinnen dauerhaft abgesetzt. Bei den meisten dieser Nebenwirkungen handelte es sich um immunvermittelte Ereignisse. Die Nebenwirkungen waren bei 11,2 % der Patienten und Patientinnen schwerwiegend. Die meisten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4).

Das Sicherheitsprofil hat sich bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H EC in der GARNET-Studie (n = 153) nicht von dem in der gesamten Monotherapie-Population (siehe Tabelle 4) unterschieden.

Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel

In der RUBY-Studie wurde die Sicherheit von Dostarlimab bei 241 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, untersucht. Die Patientinnen erhielten 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 6 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg alle 6 Wochen für alle nachfolgenden Zyklen.

Bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC (n = 241) waren die häufigsten Nebenwirkungen (> 10 %) Hautausschlag (22,8 %), makulo-papulöser Ausschlag (14,1 %), Hypothyreose (14,1 %), erhöhte Alaninaminotransferase (12,9 %), erhöhte Aspartataminotransferase (12 %), Fieber (12 %) und trockene Haut (10,4 %). JEMPERLI wurde aufgrund von Nebenwirkungen bei 12 (5 %) Patientinnen dauerhaft abgesetzt. Bei den meisten dieser Nebenwirkungen handelte es sich um immunvermittelte Ereignisse. Die Nebenwirkungen waren bei 5,8 % der Patientinnen schwerwiegend. Die meisten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren immunvermittelte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4).

In der RUBY-Studie hat sich das Sicherheitsprofil bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H EC (n = 52) nicht von dem in der gesamten Population (n = 241) unterschieden (siehe Tabelle 4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien mit Dostarlimab als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie gemeldeten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und nach Häufigkeit in Tabelle 4 aufgelistet. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die in der Spalte „Dostarlimab Monotherapie“ gelistet sind, basieren auf allen unerwünschten Ereignissen, die bei 605 Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenen oder rezidivierenden soliden Tumoren aus der GARNET-Studie ermittelt wurden, die Dostarlimab als Monotherapie über eine mediane Behandlungsdauer von 24 Wochen (Bereich: 1 Woche bis 229 Wochen) erhielten. Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die in der Spalte „Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie“ gelistet sind, auf allen unerwünschten Ereignissen, die bei 241 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC aus der RUBY-Studie ermittelt wurden, die Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für eine mediane Behandlungsdauer von 43 Wochen (Bereich: 3 Wochen bis 151 Wochen) erhielten. Wenn Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel verabreicht wird, wird für zusätzliche Sicherheitsinformationen auf die Produktinformation der kombinierten Arzneimittel verwiesen.

Nebenwirkungen, die bei der Verabreichung von Dostarlimab als Monotherapie oder bei der alleinigen Verabreichung von Carboplatin oder Paclitaxel bekannt sind, können auch bei der Behandlung mit diesen Arzneimitteln in Kombination auftreten, auch wenn diese Nebenwirkungen nicht in den klinischen Studien mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel beobachtet wurden.

Die Reaktionen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 4: Nebenwirkungen bei Patienten und Patientinnen, die mit Dostarlimab behandelt wurden

	Dostarlimab Monotherapie	Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig	Anämie ^a	
Endokrine Erkrankungen		
Sehr häufig	Hypothyreose* ^b	Hypothyreose ^c
Häufig	Hyperthyreose*, Nebenniereninsuffizienz*	Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz
Gelegentlich	Thyreoiditis* ^c , Hypophysitis ^d	Thyreoiditis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gelegentlich	Diabetes mellitus Typ 1, diabetische Ketoazidose	Diabetes mellitus Typ 1
Erkrankungen des Nervensystems		
Gelegentlich	Enzephalitis, Myasthenia gravis	Myastheniesyndrom ^f
Augenerkrankungen		
Gelegentlich	Uveitis ^g	Uveitis
Herzerkrankungen		
Gelegentlich		Myokarditis ^h
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Häufig	Pneumonitis* ⁱ	Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen	
Häufig	Kolitis* ^j , Pankreatitis ^k , Gastritis	Kolitis ^l
Gelegentlich	Ösophagitis	Pankreatitis, immunvermittelte Gastritis ^f , gastrointestinale Vaskulitis ^f
Leber- und Gallenerkrankungen		
Häufig	Hepatitis* ^m	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Sehr häufig	Hautausschlag* ⁿ , Pruritus	Hautausschlag ^o , trockene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Sehr häufig	Arthralgie*	
Häufig	Myalgie	
Gelegentlich	immunvermittelte Arthritis, Polymyalgia rheumatica, immunvermittelte Myositis	immunvermittelte Arthritis, Myositis ^p

	Dostarlimab Monotherapie	Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gelegentlich	Nephritis* ^q	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Fieber	Fieber
Häufig	Schüttelfrost	
Gelegentlich		systemisches inflammatorisches Response-Syndrom ^p
Untersuchungen		
Sehr häufig	erhöhte Transaminasen ^f	erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Häufig	infusionsbedingte Reaktion* ^s	

* Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

^a umfasst Anämie und autoimmunhämolytische Anämie

^b umfasst Hypothyreose und autoimmune Hypothyreose

^c umfasst Thyreoiditis und Autoimmunthyreoiditis

^d umfasst Hypophysitis und lymphozytäre Hypophysitis

^e umfasst Hypothyreose und immunvermittelte Hypothyreose

^f berichtet in einer laufenden verblindeten Studie mit Dostarlimab in Kombination; geschätzte Häufigkeitskategorie

^g umfasst Uveitis und Iridozyklitis

^h umfasst Myokarditis (in Kombination mit Chemotherapie) und immunvermittelte Myokarditis, berichtet in einer laufenden verblindeten Studie mit Dostarlimab in Kombination; geschätzte Häufigkeitskategorie

ⁱ umfasst Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung und immunvermittelte Lungenerkrankung

^j umfasst Kolitis, Enterokolitis und immunvermittelte Enterokolitis

^k umfasst Pankreatitis und akute Pankreatitis

^l umfasst Kolitis (in Kombination mit Chemotherapie) und Enteritis, berichtet in einer laufenden Studie mit Dostarlimab in Kombination

^m umfasst Hepatitis, autoimmune Hepatitis und hepatische Zytolyse

ⁿ umfasst Hautausschlag, makulo-papulösen Ausschlag, Erythem, makulösen Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, erythematösen Hautausschlag, papulösen Ausschlag, Erythema multiforme, Hauttoxizität, Medikamentenausschlag, toxischen Hautausschlag, exfoliativen Hautausschlag und Pemphigoid

^o umfasst Hautausschlag und makulo-papulösen Ausschlag

^p berichtet in einer laufenden Studie mit Dostarlimab in Kombination

^q umfasst Nephritis und tubulo-interstitielle Nephritis

^r umfasst erhöhte Transaminasen, erhöhte Alaninaminotransferasen, erhöhte Aspartataminotransferasen und Hypertransaminasämie

^s umfasst infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeit

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten, ausgewählten Nebenwirkungen basieren auf der Sicherheit von Dostarlimab aus einer kombinierten Monotherapie-Sicherheitsdatenbank mit 605 Patienten und Patientinnen aus der GARNET-Studie mit EC oder anderen fortgeschrittenen soliden Tumoren. Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden definiert als Ereignisse des Grades 2 oder höher. Die nachfolgenden Häufigkeiten umfassen keine Ereignisse des Grades 1. Die Empfehlungen zum Umgang mit diesen Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Immunvermittelte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)

Immunvermittelte Pneumonitis

Immunvermittelte Pneumonitis trat bei 14 (2,3 %) Patienten und Patientinnen auf, einschließlich Pneumonitis Grad 2 (1,3 %), Grad 3 (0,8 %) und Grad 4 (0,2 %). Pneumonitis führte bei 8 (1,3 %) Patienten und Patientinnen zum Absetzen von Dostarlimab.

Systemische Kortikosteroide (Prednison \geq 40 mg pro Tag oder ein gleichwertiges Präparat) waren bei

11 (78,6 %) Patienten und Patientinnen mit einer Pneumonitis notwendig. Die Pneumonitis klang bei 11 (78,6 %) der Patienten und Patientinnen ab.

Immunvermittelte Kolitis

Kolitis trat bei 8 (1,3 %) Patienten und Patientinnen auf, einschließlich Kolitis Grad 2 (0,7 %) und Grad 3 (0,7 %). Kolitis führte bei keinem Patienten und keiner Patientin zum Absetzen von Dostarlimab.

Systemische Kortikosteroide (Prednison \geq 40 mg pro Tag oder ein gleichwertiges Präparat) waren bei 5 (62,5 %) Patienten und Patientinnen notwendig. Die Kolitis klang bei 5 (62,5 %) der Patienten und Patientinnen ab.

Immunvermittelte Hepatitis

Hepatitis trat bei 3 (0,5 %) Patienten und Patientinnen auf. Es handelte sich dabei jeweils um Hepatitis des Grades 3. Systemische Kortikosteroide (Prednison \geq 40 mg pro Tag oder ein gleichwertiges Präparat) waren bei 2 (66,7 %) Patienten und Patientinnen notwendig. Die Hepatitis führte bei 1 (0,2 %) Patienten bzw. Patientin zum Absetzen von Dostarlimab und klang bei 2 der 3 Patienten und Patientinnen ab.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Hypothyreose trat bei 46 (7,6 %) Patienten und Patientinnen auf. Alle Fälle waren Grad 2. Hypothyreose führte nicht zum Absetzen von Dostarlimab und klang bei 17 (37,0 %) der Patienten und Patientinnen ab.

Hyperthyreose trat bei 14 (2,3 %) Patienten und Patientinnen auf, einschließlich Grad 2 (2,1 %) und Grad 3 (0,2 %). Hyperthyreose führte bei keinem Patienten und keiner Patientin zum Absetzen von Dostarlimab und klang bei 10 (71,4 %) der Patienten und Patientinnen ab.

Thyreoiditis trat bei 3 (0,5 %) Patienten und Patientinnen auf. Alle Fälle waren Grad 2. Kein Fall von Thyreoiditis klang ab. In keinem Fall wurde Dostarlimab aufgrund von Thyreoiditis abgesetzt.

Nebenniereninsuffizienz trat bei 7 (1,2 %) Patienten und Patientinnen auf, einschließlich Grad 2 (0,5 %) und Grad 3 (0,7 %). Nebenniereninsuffizienz führte bei 1 (0,2 %) Patienten bzw. Patientin zum Absetzen von Dostarlimab und klang bei 4 (57,1 %) der Patienten und Patientinnen ab.

Immunvermittelte Nephritis

Nephritis, einschließlich tubulo-interstitielle Nephritis, trat bei 3 (0,5 %) Patienten und Patientinnen auf. Alle Fälle waren Grad 2. Systemische Kortikosteroide (Prednison \geq 40 mg pro Tag oder ein gleichwertiges Präparat) waren bei 2 (66,7 %) Patienten und Patientinnen mit Nephritis notwendig. Nephritis führte bei 1 (0,2 %) Patienten bzw. Patientin zum Absetzen von Dostarlimab und klang bei allen 3 Patienten und Patientinnen ab.

Immunvermittelter Hautausschlag

Immunvermittelter Hautausschlag (Hautausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, juckender Ausschlag, Pemphigoid, Medikamentenausschlag, Hauttoxizität, toxischer Hautausschlag) trat bei 31 (5,1 %) Patienten und Patientinnen auf, einschließlich Grad 3 bei 9 (1,5 %) Patienten und Patientinnen, die Dostarlimab erhielten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen des Ausschlags betrug 57 Tage (Bereich: 2 Tage bis 1485 Tage). Systemische Kortikosteroide (Prednison \geq 40 mg pro Tag oder ein gleichwertiges Präparat) waren bei 9 (29,0 %) Patienten und Patientinnen mit Ausschlag notwendig. Ausschlag führte bei 1 (0,2 %) Patienten bzw. Patientin zum Absetzen von Dostarlimab und klang bei 24 (77,4 %) der Patienten und Patientinnen ab.

Immunvermittelte Arthralgie

Immunvermittelte Arthralgie trat bei 34 (5,6 %) Patienten und Patientinnen auf. Eine Grad 3 immunvermittelte Arthralgie wurde bei 5 (0,8 %) Patienten und Patientinnen mit Dostarlimab berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Arthralgie betrug 94,5 Tage (Bereich: 1 Tag bis 840 Tage). Bei 3 (8,8 %) Patienten und Patientinnen mit Arthralgie war eine Behandlung mit

systemischen Kortikosteroiden (Prednison ≥ 40 mg pro Tag oder ein gleichwertiges Präparat) erforderlich. Arthralgie führte bei 1 (0,2 %) Patienten bzw. Patientin zum Absetzen von Dostarlimab und klang bei 19 (55,9 %) der Patienten und Patientinnen ab.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeit, traten bei 6 (1,0 %) Patienten und Patientinnen auf, einschließlich infusionsbedingter Reaktionen von Grad 2 (0,3 %) und Grad 3 (0,2 %). Alle Patienten und Patientinnen erholten sich von der infusionsbedingten Reaktion.

Immunogenität

Eine Analyse der GARNET-Studie zu Antikörpern gegen den Wirkstoff (*anti-drug antibodies*, ADA) bei 315 Patienten und Patientinnen, die Dostarlimab erhielten, ergab eine Inzidenz für das Auftreten von ADA von 2,5 % und 1,3 % für das Auftreten neutralisierender Antikörper. Die gleichzeitige Anwendung mit Carboplatin und Paclitaxel beeinflusste die Immunogenität von Dostarlimab nicht. In der RUBY-Studie gab es bei den 225 Patientinnen, die mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden und die auswertbar für das Vorhandensein von ADA waren, keine Inzidenz von Dostarlimab behandlungsbedingten ADA oder behandlungsbedingten neutralisierenden Antikörpern.

Es gab keine Nachweise für eine veränderte Wirksamkeit oder Sicherheit von Dostarlimab bei Patienten und Patientinnen, die ADA entwickelten.

Ältere Patienten und Patientinnen

Von den 605 Patienten und Patientinnen, die mit Dostarlimab als Monotherapie behandelt wurden, waren 51,6 % unter 65 Jahre alt, 36,9 % waren 65 bis weniger als 75 Jahre alt und 11,5 % waren 75 Jahre oder älter. Insgesamt gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren (< 65 Jahre) Patienten und Patientinnen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Verdacht einer Überdosierung sollte die Patientin auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es sollte eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FF07

Wirkmechanismus

Dostarlimab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper des IgG4-Isotyps, der an PD-1-Rezeptoren bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Die Hemmung der durch den PD-1-Signalweg vermittelten Immunantwort führt zur Hemmung der T-Zell-Funktion, wie Proliferation, Zytokin-Produktion und zytotoxische Aktivität. Dostarlimab verstärkt T-Zell-Antworten,

einschließlich Anti-Tumor-Immunantworten, indem es die Bindung von PD-1 an PD-L1 und PD-L2 blockiert. In syngenischen Maus-Tumormodellen führte das Blockieren der PD-1-Aktivität zu einem verminderten Tumorwachstum.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

RUBY: Randomisierte kontrollierte Studie mit Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin-Paclitaxel wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 3-Studie bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC untersucht.

Die Patientinnen wurden (im Verhältnis 1:1) auf eine Behandlung mit 500 mg Dostarlimab plus AUC 5 mg/ml/min Carboplatin und 175 mg/m² Paclitaxel alle 3 Wochen für 6 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg Dostarlimab alle 6 Wochen (n = 245) oder Placebo plus AUC 5 mg/ml/min Carboplatin und 175 mg/m² Paclitaxel alle 3 Wochen für 6 Zyklen, gefolgt von Placebo alle 6 Wochen (n = 249) randomisiert. Die Randomisierung wurde nach dem MMR/MSI-Status, vorheriger externer Beckenbestrahlung und Krankheitsstatus (rezidivierend, primäres Stadium III oder primäres Stadium IV) stratifiziert. Die Behandlung wurde bis zu 3 Jahre oder bis zur inakzeptablen Toxizität, Krankheitsprogression oder bis zur Prüfarzentscheidung fortgeführt. Die Bewertung des Tumorstatus wurde alle 6 Wochen bis Woche 25 durchgeführt. Anschließend erfolgte die Bewertung alle 9 Wochen bis Woche 52 und nachfolgend alle 12 Wochen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten hatten 6 der 53 Patientinnen, die auf Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel randomisiert wurden, eine Behandlung von > 3 Jahren erhalten (Stichtag 01. März 2023).

Die wesentlichen Eignungskriterien für diese Studie waren gemäß der Stadieneinteilung der *International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO) eine Erkrankung im primären Stadium III oder Stadium IV, einschließlich einer Erkrankung im Stadium IIIA bis IIIC1 mit Vorhandensein einer auswertbaren oder messbaren Erkrankung gemäß RECIST v1.1, Stadium IIIC1-Patientinnen mit Karzinosarkom, klarzelligem, serösem EC oder gemischter Histologie (enthält $\geq 10\%$ Karzinosarkom, klarzellige oder seröse Histologie) unabhängig vom Vorhandensein einer auswertbaren oder messbaren Erkrankung in der Bildgebung, eine Erkrankung im Stadium IIIC2 oder eine Erkrankung im Stadium IV unabhängig vom Vorhandensein einer auswertbaren oder messbaren Erkrankung. Die Studie schloss auch Patientinnen mit erstem rezidivierendem EC mit geringer Heilungschance durch Radiotherapie oder OP oder durch die Kombination von beiden Methoden ein, einschließlich Patientinnen, die das erste Rezidiv hatten und zuvor noch keine systemische Antitumortherapie bekamen oder die zuvor eine neo-adjuvante/adjuvante systemische Tumortherapie erhalten hatten und bei denen ein Rezidiv oder eine Progression der Erkrankung ≥ 6 Monate nach Behandlungsende auftrat (erstes Rezidiv). Eine vorherige Bestrahlung war innerhalb von 21 Tagen vor der Studienbehandlung nicht erlaubt, mit Ausnahme der palliativen Radiotherapie, die innerhalb von bis zu einer Woche vor Studienbehandlung durchgeführt werden konnte.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS), bewertet durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1, bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC sowie bei allen Patientinnen (Gesamt-ITT-Population) mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC und das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) bei allen Patientinnen (Gesamt-ITT-Population) mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC.

In der RUBY-Studie wurden insgesamt 118 Patientinnen mit dMMR/MSI-H EC hinsichtlich der Wirksamkeit beurteilt. Die Ausgangsmerkmale und demographischen Daten waren: medianes Alter von 64 Jahren (34 % im Alter von 65 bis 74 Jahren und 15 % im Alter von 75 Jahren oder älter); 85 % weiß, 9 % schwarz, 2 % asiatisch; ECOG-PS 0 (57 %) oder 1 (43 %); 21 % primäres Stadium III, 30 % primäres Stadium IV, 49 % rezidivierendes EC; 85 % endometriales Karzinom, 5 % gemischtes Karzinom, 4 % Karzinosarkom, 2 % seröses Karzinom, 4 % andere; und 92 % mit vorheriger OP,

35 % mit vorheriger Radiotherapie, 14 % mit vorheriger Antitumorthherapie.

Der dMMR/MSI-H-Tumorstatus wurde basierend auf lokalen Testmethoden (IHC, PCR oder NGS) oder, wenn kein lokales Ergebnis vorhanden war, zentralem Testen (IHC) prospektiv bestimmt.

Die Ergebnisse über die Wirksamkeit werden in Tabelle 5 und Abbildung 1 gezeigt. Alle Endpunkte sind als primäre Analyse für PFS mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten dargestellt. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf der ersten Interimsanalyse. Die RUBY-Studie zeigte eine durch den Prüfarzt beurteilte statistisch signifikante Verbesserung im PFS bei Patientinnen, die auf Dostarlimab plus Carboplatin-Paclitaxel versus Placebo plus Carboplatin-Paclitaxel randomisiert wurden.

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der RUBY-Studie bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H EC

Endpunkt	Dostarlimab + Carboplatin-Paclitaxel (n = 53)^a	Placebo + Carboplatin-Paclitaxel (n = 65)^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Median in Monaten (95%-KI) ^b	Nicht erreicht	7,7 (5,6; 9,7)
Anzahl (%) an Patientinnen mit Ereignis	19 (35,8)	47 (72,3)
Hazard-Ratio (95%-KI) ^c	0,28 (0,16; 0,50)	
p-Wert ^b	<0,0001	
Gesamtüberleben (OS)^d		
Median in Monaten	Nicht erreicht	Nicht erreicht
Anzahl (%) an Patientinnen mit Ereignis	7 (13,2)	24 (36,9)
Hazard-Ratio (95%-KI) ^c	0,30 (0,13; 0,70)	

KI: Konfidenzintervall

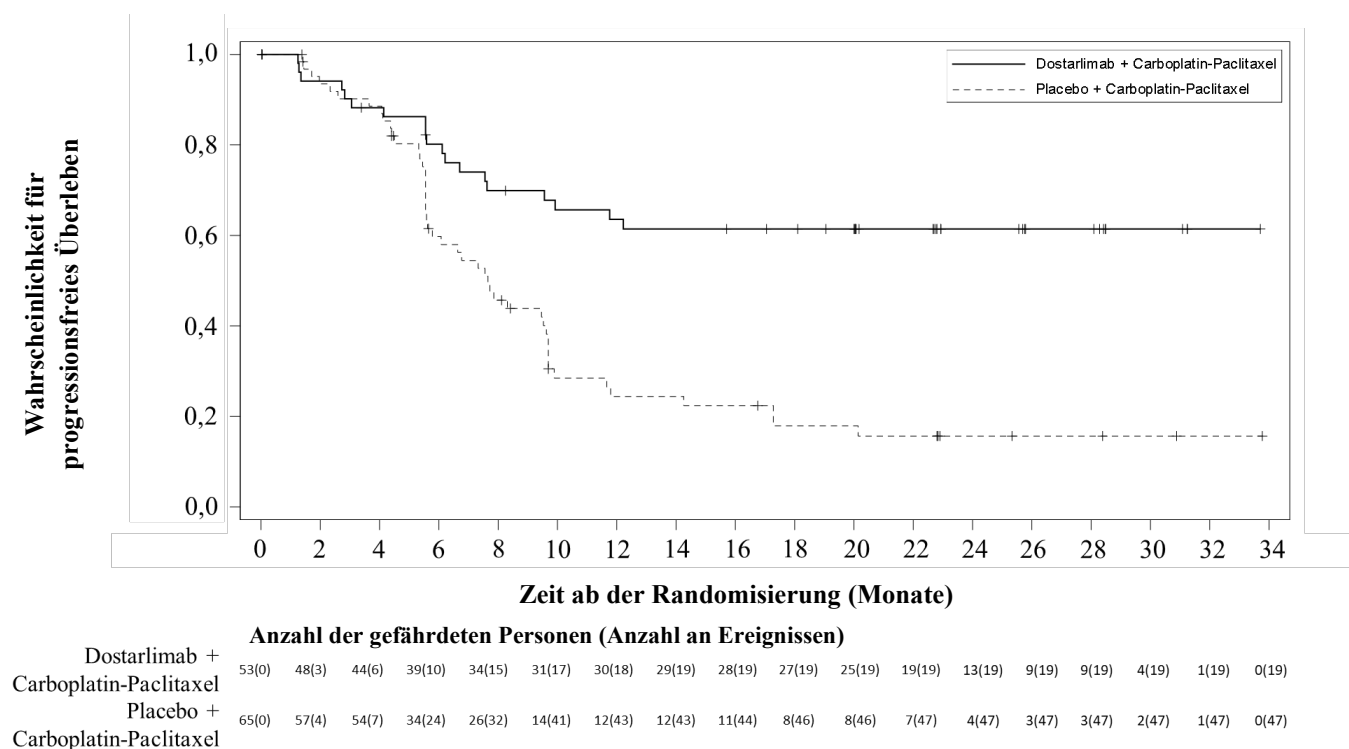
^a Daten zur Wirksamkeit mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten (Stichtag 28. September 2022)

^b einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test

^c basierend auf dem stratifizierten Cox-Regressionsmodell

^d statistisch nicht signifikant, weil keine Hypothesentestung für das Gesamtüberleben in der dMMR/MSI-H Population durchgeführt wurde

Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve des vom Prüfarzt beurteilten progressionsfreien Überlebens bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H EC (RUBY-Studie)



GARNET: Erwachsene Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem dMMR/MSI-H EC, die während oder nach einer Platin-basierten Therapie progredient waren

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dostarlimab in der Monotherapie wurden in der GARNET-Studie, einer multizentrischen, nicht kontrollierten, offenen Studie mit mehreren Parallelkohorten geprüft. Die GARNET-Studie umfasst mehrere Kohorten mit Patienten und Patientinnen mit rezidivierenden oder fortgeschrittenen soliden Tumoren, für die begrenzte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. In Kohorte A1 wurden Patientinnen mit dMMR/MSI-H EC aufgenommen, die während oder nach einer Platin-basierten Therapie progredient waren.

Die Patienten und Patientinnen erhielten 500 mg Dostarlimab alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg Dostarlimab alle 6 Wochen. Die Behandlung wurde bis zur inakzeptablen Toxizität oder bis zur Krankheitsprogression bis zu 2 Jahre fortgesetzt.

Die Hauptwirksamkeits-Endpunkte waren die objektive Ansprechrates (*objective response rate*, ORR) und die Ansprechdauer (*duration of response*, DOR), die durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Prüfung (*blinded independent central radiologists review*, BICR) gemäß den Beurteilungskriterien für solide Tumoren (*response evaluation criteria in solid tumors*, RECIST) v 1.1 beurteilt wurden. Die Wirksamkeitspopulation wurde definiert als Patienten und Patientinnen, die gemäß BICR einen messbaren Tumor zu Beginn hatten und mindestens 24 Wochen nachbeobachtet wurden, oder die weniger als 24 Wochen nachbeobachtet wurden und die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Krankheitsprogression beendet hatten.

In der GARNET-Studie wurden insgesamt 143 Patientinnen mit dMMR/MSI-H EC hinsichtlich der Wirksamkeit beurteilt. Die Ausgangsmerkmale dieser 143 Patientinnen waren: medianes Alter von 65 Jahren (52 % im Alter von 65 Jahren oder älter); 77 % weiß, 3,5 % asiatisch, 2,8 % schwarz; ECOG-PS 0 (39 %) oder 1 (61 %). Zum Zeitpunkt der Diagnose hatten 21 % der Patientinnen dMMR/MSI-H EC FIGO-Stadium IV. Beim Einschluss in die Studie (aktuellstes FIGO-Stadium) hatten 67 % der Patientinnen FIGO-Stadium IV. Die mediane Anzahl an vorherigen Therapielinien betrug 1: 63 % der Patientinnen erhielten 1 vorherige Therapielinie, 37 % erhielten 2 oder mehr vorherige Therapielinien. 49 Patientinnen (34 %) erhielten vor der Teilnahme an der Studie nur eine

neoadjuvante oder adjuvante Behandlung.

Der dMMR/MSI-H-Tumorstatus wurde basierend auf lokalen Untersuchungen prospektiv bestimmt. Lokale diagnostische Testmethoden (IHC, PCR oder NGS), die in den Prüfböden verfügbar waren, wurden zum Nachweis der dMMR/MSI-H-Expression im Tumormaterial verwendet. In den meisten Prüfböden wurde IHC verwendet, da es sich um die gängigste verfügbare Testmethode handelte.

In Tabelle 6 sind die Wirksamkeitsdaten der 143 Patientinnen aufgeführt. Die mediane Gesamtbehandlungsdauer betrug 34 Wochen (Bereich von 2 bis 220 Wochen). 24 % der Patientinnen, die Dostarlimab erhielten, wurden mehr als 102 Wochen behandelt (2 Jahre).

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der GARNET-Studie bei Patientinnen mit dMMR/MSI-H EC

Endpunkt	Ergebnisse (n = 143) ^a
Objektive Ansprechrate (ORR)	
ORR n (%) (95-%-KI)	65 (45,5) (37,1; 54,0)
Rate vollständigen Ansprechens, n (%)	23 (16,1)
Rate partiellen Ansprechens, n (%)	42 (29,4)
Ansprechdauer (DOR)^b	
Median in Monaten	Nicht erreicht
Patientinnen mit Dauer ≥ 12 Monate, n (%)	52 (80,0)
Patientinnen mit Dauer ≥ 24 Monate, n (%)	29 (44,6)
Krankheitskontrollrate (Disease control rate, DCR)^c	
DCR n (%) (95-%-KI)	86 (60,1) (51,6; 68,2)

KI: Konfidenzintervall

^a Daten zur Wirksamkeit mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27,6 Monaten (Stichtag 01. November 2021)

^b für Patientinnen mit partiellem oder vollständigem Ansprechen

^c umfasst Patientinnen mit vollständigem Ansprechen, partiellem Ansprechen und Krankheitsstabilisierung über mindestens 12 Wochen

Wirksamkeit und PD-L1-Status

Es wurde klinische Aktivität ungeachtet des kombinierten positiven Tumor-PD-L1-Score (*combined positive score*, CPS) gemäß IHC beobachtet. Der Zusammenhang zwischen PD-L1-Status und Wirksamkeit wurde in der Wirksamkeitspopulation aus Kohorte A1 der GARNET-Studie *post-hoc* bei Patientinnen mit verfügbaren Tumorproben (n = 81) mit einem Datenschnitt-Datum 1. März 2020 analysiert. Bei 23 Patientinnen mit PD-L1-CPS < 1 % betrug die ORR 30,4 % (7/23, 95-%-KI 13,2; 52,9) und bei 58 Patientinnen mit PD-L1-CPS ≥ 1 % betrug die ORR 55,2 % (32/58, 95-%-KI 41,5; 68,3).

Ältere Patientinnen

Von den 108 Patientinnen, die mit Dostarlimab in der Wirksamkeitspopulation der GARNET-Studie behandelt wurden, waren 50,0 % älter als 65 Jahre.

Bei den älteren Patientinnen wurden konsistente Ergebnisse beobachtet, mit einer ORR durch BICR (95-%-KI) von 42,6 % (29,2 %; 56,8 %) bei Patientinnen ≥ 65 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dostarlimab eine Zurückstellung von der Verpflichtung

zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung aller Erkrankungen der Kategorie bösartiger Neoplasmen gewährt, außer hämatopoetischer Neoplasmen und Neoplasmen des Lymphgewebes (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Dostarlimab wurde in der Monotherapie und in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel untersucht.

Dostarlimab wurde in der Monotherapie oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel unter Verwendung einer PK-Populationsanalyse von 869 Patienten und Patientinnen mit verschiedenen soliden Tumoren, einschließlich 546 Patientinnen mit EC charakterisiert. Bei einer Dosierung mit der empfohlenen therapeutischen Dosis der Monotherapie (500 mg intravenöse Verabreichung alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg alle 6 Wochen) oder mit der empfohlenen therapeutischen Dosis bei Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (500 mg intravenöse Verabreichung alle 3 Wochen für 6 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg alle 6 Wochen) zeigt Dostarlimab eine etwa zweifache Akkumulation (C_{min}), die mit der terminalen Halbwertszeit ($t_{1/2}$) konsistent ist. Die Dostarlimab-Exposition war bei der Monotherapie und/oder bei der Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ähnlich.

Resorption

Dostarlimab wird intravenös verabreicht. Aus diesem Grund sind Schätzungen zur Resorption nicht anwendbar.

Verteilung

Das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen von Dostarlimab beträgt etwa 5,8 l (CV % von 14,9 %).

Biotransformation

Dostarlimab ist ein therapeutischer monoklonaler Antikörper des IgG4-Isotyps, bei dem zu erwarten ist, dass er durch Lysosomen mittels Flüssigphasen-Endozytose oder rezeptorvermittelter Endozytose in kleine Peptide, Aminosäuren und kleine Kohlenhydrate abgebaut wird. Die Abbauprodukte werden durch renale Exkretion ausgeschieden oder kehren ohne biologische Effekte in den Nährstoffpool zurück.

Elimination

Die mittlere Steady-State-Clearance beträgt 0,007 l/h (CV % von 30,2 %). Die Steady-State- $t_{1/2}$ beträgt 23,2 Tage (CV % von 20,8 %).

Wenn Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel verabreicht wurde, wurde die Dostarlimab-Clearance 7,8 % geringer geschätzt. Es gab keinen bedeutsamen Einfluss auf die Dostarlimab-Exposition.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Exposition (sowohl die maximale Konzentration [C_{max}] und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve [AUC_{0-tau}] und [AUC_{0-inf}]) waren ungefähr proportional zur Dosis.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Basierend auf den Zusammenhängen von Expositionswirksamkeit und -sicherheit bestehen keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit bei einer Verdoppelung der

Dostarlimab-Exposition. Die vollständige Rezeptorbelegung, wie durch die funktionellen Assays für die direkte PD-1-Bindung und die Interleukin-2 (IL-2)-Produktion gemessen, wurden während des ganzen Dosierungsintervalls beim empfohlenen therapeutischen Dosierungsschema aufrechterhalten.

Besondere Patientengruppen

Eine PK-Populationsanalyse der Patientendaten deutet darauf hin, dass es keine klinisch relevanten Effekte des Alters (Bereich: 24 bis 86 Jahre), des Geschlechts oder Rasse, der Ethnie oder des Tumortyps auf die Clearance von Dostarlimab gibt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Einschränkung der Nierenfunktion wurde auf Basis der geschätzten Kreatininclearance beurteilt [CL_{CR} ml/min] (normal: $CL_{CR} \geq 90$ ml/min, n = 305; leicht: $CL_{CR} = 60 - 89$ ml/min, n = 397; mittelschwer: $CL_{CR} = 30 - 59$ ml/min, n = 164; schwer: $CL_{CR} = 15 - 29$ ml/min, n = 3; ESRD: $CL_{CR} < 15$ ml/min, n = 1). Die Auswirkung der eingeschränkten Nierenfunktion auf die Clearance von Dostarlimab wurde durch pharmakokinetische Populationsanalysen bei Patienten und Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten und Patientinnen mit normaler Nierenfunktion beurteilt. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede der Clearance von Dostarlimab zwischen Patienten und Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion und Patienten und Patientinnen mit normaler Nierenfunktion beobachtet. Zu Patienten und Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion liegen nur begrenzte Daten vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Einschränkung der Leber wurde, wie anhand der Kriterien des US National Cancer Institute für Leberfunktionsstörung definiert, nach Gesamtbilirubin und AST beurteilt (normal: Gesamtbilirubin und $AST \leq$ obere Normgrenze (ULN), n = 772; leicht: Gesamtbilirubin $> ULN$ bis 1,5 ULN oder $AST > ULN$, n = 92; mittelschwer: Gesamtbilirubin $> 1,5 - 3 ULN$, jegliche AST, n = 5). Die Auswirkung der eingeschränkten Leberfunktion auf die Clearance von Dostarlimab wurde durch pharmakokinetische Populationsanalysen bei Patienten und Patientinnen mit leichter Einschränkung der Leberfunktion im Vergleich zu Patienten und Patientinnen mit normaler Leberfunktion beurteilt. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede der Clearance von Dostarlimab zwischen Patienten und Patientinnen mit leichter Einschränkung der Leberfunktion und Patienten und Patientinnen mit normaler Leberfunktion beobachtet. Zu Patienten und Patientinnen mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen nur begrenzte Daten vor; keine Daten liegen für Patienten und Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien mit Cynomolgus-Affen zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit einer Dauer von bis zu 3 Monaten lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Karzinogenität oder Genotoxizität von Dostarlimab durchgeführt. Es wurden keine Tierstudien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Dostarlimab durchgeführt. In Schwangerschaft-Mausmodellen zeigte sich, dass die Blockierung der PD-L1-Signaltransduktion die Toleranz gegenüber dem Fötus beeinträchtigt und zu einem Anstieg des Verlusts des Fötus führt. Diese Ergebnisse legen ein potenzielles Risiko nahe, dass die Verabreichung von Dostarlimab während der Schwangerschaft zu einer Schädigung des Fötus führen kann, einschließlich erhöhter Raten von Aborten oder Totgeburten.

In den 1-monatigen und 3-monatigen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden keine nennenswerten Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane bei Affen beobachtet. Diese Ergebnisse sind jedoch aufgrund der Unreife der Geschlechtsorgane der in den Studien eingesetzten Tiere in Bezug auf das potenzielle klinische Risiko möglicherweise nicht aussagekräftig. Aus diesem Grund bleibt die Fertilitätstoxizität unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat (Ph. Eur.)
Citronensäure-Monohydrat
Argininhydrochlorid
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Verdünnung

Falls nicht sofort angewendet: Die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung wurde für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und für 6 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) ab dem Zeitpunkt der Vorbereitung/der Verdünnung bis zum Ende der Verabreichung nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml-Klarglas-Durchstechflasche aus Borosilikat (Typ I) mit grauem Stopfen aus Chlorbutyl-Elastomer, mit Fluorpolymer beschichtet, versiegelt mit einer Bördekkappe aus Aluminium, die 500 mg Dostarlimab enthält.

Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung/Verdünnung

Parenterale Arzneimittel sollten vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden. JEMPERLI ist eine leicht opaleszierende, farblose bis gelbe Lösung. Die Durchstechflasche verwerfen, wenn sichtbare Partikel vorhanden sind.

JEMPERLI ist mit einem Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid (PVC) mit oder ohne Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP), Ethylvinylacetat, Polyethylen (PE), Polypropylen (PP) oder einer Polyolefin-Mischung (PP + PE) und einer Spritze aus Polypropylen (PP) kompatibel.

Für die 500-mg-Dosis 10 ml JEMPERLI aus der Durchstechflasche entnehmen und in einen Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung geben. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 2 mg/ml und 10 mg/ml betragen. Dazu kann erforderlich sein, ein Volumen an Verdünnungsmittel aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen, bevor ein Volumen an JEMPERLI in den Infusionsbeutel gegeben wird.

- Wird zum Beispiel eine Dosis von 500 mg in einem 250-ml-Infusionsbeutel zubereitet, müssen zum Erreichen einer Konzentration von 2 mg/ml 10 ml Verdünnungsmittel aus dem 250-ml-Infusionsbeutel entnommen werden. Anschließend werden 10 ml JEMPERLI aus der Durchstechflasche entnommen und in den Infusionsbeutel gegeben.

Für die 1 000-mg-Dosis je 10 ml JEMPERLI aus zwei Durchstechflaschen (insgesamt 20 ml) entnehmen und in einen Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung geben. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 2 mg/ml und 10 mg/ml betragen. Dazu kann erforderlich sein, ein Volumen an Verdünnungsmittel aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen, bevor ein Volumen an JEMPERLI in den Infusionsbeutel gegeben wird.

- Wird zum Beispiel eine Dosis von 1 000 mg in einem 500-ml-Infusionsbeutel zubereitet, müssen zum Erreichen einer Konzentration von 2 mg/ml 20 ml Verdünnungsmittel aus dem 500-ml-Infusionsbeutel entnommen werden. Anschließend werden aus jeder der zwei Durchstechflaschen je 10 ml JEMPERLI entnommen, insgesamt 20 ml, und in den Infusionsbeutel gegeben.

Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Schwenken mischen. Den Infusionsbeutel nicht schütteln. Nicht verwendete Reste in der Durchstechflasche werfen.

Aufbewahrung

Bis zum Zeitpunkt der Zubereitung in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Die zubereitete Lösung unter folgenden Bedingungen aufbewahren:

- Bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) bis zu 6 Stunden ab dem Zeitpunkt der Verdünnung bis zum Ende der Infusion.
- Gekühlt bei 2 °C – 8 °C bis zu 24 Stunden ab dem Zeitpunkt der Verdünnung bis zum Ende der Infusion. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank die verdünnte Lösung vor der Verabreichung Raumtemperatur annehmen lassen.

Verabreichung

JEMPERLI sollte vom medizinischen Fachpersonal als intravenöse Infusion mit einer intravenösen Infusionspumpe über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden. Die Schläuche sollen aus PVC, platinvernetztem Silikon oder Polypropylen (PP), die Anschlüsse aus PVC oder Polycarbonat und die Nadeln aus Edelstahl bestehen. Ein 0,2- oder 0,22-Mikrometer-Inline-Filter aus Polyethersulfon (PES) muss während der Verabreichung von JEMPERLI verwendet werden.

JEMPERLI darf nicht als schnelle intravenöse Infusion oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Verabreichen Sie keine anderen Arzneimittel über denselben Infusionskatheter.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1538/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. April 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Februar 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-

Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen von JEMPERLI (Dostarlimab) in den einzelnen Mitgliedstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms vereinbaren.

Das Schulungsprogramm soll das Bewusstsein der Patientinnen für die Anzeichen und Symptome potenzieller immunvermittelter Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Dostarlimab-Behandlung erhöhen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in allen Mitgliedstaaten, in denen JEMPERLI in den Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, von denen erwartet wird, dass sie JEMPERLI verschreiben, das folgende Schulungspaket erhalten:

- Patientenkarte.

Die **Patientenkarte** soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Beschreibung der Hauptanzeichen und -symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen.
- Dass es wichtig ist, den behandelnden Arzt/das medizinische Fachpersonal unverzüglich zu informieren, wenn Symptome auftreten oder sich verschlimmern und sich nicht selbst zu behandeln.
- Dass es wichtig ist, die Patientenkarte jederzeit mit sich zu führen und sie bei allen ärztlichen Untersuchungen dem medizinischen Fachpersonal vorzulegen, bei dem es sich nicht um den verschreibenden Arzt handelt (z. B. medizinisches Fachpersonal der Notaufnahme).
- Die Kontaktdaten des JEMPERLI verschreibenden Arztes und einen Warnhinweis für jedes medizinische Fachpersonal, einschließlich für Notfälle, dass die Patientin JEMPERLI erhält.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [<i>Post-authorisation efficacy study</i> (PAES)]: Zur weiteren Charakterisierung der Wirksamkeit von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz/hoher Mikrosatelliteninstabilität, für die eine systemische Therapie infrage kommt, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der finalen OS-Analyse von RUBY Teil 1 einreichen – Einreichung des finalen Studienberichts	30 Juni 2029

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Dostarlimab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit 10 ml sterilem Konzentrat enthält 500 mg Dostarlimab.
1 ml des sterilen Konzentrats enthält 50 mg Dostarlimab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumcitrat (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Argininhydrochlorid, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche mit 10 ml (500 mg)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verw. bis
Für Hinweise zur Haltbarkeit des rekonstituierten Arzneimittels Packungsbeilage beachten.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Dublin 24
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1538/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

JEMPERLI 500 mg steriles Konzentrat
Dostarlimab
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis
EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 ml (500 mg)

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

JEMPERLI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Dostarlimab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt stellt Ihnen eine Patientenkarte zur Verfügung. Führen Sie diese Karte während Ihrer Behandlung mit JEMPERLI stets mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist JEMPERLI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor JEMPERLI bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie ist JEMPERLI anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist JEMPERLI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist JEMPERLI und wofür wird es angewendet?

JEMPERLI enthält den Wirkstoff Dostarlimab. Dabei handelt es sich um einen *monoklonalen Antikörper*, ein Protein, das entwickelt wurde, um eine spezifische Zielstruktur im Körper zu erkennen und sich daran zu binden.

JEMPERLI wirkt, indem es Ihrem Immunsystem hilft, Ihren Krebs zu bekämpfen.

JEMPERLI wird bei Erwachsenen angewendet, um eine Art von Krebs zu behandeln, der *Endometriumkarzinom* (Krebs der Gebärmutter Schleimhaut) genannt wird. Es wird angewendet, wenn sich der Krebs ausgebreitet hat oder nicht operativ entfernt werden kann und während oder nach einer vorherigen Behandlung fortgeschritten ist.

JEMPERLI kann auch in Kombination mit anderen Anti-Krebs-Arzneimitteln angewendet werden. Es ist wichtig, dass Sie auch die Gebrauchsinformation von den anderen Anti-Krebs-Arzneimitteln, die Sie möglicherweise erhalten, lesen. Wenn Sie Fragen zu diesen Arzneimitteln haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie beachten, bevor JEMPERLI bei Ihnen angewendet wird?

Sie sollten JEMPERLI nicht erhalten:

- wenn Sie allergisch gegen Dostarlimab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor JEMPERLI bei Ihnen angewendet wird, wenn Sie Folgendes haben:

- Probleme mit dem Immunsystem
- Lungen- oder Atemprobleme
- Leber- oder Nierenprobleme
- schweren Hautausschlag
- jedwede andere medizinische Probleme.

Auf welche Symptome Sie achten müssen

JEMPERLI kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen, welche manchmal lebensbedrohlich werden oder zum Tod führen können. Diese Nebenwirkungen können jederzeit während der Behandlung oder auch nachdem Ihre Behandlung beendet ist auftreten. Es können mehrere Nebenwirkungen gleichzeitig auftreten.

Sie müssen auf mögliche Symptome achten, damit Ihr Arzt die Nebenwirkungen, wenn nötig, behandeln kann.

- **Lesen Sie die Informationen** unter „Symptome schwerwiegender Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4. Wenn Sie weitere Fragen oder Bedenken haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Kinder und Jugendliche

JEMPERLI soll nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Anwendung von JEMPERLI zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Manche Arzneimittel können die Wirkung von JEMPERLI beeinträchtigen:

- Arzneimittel, die Ihr Immunsystem schwächen, z. B. *Kortikosteroide* wie Prednison.

- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn Sie eines davon einnehmen.

Möglicherweise verschreibt Ihr Arzt Ihnen während Ihrer Behandlung mit JEMPERLI jedoch Kortikosteroide, um mögliche Nebenwirkungen zu reduzieren.

Schwangerschaft

- **JEMPERLI darf nicht bei Ihnen angewendet werden, wenn Sie schwanger sind**, außer wenn Ihr Arzt dies ausdrücklich empfiehlt.
- Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.
- JEMPERLI kann bei Ihrem ungeborenen Kind zu schädlichen Wirkungen oder zum Tod führen.
- Wenn Sie eine gebärfähige Frau sind, müssen Sie während der Behandlung mit JEMPERLI und über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten nach der letzten Dosis eine wirksame **Verhütungsmethode** anwenden.

Stillzeit

- Wenn Sie stillen, **fragen Sie Ihren Arzt** um Rat, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.
- **Sie dürfen** während der Behandlung und über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten nach der letzten JEMPERLI-Dosis **nicht stillen**.
- Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff von JEMPERLI in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass JEMPERLI einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Wenn bei Ihnen jedoch Nebenwirkungen auftreten, die Ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, sollten Sie beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

JEMPERLI enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Bevor Ihnen JEMPERLI verabreicht wird, wird es jedoch mit einer Lösung vermischt, die Natrium enthalten kann. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine salzarme Diät einhalten.

3. Wie ist JEMPERLI anzuwenden?

JEMPERLI wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer Klinik unter Aufsicht eines Arztes verabreicht, der in der Behandlung von Krebs erfahren ist.

Wenn JEMPERLI allein verabreicht wird, beträgt die empfohlene Dosis von JEMPERLI 500 mg alle 3 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg alle 6 Wochen in allen nachfolgenden Zyklen.

Wenn JEMPERLI in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel verabreicht wird, beträgt die empfohlene Dosis von JEMPERLI 500 mg alle 3 Wochen für 6 Zyklen, gefolgt von 1 000 mg alle 6 Wochen in allen nachfolgenden Zyklen.

JEMPERLI wird Ihnen von Ihrem Arzt über einen Tropf über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten in eine Vene (*intravenöse Infusion*) verabreicht.

Ihr Arzt entscheidet, wie viele Behandlungen Sie benötigen.

Wenn Sie einen Termin zur Verabreichung von JEMPERLI vergessen

→ **Setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt oder Ihrem Krankenhaus in Verbindung**, um einen neuen Termin zu erhalten.

Es ist sehr wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels verpassen.

Wenn Sie die Behandlung mit JEMPERLI abbrechen

Durch den Abbruch Ihrer Behandlung kann die Wirkung des Arzneimittels abklingen. Brechen Sie die Behandlung mit JEMPERLI nicht ab, bevor Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen haben.

Patientenkarte

Wichtige Informationen aus dieser Gebrauchsinformation finden Sie in der Patientenkarte, die Sie von Ihrem Arzt erhalten haben. Es ist wichtig, dass Sie diese Karte aufbewahren und Ihrem Partner oder Ihren Pflege-/Betreuungspersonen zeigen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Manche dieser Nebenwirkungen können schwerwiegend sein, und Sie müssen die Symptome kennen, auf die Sie achten müssen.

Symptome schwerwiegender Nebenwirkungen

JEMPERLI kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Wenn bei Ihnen Symptome auftreten, **müssen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich darüber in Kenntnis setzen**. Ihr Arzt gibt Ihnen möglicherweise andere Arzneimittel, um weitere schwerwiegende Komplikationen zu vermeiden und Ihre Symptome zu reduzieren. Ihr Arzt kann entscheiden, dass Sie eine JEMPERLI-Dosis auslassen oder Ihre Behandlung vollständig abbrechen.

Erkrankungen	Mögliche Symptome
Lungenentzündung (<i>Pneumonitis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Kurzatmigkeit • Brustschmerz • neu auftretender oder schlimmer werdender Husten
Darmentzündung (<i>Kolitis, Enteritis, gastrointestinale Vaskulitis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Durchfall oder häufigerer Stuhlgang als üblich • schwarzer, teeriger, klebriger Stuhl; Blut oder Schleim im Stuhl • starke Schmerzen oder Druckempfindlichkeit in der Magengegend • Übelkeit, Erbrechen
Entzündung der Speiseröhre und Magenentzündung (<i>Ösophagitis, Gastritis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Schluckbeschwerden • verminderter Appetit • Brennen im Brustkorb (Sodbrennen) • Schmerzen im Brustkorb oder oberen Bauchraum • Übelkeit, Erbrechen
Leberentzündung (<i>Hepatitis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit, Erbrechen • Appetitverlust • rechtsseitige Bauchschmerzen • Gelbfärbung der Haut oder des Augenweiß • dunkler Urin • Blutung oder blaue Flecken, die leichter auftreten als sonst
Entzündung der Hormondrüsen (<i>insbesondere Schilddrüse, Hypophyse, Nebennieren, Bauchspeicheldrüse</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • schneller Herzschlag • Gewichtsverlust oder Gewichtszunahme • vermehrtes Schwitzen • Haarausfall • Kältegefühl • Verstopfung • Bauchschmerzen • tiefere Stimme • Muskelschmerzen • Schwindelgefühl oder Bewusstlosigkeit • Kopfschmerzen, die nicht verschwinden oder ungewöhnliche Kopfschmerzen
Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetische Ketoazidose (Säure im Blut, die durch Diabetes entsteht)	<ul style="list-style-type: none"> • stärkeres Hunger- oder Durstgefühl als sonst • häufigerer Harndrang, auch nachts • Gewichtsverlust • Übelkeit, Erbrechen • Magenschmerzen • Müdigkeitsgefühl • ungewöhnliche Schläfrigkeit • Schwierigkeiten klar zu denken • süßlich oder fruchtig riechender Atem • tiefes oder schnelles Atmen
Nierenentzündung (<i>Nephritis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen der Menge und Farbe des Urins • Schwellung der Knöchel • Appetitverlust

Erkrankungen	Mögliche Symptome
	<ul style="list-style-type: none"> • Blut im Urin
Hautentzündung	<ul style="list-style-type: none"> • Ausschlag, Juckreiz, trockene Haut, Schälen oder wunde Haut • Geschwüre im Mund, in der Nase, im Hals und im Genitalbereich
Herzmuskelentzündung (<i>Myokarditis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Atemschwierigkeiten • Schwindelgefühl oder Bewusstlosigkeit • Fieber • Schmerzen und Engegefühl im Brustkorb • Erkältungs-ähnliche Symptome
Hirnentzündung und Entzündung des Nervensystems (<i>Myastheniesyndrom/Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Nackensteifheit • Kopfschmerzen • Fieber, Schüttelfrost • Erbrechen • Lichtempfindlichkeit der Augen • Schwäche der Augenmuskeln, hängende Augenlider • trockene Augen und verschwommenes Sehen • Schluckbeschwerden, trockener Mund • Sprachstörung • Verwirrtheit und Schläfrigkeit • Schwindelgefühl • stechende oder kribbelnde Empfindungen in den Händen und Füßen • Muskelkater • Schwierigkeiten beim Gehen oder Heben von Gegenständen • abnormaler Herzschlag/Puls oder Blutdruck
Rückenmarksentzündung (<i>Myelitis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Schmerzen • Taubheit • Kribbeln oder Schwäche in den Armen oder Beinen • Blasen oder Darmprobleme, einschließlich häufigerem Harndrang, Harninkontinenz, Schwierigkeiten beim Wasserlassen und Verstopfung
Augenentzündung	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen im Sehvermögen
Entzündung anderer Organe	<ul style="list-style-type: none"> • schwere oder andauernde Muskel- oder Gelenkschmerzen • schwere Muskelschwäche • geschwollene oder kalte Hände oder Füße • Müdigkeitsgefühl

Infusionsbedingte Reaktionen

Einige Menschen können allergieähnliche Reaktionen entwickeln, wenn Sie eine Infusion erhalten. Diese treten in der Regel innerhalb von Minuten oder Stunden auf, können sich aber auch bis zu 24 Stunden nach der Behandlung entwickeln.

Zu den Symptomen zählen:

- Kurzatmigkeit oder Giemen
- Juckreiz oder Ausschlag
- Erröten
- Schwindelgefühl
- Schüttelfrost oder Zittern
- Fieber
- Abfall des Blutdrucks (Ohnmachtsgefühl)

Abstoßung eines soliden Organtransplantats und andere Komplikationen, einschließlich Graft-versus-Host-Reaktion (*graft-versus-host disease*, GvHD) bei Personen, die eine Knochenmarktransplantation (Stammzellen) von einem Spender erhalten haben (allogen). Diese Komplikationen können schwerwiegend sein und zum Tod führen. Diese Komplikationen können auftreten, wenn Sie vor oder nach der Behandlung mit JEMPERLI eine Transplantation erhalten haben. Das medizinische Fachpersonal überwacht Sie hinsichtlich dieser Komplikationen.

→ **Begeben Sie sich sofort in ärztliche Behandlung**, wenn Sie glauben, eine solche Reaktion bei sich festzustellen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Monotherapie mit JEMPERLI berichtet.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können **mehr als 1 von 10** Behandelten betreffen):

- Verringerung der Anzahl von roten Blutzellen (*Anämie*)
- Schilddrüsenunterfunktion
- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Hautrötung oder Ausschlag, Blasenbildung der Haut oder Schleimhäute, juckende Haut
- Gelenkschmerzen
- hohe Temperatur, Fieber
- erhöhte Werte der Leberenzyme im Blut

→ **In der oberen Tabelle** finden Sie die Symptome möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen.

Häufige Nebenwirkungen (können **bis zu 1 von 10** Behandelten betreffen):

- Schilddrüsenüberfunktion
- verminderte Ausschüttung von Nebennierenhormonen (*Nebenniereninsuffizienz*)
- Lungenentzündung
- Entzündung der Dickdarmschleimhaut
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Magenentzündung
- Leberentzündung
- Muskelschmerzen
- Schüttelfrost
- Reaktion auf die Infusion
- Überempfindlichkeitsreaktion auf die Infusion

→ **In der oberen Tabelle** finden Sie die Symptome möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können **bis zu 1 von 100** Behandelten betreffen):

- Gehirnentzündung
- Abbau von roten Blutzellen (*autoimmunhämolytische Anämie*)
- Entzündung der Hypophyse, in der Basis des Gehirns
- Schilddrüsenentzündung
- Diabetes mellitus Typ 1 oder Komplikationen bei Diabetes (*diabetische Ketoazidose*)
- Speiseröhrenentzündung
- eine Erkrankung, bei der die Muskeln schwach werden und schnell ermüden (*Myasthenia gravis*)
- Gelenkentzündung
- Muskelentzündung
- Augenentzündung im Bereich der Iris (farbiger Teil des Auges) und des Ziliarkörpers (Bereich um die Iris)
- Nierenentzündung

→ **In der oberen Tabelle** finden Sie die Symptome möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei JEMPERLI in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel berichtet.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können **mehr als 1 von 10** Behandelten betreffen):

- Schilddrüsenunterfunktion
 - Hautausschlag
 - trockene Haut
 - hohe Temperatur, Fieber
 - erhöhte Werte der Leberenzyme im Blut
- **In der oberen Tabelle** finden Sie die Symptome möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen.

Häufige Nebenwirkungen (können **bis zu 1 von 10** Behandelten betreffen):

- Schilddrüsenüberfunktion
 - verminderte Ausschüttung von Nebennierenhormonen (*Nebenniereninsuffizienz*)
 - Lungenentzündung
 - Entzündung der Dickdarmschleimhaut
- **In der oberen Tabelle** finden Sie die Symptome möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können **bis zu 1 von 100** Behandelten betreffen):

- Schilddrüsenentzündung
 - Diabetes mellitus Typ 1
 - eine Erkrankung, bei der die Muskeln schwach werden und schnell ermüden (*Myastheniesyndrom*)
 - Herzmuskelentzündung
 - Bauchspeicheldrüsenentzündung
 - Magenentzündung
 - Entzündung der Blutgefäße in der Speiseröhre, im Magen oder Darm
 - Augenentzündung
 - Gelenkentzündung
 - Muskelentzündung
 - Entzündung im gesamten Körper
- **In der oberen Tabelle** finden Sie die Symptome möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen.
- Wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt, **müssen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich darüber in Kenntnis setzen.**

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist JEMPERLI aufzubewahren?

JEMPERLI wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer Klinik verabreicht und das medizinische Fachpersonal ist für die Aufbewahrung verantwortlich.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Falls nicht sofort angewendet kann die zubereitete Infusion für bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C oder für bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) ab dem Zeitpunkt der Zubereitung/Verdünnung bis zum Ende der Verabreichung aufbewahrt werden.

Nicht anwenden, wenn das Arzneimittel sichtbare Partikel enthält.

Nicht verwendetes Arzneimittel nicht zum erneuten Gebrauch aufbewahren. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was JEMPERLI enthält

- Der Wirkstoff ist Dostarlimab.
- Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat) enthält 500 mg Dostarlimab.
- 1 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Dostarlimab.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumcitrat (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Argininhydrochlorid, Natriumchlorid, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2).

Wie JEMPERLI aussieht und Inhalt der Packung

JEMPERLI ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis gelbe Lösung, im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln.

Es ist in Umkartons mit je einer Durchstechflasche erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

Hersteller
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

Lietuva
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България
GlaxoSmithKline (Ireland) 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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) 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 (Ireland) Limited
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

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 (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) 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

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Zubereitung/Verdünnung, Aufbewahrung und Verabreichung der Infusionslösung:

- Parenterale Arzneimittel sollten vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen geprüft werden. JEMPERLI ist eine leicht opaleszierende, farblose bis gelbe Lösung. Die Durchstechflasche verwerfen, wenn sichtbare Partikel vorhanden sind.
- JEMPERLI ist mit einem Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid (PVC) mit oder ohne Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP), Ethylvinylacetat, Polyethylen (PE), Polypropylen (PP) oder einer Polyolefin-Mischung (PP + PE) und einer Spritze aus Polypropylen (PP) kompatibel.
- Für die 500-mg-Dosis 10 ml JEMPERLI aus der Durchstechflasche entnehmen und in einen Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung geben. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 2 mg/ml und 10 mg/ml betragen. Dazu kann erforderlich sein, ein Volumen an Verdünnungsmittel aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen, bevor ein Volumen an JEMPERLI in den Infusionsbeutel gegeben wird.
 - Wird zum Beispiel eine Dosis von 500 mg in einem 250-ml-Infusionsbeutel zubereitet, müssen zum Erreichen einer Konzentration von 2 mg/ml 10 ml Verdünnungsmittel aus dem 250-ml-Infusionsbeutel entnommen werden. Anschließend werden 10 ml JEMPERLI aus der Durchstechflasche entnommen und in den Infusionsbeutel gegeben.
- Für die 1 000-mg-Dosis je 10 ml JEMPERLI aus zwei Durchstechflaschen (insgesamt 20 ml) entnehmen und in einen Infusionsbeutel mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung geben. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 2 mg/ml und 10 mg/ml betragen. Dazu kann erforderlich sein, ein Volumen an Verdünnungsmittel aus dem Infusionsbeutel zu entnehmen, bevor ein Volumen an JEMPERLI in den Infusionsbeutel gegeben wird.
 - Wird zum Beispiel eine Dosis von 1 000 mg in einem 500-ml-Infusionsbeutel zubereitet, müssen zum Erreichen einer Konzentration von 2 mg/ml 20 ml Verdünnungsmittel aus dem 500-ml-Infusionsbeutel entnommen werden. Anschließend werden aus jeder der zwei Durchstechflaschen je 10 ml JEMPERLI entnommen, insgesamt 20 ml, und in den Infusionsbeutel gegeben.
- Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Schwenken mischen. Den Infusionsbeutel nicht schütteln. Nicht verwendete Reste in der Durchstechflasche verwerfen.
- Bis zum Zeitpunkt der Zubereitung in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Die zubereitete Lösung unter folgenden Bedingungen aufbewahren:
 - Bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) bis zu 6 Stunden ab dem Zeitpunkt der Verdünnung bis zum Ende der Infusion.
 - Gekühlt bei 2 °C – 8 °C bis zu 24 Stunden ab dem Zeitpunkt der Verdünnung bis zum Ende der Infusion. Bei Aufbewahrung im Kühlschrank die verdünnte Lösung vor der Verabreichung Raumtemperatur annehmen lassen.
- JEMPERLI sollte vom medizinischen Fachpersonal als intravenöse Infusion mit einer intravenösen Infusionspumpe über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden.
- Die Schläuche sollen aus PVC, platinvernetztem Silikon oder Polypropylen (PP), die Anschlüsse aus PVC oder Polycarbonat und die Nadeln aus Edelstahl bestehen.
- Ein 0,2- oder 0,22-Mikrometer-Inline-Filter aus Polyethersulfon (PES) muss während der Verabreichung von JEMPERLI verwendet werden.
- JEMPERLI darf nicht als schnelle intravenöse Infusion oder Bolusinjektion verabreicht werden.
- Verabreichen Sie keine anderen Arzneimittel über denselben Infusionskatheter.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

ANHANG IV

**SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUM
ANTRAG AUF EIN-JAHRES-VERMARKTUNGSSCHUTZ**

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Ein-Jahres-Vermarktungsschutz**

Der CHMP hat die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten unter Berücksichtigung der Bestimmungen von Artikel 14 Absatz 11 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 überprüft und ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, das neue Anwendungsgebiet im Vergleich zu den bestehenden Therapien von signifikantem klinischem Nutzen ist.