

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

JEMPERLI 500 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje dostarlimabum 500 mg.

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje dostarlimabum 50 mg.

Dostarlimab je humanizovaná monoklonální protilátka (mAb) IgG4 (imunoglobulin G4) proti proteinu programované buněčné smrti (PD-1) vyráběná technologií rekombinantní DNA v ovariálních buňkách křečička čínského (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až mírně opalizující bezbarvý až žlutý roztok v podstatě bez viditelných částic.

Koncentrát pro infuzní roztok má pH přibližně 6,0 a osmolalitu přibližně 300 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek JEMPERLI je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientek s rekurentním nebo pokročilým karcinomem endometria s deficitní opravou chybného párování bází (dMMR, mismatch repair deficient) či vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H, microsatellite instability high), u něhož došlo k progresi v průběhu nebo po předchozí léčbě režimem obsahujícím platinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a musí na ni dohlížet lékař specialista se zkušenostmi v onkologické léčbě.

Typ nádoru s dMMR/MSI-H musí být stanoven pomocí validované testovací metody, jako je IHC, PCR nebo NGS* (informace o testech použitých ve studiích viz bod 5.1).

*IHC = imunohistochemie; PCR = polymerázová řetězová reakce; NGS = sekvenování nové generace.

Dávkování

Doporučená dávka v monoterapii je 500 mg dostarlimabu každé 3 týdny v prvních 4 cyklech, následovaná dávkou 1 000 mg každých 6 týdnů ve všech následujících cyklech.

Dávkovací režim je uveden v tabulce 1.

Tabulka 1 Dávkovací režim pro pacientky léčené přípravkem JEMPERLI

	500 mg jednou za 3 týdny (1 cyklus = 3 týdny)				1 000 mg jednou za 6 týdnů až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity (1 cyklus = 6 týdnů)			
Cyklus	Cyklus 1	Cyklus 2	Cyklus 3	Cyklus 4	Cyklus 5	Cyklus 6	Cyklus 7	Pokračujte v dávkování jednou za 6 týdnů
Týden	1	4	7	10	13	19	25	

3 týdny mezi 4. a 5. cyklem

Podávání dostarlimabu má pokračovat podle doporučeného rozvrhu až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity (viz bod 5.1).

Úprava dávkování

Snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nutné podání dávky odložit nebo léčbu vysadit. Doporučené úpravy dávkování v případě výskytu nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 2.

Podrobné pokyny pro postup v případě výskytu imunitně podmíněných nežádoucích účinků a reakcí souvisejících s infuzí jsou uvedeny v bodě 4.4.

Tabulka 2 Doporučené úpravy dávkování přípravku JEMPERLI

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň závažnosti ^a	Úprava dávkování
Kolitida	2 až 3	Podávání přípravku přerušete. V podávání přípravku pokračujte až po snížení toxicity na stupeň 0 až 1.
	4	Trvalé vysazení přípravku.
Hepatitisida	Stupeň 2 s AST ^b nebo ALT ^c > 3 a až 5 × ULN ^d nebo celkový bilirubin > 1,5 a až 3 × ULN	Podávání přípravku přerušete. V podávání přípravku pokračujte až po snížení toxicity na stupeň 0 až 1.
	Stupeň ≥ 3 s AST nebo ALT > 5 × ULN nebo celkový bilirubin > 3 × ULN	Trvalé vysazení přípravku (výjimka viz níže) ^e .
Diabetes mellitus 1. typu (T1DM)	3 až 4 (hyperglykémie)	Podávání přípravku přerušete. Podávání přípravku obnovte u pacientek klinicky a metabolicky stabilních, které jsou dostatečně pod kontrolou.

Tabulka 2 Doporučené úpravy dávkování přípravku JEMPERLI

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň závažnosti^a	Úprava dávkování
Hypofyzitida nebo adrenální insuficience	2 až 4	Podávání přípravku přerušete. V podávání přípravku pokračujte až po snížení toxicity na stupeň 0 až 1. Pokud při adekvátní hormonální léčbě dochází k recidivě nebo zhoršení, ukončete podávání přípravku.
Hypotyreóza nebo hypertyreóza	3 až 4	Podávání přípravku přerušete. V podávání přípravku pokračujte až po snížení toxicity na stupeň 0 až 1.
Pneumonitida	2	Podávání přípravku přerušete. V podávání přípravku pokračujte až po snížení toxicity na stupeň 0 až 1. Pokud se stupeň 2 opakuje, podávání přípravku trvale ukončete.
	3 až 4	Trvalé vysazení přípravku.
Nefritida	2	Podávání přípravku přerušete. V podávání přípravku pokračujte až po snížení toxicity na stupeň 0 až 1.
	3 až 4	Trvalé vysazení přípravku.
Imunitně zprostředkovaná vyrážka	3	Podávání přípravku přerušete. V podávání přípravku pokračujte až po snížení toxicity na stupeň 0 až 1.
	4	Trvalé vysazení přípravku.
Další imunitně podmíněné nežádoucí účinky (mimo jiné myositida, myokarditida, encefalitida, demyelinizační neuropatie včetně Guillainova–Barrého syndromu, sarkoidóza, autoimunitní hemolytická anémie, pankreatitida, iridocyklitida, uveitida, diabetická ketoacidóza, artralgie, odmítnutí transplantovaného orgánu, reakce štěpu proti hostiteli)	3	Podávání přípravku přerušete. V podávání přípravku pokračujte až po snížení toxicity na stupeň 0 až 1.
	4	Trvalé vysazení přípravku.
Opakovaný výskyt imunitně podmíněných nežádoucích účinků po zlepšení na ≤ stupeň 1 (kromě pneumonitidy, viz výše)	3 až 4	Trvalé vysazení přípravku.

Tabulka 2 Doporučené úpravy dávkování přípravku JEMPERLI		
Imunitně podmíněné nežádoucí účinky	Stupeň závažnosti^a	Úprava dávkování
Další nežádoucí účinky	Stupeň závažnosti^a	Úprava dávkování
Reakce související s infuzí	2	Podávání přípravku přerušete. Pokud reakce odezní do 1 hodiny po přerušení infuze, lze v infuzi pokračovat při 50 % původní rychlosti, nebo lze infuzi zahájit znovu po nasazení premedikace a odeznění symptomů. Pokud se stupeň 2 opakovaně vyskytne i po nasazení vhodné premedikace, podávání přípravku trvale ukončete.
	3 až 4	Trvalé vysazení přípravku.

^a Toxicita hodnocená podle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky dle amerického National Cancer Institute (CTCAE) verze 5.0

^b AST = aspartátaminotransferáza

^c ALT = alaninaminotransferáza

^d ULN = horní hranice normálu

^e U pacientek s jaterními metastázami, které zahajují léčbu se zvýšenou hladinou AST nebo ALT odpovídající stupni 2, je nutné léčbu přerušit v případě, že hladina AST nebo ALT vzroste oproti výchozí hodnotě o $\geq 50\%$ a tento nárůst přetrvává alespoň 1 týden.

Karta pacienta

Všichni lékaři předepisující přípravek JEMPERLI musí pacientky informovat o kartě pacienta s vysvětlením, co má pacientka dělat, pokud se u ní objeví jakýkoli příznak imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Lékař musí kartu pacienta poskytnout každé pacientce.

Zvláštní skupiny pacientek

Starší pacientky

U pacientek ve věku 65 let a starších se nedoporučuje provádět žádnou úpravu dávkování.

O použití dostarlimabu u pacientek ve věku 75 let nebo starších jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz bod 5.1).

Porucha funkce ledvin

U pacientek s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se úprava dávkování nedoporučuje. V případě pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin nebo pacientek s konečným stádiem onemocnění ledvin podstupujících dialýzu jsou k dispozici jen omezené údaje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientek s lehkou poruchou funkce jater se úprava dávkování nedoporučuje. U pacientek se středně těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici pouze omezené údaje a u pacientek s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku JEMPERLI u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek JEMPERLI je určen pouze k intravenózní infuzi. Přípravek JEMPERLI musí být aplikován intravenózní infuzí podávanou intravenózní infuzní pumpou po dobu 30 minut.

Přípravek JEMPERLI se nesmí podávat jako intravenózní injekce technikou push ani ve formě bolusu.

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky

U pacientek léčených protilátkami blokujícími cestu proteinu 1 programované buněčné smrti / ligandu 1 programované buněčné smrti (PD-1/PD-L1) včetně dostarlimabu se mohou vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo fatální. Ačkoli se imunitně podmíněné nežádoucí účinky obvykle vyskytují v průběhu léčby protilátkami blokujícími PD-1/PD-L1, jejich příznaky se mohou objevit také po ukončení léčby. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky mohou postihnout jakýkoli orgán nebo tkáň a mohou postihnout více než jeden systém v organismu současně. Seznam důležitých imunitně podmíněných nežádoucích účinků uvedený v této části nezahnuje všechny možné závažné a fatální imunitně podmíněné účinky.

Pro zajištění bezpečného používání protilátek blokujících PD-1/PD-L1 je nutné imunitně podmíněné nežádoucí účinky včas identifikovat a dostat je pod kontrolu. Pacientky mají být sledovány na výskyt příznaků a známek imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Na začátku léčby a následně pravidelně v jejím průběhu je nutné provádět klinické biochemické testy včetně jaterních testů a testů funkce štítné žlázy. Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky je nutné zajistit jejich adekvátní posouzení včetně konzultace u specialisty.

Podle závažnosti nežádoucího účinku je nutné léčbu dostarlimabem přerušit nebo trvale ukončit a zahájit podávání kortikosteroidů (1 až 2 mg/kg/den prednisonu nebo ekvivalentu) nebo jinou vhodnou léčbu (viz níže a bod 4.2). Po zlepšení na stupeň ≤ 1 je nutné zahájit snižování dávký kortikosteroidů, jejichž podávání má pokračovat ještě po dobu 1 měsíce nebo déle. Omezené údaje z klinických studií od pacientek, u nichž imunitně podmíněné nežádoucí účinky nebylo možné dostat pod kontrolu podáváním kortikosteroidů, ukazují, že lze zvážit podání jiných systémových imunosupresiv. Dle uvážení by měla být zahájena hormonální substituční léčba endokrinopatií.

Léčba dostarlimabem musí být trvale ukončena při opakovaném výskytu jakýchkoli imunitně podmíněných nežádoucích účinků stupně 3 a při výskytu toxicity stupně 4 vyvolané imunitně podmíněnými nežádoucími účinky s výjimkou endokrinopatií, které jsou pod kontrolou substitučními hormony, nebo případů, pro něž je v tabulce 2 uvedeno jinak.

Imunitně podmíněná pneumonitida

U pacientek léčených dostarlimabem byl hlášen výskyt pneumonitidy (viz bod 4.8). Pacientky mají být sledovány na výskyt známek a příznaků pneumonitidy. Podezření na pneumonitidu musí být potvrzeno radiografickou zobrazovací metodou a je nutno vyloučit další možné příčiny. Pacientky mají být léčeny dostarlimabem v upraveném dávkování a kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná kolitida

Dostarlimab může vyvolat imunitně podmíněnou kolitidu (viz bod 4.8). Pacientky mají být sledovány na výskyt známek a příznaků kolitidy a léčeny upravenou dávkou dostarlimabu, podáváním protiprůjmových přípravků a kortikosteroidů (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná hepatitida

Dostarlimab může vyvolat imunitně podmíněnou hepatitidu (viz bod 4.8). U pacientek se mají pravidelně sledovat změny jaterních funkcí, jak je indikováno na základě klinického vyhodnocení, a mají být léčeny upravenou dávkou dostarlimabu a kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněné endokrinopatie

U pacientek léčených dostarlimabem byl hlášen výskyt imunitně podmíněných endokrinopatií včetně hypotyreózy, hypertyreózy, tyreoiditidy, hypofyzitidy, diabetu mellitu 1. typu a adrenální insuficience (viz bod 4.8).

Hypotyreóza a hypertyreóza

U pacientek léčených dostarlimabem byl hlášen výskyt imunitně podmíněné hypotyreózy a hypertyreózy (včetně tyreoiditidy), přičemž po hypertyreóze se může vyskytnout hypotyreóza. U pacientek je nutno před zahájením léčby a následně pravidelně v jejím průběhu a v souladu s indikací na základě klinického hodnocení pravidelně sledovat výskyt abnormálních výsledků testů funkce štítné žlázy. Imunitně podmíněnou hypotyreózu a hypertyreózu (včetně tyreoiditidy) je nutno léčit podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Adrenální insuficience

U pacientek léčených dostarlimabem se vyskytla imunitně podmíněná adrenální insuficience. U pacientek se má sledovat výskyt klinických známek a příznaků adrenální insuficience. V případě symptomatické adrenální insuficience mají být pacientky léčeny podle doporučení v bodě 4.2.

Imunitně podmíněná nefritida

Dostarlimab může vyvolat imunitně podmíněnou nefritidu (viz bod 4.8). U pacientek se mají pravidelně sledovat změny renálních funkcí a jejich příznaky je nutno řešit úpravou dávkování dostarlimabu a podáváním kortikosteroidů (viz bod 4.2).

Imunitně podmíněná vyrážka

U pacientek léčených dostarlimabem byl hlášen výskyt imunitně podmíněné vyrážky včetně pemfigoidu (viz bod 4.8). U pacientek se má sledovat výskyt známek a příznaků vyrážky. Imunitně podmíněnou vyrážku je nutno léčit podle doporučení uvedených v bodě 4.2. U pacientek léčených inhibitory PD-1 byly hlášeny případy Stevensova-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy.

Při zvažování použití dostarlimabu u pacientek, u nichž se při předchozí léčbě jinými imunostimulačními látkami podávanými v rámci onkologické léčby vyskytly závažné nebo život ohrožující kožní nežádoucí účinky, je nutná opatrnost.

Imunitně podmíněná artralgie

U pacientek léčených dostarlimabem byl hlášen výskyt imunitně podmíněné artralgie (viz bod 4.8). U pacientek se má sledovat výskyt známek a příznaků artralgie. Podezření na imunitně podmíněnou artralgiu je nutno potvrdit a vyloučit další možné příčiny. Pacientky mají být léčeny dostarlimabem v upraveném dávkování a kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky

Vzhledem k mechanismu účinku dostarlimabu se mohou v průběhu léčby vyskytnout i další imunitně podmíněné nežádoucí účinky včetně potenciálně závažných příhod (např. myositida, myokarditida, encefalitida, demyelinizační neuropatie (včetně Guillainova–Barrého syndromu), sarkoidóza). Klinicky významné imunitně podmíněné nežádoucí účinky hlášené u méně než 1 % pacientek léčených monoterapií dostarlimabem v klinických studiích zahrnují autoimunitní hemolytickou anémii, pankreatitidu, iridocyklitidu, uveitidu a diabetickou ketoacidózu. U pacientek je nutné

sledovat výskyt známek a příznaků imunitně podmíněných nežádoucích účinků, které je nutné léčit, jak je uvedeno v části 4.2. U pacientek léčených inhibitory PD-1 byly po uvedení příslušného přípravku na trh hlášeny případy odmítnutí transplantovaného solidního orgánu. U příjemkyň transplantovaných solidních orgánů může léčba dostarlimabem zvýšit riziko odmítnutí. U těchto pacientek je třeba zvážit přínos léčby dostarlimabem oproti riziku možného odmítnutí orgánu.

U pacientek, které před léčbou nebo po léčbě protilátkami blokujícími PD-1/PD-L1 podstoupily alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), mohou nastat fatální a další závažné komplikace. Komplikace spojené s transplantací zahrnují hyperakutní reakci štěpu proti hostiteli (GvHD), akutní GvHD, chronickou GvHD, venookluzivní onemocnění jater po režimu s redukovanou intenzitou a febrilní syndrom vyžadující podání steroidů (bez identifikované příčiny infekce). Tyto komplikace se mohou objevit navzdory intervenční terapii mezi blokadou PD-1/PD-L1 a alogenní HSCT. Pečlivě sledujte pacientky, zda nevykazují komplikace spojené s transplantací, a podle potřeby okamžitě zasáhněte. Zvažte přínos versus rizika léčby protilátkou blokující PD-1/PD-L1 před nebo po alogenní HSCT.

Reakce související s infuzí

Dostarlimab může vyvolat reakce související s infuzí, které mohou být závažné (viz bod 4.8). Při výskytu závažných (stupeň 3) nebo život ohrožujících (stupeň 4) reakcí souvisejících s infuzí je nutné infuzi zastavit a léčbu trvale ukončit (viz bod 4.2).

Pacientky vyloučené z klinických studií

Ze studie GARNET byly vyloučeny pacientky s následujícími stavy: výchozí skóre fyzické aktivity ECOG ≥ 2 ; nekontrolované metastázy v centrálním nervovém systému nebo karcinomatózní meningitida; další malignity v uplynulých 2 letech; imunodeficience nebo podávání imunosupresivní léčby v posledních 7 dnech; aktivní infekce HIV, hepatitida B nebo hepatitida C; aktivní autoimunitní onemocnění vyžadující systémovou léčbu v uplynulých 2 letech s výjimkou substituční léčby; anamnéza intersticiálního plicního onemocnění; nebo podání živé vakcíny v posledních 14 dnech.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Monoklonální protilátky (mAb), jako je dostarlimab, nejsou substrátem cytochromu P450 ani transportéřů léčivých látek. Dostarlimab není cytokin a není pravděpodobné, že by byl modulátorem cytokinů. Farmakokinetické interakce dostarlimabu s léčivými látkami s malou molekulou se nepředpokládají. Pro protilátky nejsou k dispozici žádné důkazy dokládající interakci zprostředkovanou nespecifickou clearance degradace lysozomů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

S podáváním dostarlimabu ženám ve fertilním věku je spojeno riziko. Ženy ve fertilním věku musí během léčby dostarlimabem a ještě 4 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání dostarlimabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Pokud je dostarlimab podáván v průběhu těhotenství, může mít na základě svého mechanismu účinku škodlivé farmakologické účinky na plod.

Reprodukční studie a studie sledující vývoj plodu na zvířatech nebyly s dostarlimabem provedeny, nicméně inhibice cesty PD-1/PD-L1 může vést ke zvýšenému riziku imunitně zprostředkovaného odmítnutí vyvíjejícího se plodu s následkem úmrtí plodu (viz bod 5.3). Je známo, že lidské imunoglobuliny (IgG4) procházejí placentární bariérou, a vzhledem k tomu, že dostarlimab je IgG4, může potenciálně přecházet z matky na vyvíjející se plod.

Podávání přípravku JEMPERLI se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se dostarlimab/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

JEMPERLI se během kojení nemá podávat a pacientky nemají kojit ještě alespoň 4 měsíce po poslední dávce dostarlimabu.

Fertilita

Studie fertility s dostarlimabem nebyly provedeny (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

JEMPERLI nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost dostarlimabu byla hodnocena ve studii GARNET u 515 pacientek s karcinomem endometria nebo jinými solidními nádory v pokročilém stádiu, které dostávaly dostarlimab v monoterapii, včetně 129 pacientek s pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria s dMMR/MSI-H. Pacientky dostávaly každé 3 týdny dávku 500 mg, po 4 cyklech následovalo 1 000 mg každých 6 týdnů, a to ve všech následujících cyklech.

Dostarlimab je nejčastěji spojován s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina těchto nežádoucích účinků, včetně závažných, po zahájení vhodné léčby nebo po vysazení dostarlimabu odezněla (viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

U pacientek s pokročilým nebo rekurentním solidním nádorem (n = 515) patřily mezi nejčastější nežádoucí účinky (> 10 %) anémie (25,6 %), nauzea (25,0 %), průjem (22,5 %), zvracení (18,4 %), artralgie (13,8 %), pruritus (11,5 %), vyrážka (11,1 %), pyrexie (10,5 %) a hypotyreóza (10,1 %). Podávání přípravku JEMPERLI bylo kvůli nežádoucím účinkům ukončeno u 17 (3,3 %) pacientek; většinou se jednalo o imunitně podmíněné příhody. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 8,7 % pacientek; nejzávažnější nežádoucí účinky byly imunitně podmíněné (viz bod 4.4).

Bezpečnostní profil u pacientek s karcinomem endometria s dMMR/MSI-H (n = 129) se ve studii GARNET nelišil od bezpečnostního profilu celkové populace léčené monoterapií, který je shrnut v tabulce 3.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované u 515 pacientek s pokročilým nebo rekurentním solidním nádorem ve studii s dostarlimabem pod názvem GARNET jsou uvedeny v tabulce 3. Medián trvání léčby u 515 hodnocených pacientek byl 20 týdnů (rozmezí: 1 týden až 146 týdnů). Níže uvedené četnosti jsou založeny na všech hlášených nežádoucích účincích léčivého přípravku, bez ohledu na posouzení kauzality ze strany řešitele.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle četnosti. Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny rozdělené podle četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky u pacientek léčených dostarlimabem

Třídy orgánových systémů	Četnost v rámci všech stupňů	Četnost u stupně 3 až 4
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté anémie ^a	Časté anémie
Endokrinní poruchy	Velmi časté hypotyreóza* Časté hypertyreóza*, adrenální insuficience Méně časté hypofyzitida, tyreoiditida ^b	Méně časté adrenální insuficience, hypertyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté diabetes mellitus 1. typu, diabetická ketoacidóza	
Poruchy oka	Méně časté uveitida ^c	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté pneumonitida* ^d	Méně časté pneumonitida
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté nauzea, průjem, zvracení Časté kolitida* ^e , pankreatitida ^f	Časté nauzea, zvracení, průjem Méně časté pankreatitida ^f , kolitida
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté hepatitida ^g	Méně časté hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté svědění, vyrážka ^h	Časté vyrážka ⁱ Méně časté svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté artralgie Časté myalgie	Méně časté artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté nefritida* ^j	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté pyrexie Časté zimnice	Méně časté pyrexie
Vyšetření	Velmi časté zvýšená hladina transamináz ^k	Časté zvýšená hladina transamináz ^k
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté reakce související s infuzí	Méně časté reakce související s infuzí

* Viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

^a Zahrnuje anémii a autoimunitní hemolytickou anémii

^b Zahrnuje tyreoiditidu a autoimunitní tyreoiditidu

^c Zahrnuje uveitidu a iridocyklitidu

^d Zahrnuje pneumonitidu a intersticiální plicní onemocnění

^e Zahrnuje kolitidu, enterokolitidu a hemoragickou enterokolitidu

^f Zahrnuje pankreatitidu a akutní pankreatitidu

^g Zahrnuje hepatitidu a hepatocelulární poškození

^h Zahrnuje vyrážku, makulopapulózní vyrážku, erytém, makulózní vyrážku, svědivou vyrážku, erytematózní vyrážku, papulózní vyrážku, toxickou kožní vyrážku, exfoliativní dermatitidu a pemfigoid

ⁱ Zahrnuje vyrážku a makulopapulózní vyrážku

^j Zahrnuje nefritidu a tubulointersticiální nefritidu

^k Zahrnuje zvýšené hodnoty aminotransferáz, alaninaminotransferáz, aspartátaminotransferáz a hypertransaminazémii

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vybrané níže popsané nežádoucí účinky vycházejí z údajů o bezpečnosti dostarlimabu získaných z kombinované databáze o bezpečnosti monoterapie obsahující údaje o 515 pacientkách s karcinomem endometria nebo jiným solidním nádorem v pokročilém stádiu zařazených do studie GARNET. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly definovány jako příhody stupně 2 a více; níže uvedené četnosti nezahrnují příhody 1. stupně. Pokyny pro zvládnání těchto nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodě 4.2.

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky (viz bod 4.4)

Imunitně podmíněná pneumonitida

Imunitně podmíněná pneumonitida se vyskytla u 7 (1,4 %) z 515 pacientek; údaj zahrnuje pneumonitidu stupně 2 (1,2 %) a stupně 3 (0,2 %). Pneumonitida vedla k vysazení dostarlimabu u 3 (0,6 %) pacientek.

U všech 7 pacientek s pneumonitidou bylo nutné nasadit systémové kortikosteroidy (prednison \geq 40 mg denně nebo ekvivalent). Pneumonitida ustoupila u 6 (85,7 %) pacientek.

Imunitně podmíněná kolitida

Kolitida se vyskytla u 8 (1,6 %) pacientek; údaj zahrnuje kolitidu stupně 2 (1,0 %) a stupně 3 (0,6 %). U žádné pacientky nevedla kolitida k vysazení dostarlimabu.

U 2 (28,6 %) pacientek bylo nutné nasadit systémové kortikosteroidy (prednison \geq 40 mg denně nebo ekvivalent). Kolitida ustoupila u 6 (75,0 %) takto postižených pacientek.

Imunitně podmíněná hepatitida

Hepatitida se vyskytla u 1 (0,2 %) pacientky a jednalo se o hepatitidu stupně 3. Bylo nutné nasadit systémové kortikosteroidy (prednison \geq 40 mg denně nebo ekvivalent). Hepatitida nevedla k vysazení dostarlimabu a ustoupila.

Imunitně podmíněné endokrinopatie

Hypotyreóza se vyskytla u 37 (7,2 %) pacientek a u všech se jednalo o hypotyreózu stupně 2. Hypotyreóza nevedla k vysazení dostarlimabu a u 13 (35,1 %) pacientek ustoupila.

Hypertyreóza se vyskytla u 10 (1,9 %) pacientek; údaj zahrnuje hypertyreózu stupně 2 (1,7 %) a stupně 3 (0,2 %). Hypertyreóza nevedla k vysazení dostarlimabu a u 8 (80 %) pacientek ustoupila.

Tyreoiditida se vyskytla u 2 (0,4 %) pacientek a u obou se jednalo o tyreoiditidu stupně 2. Žádný z případů tyreoiditidy neustoupil; k vysazení dostarlimabu kvůli tyreoiditidě nedošlo.

Adrenální insuficience se vyskytla u 7 (1,4 %) pacientek; údaj zahrnuje insuficienci stupně 2 (0,8 %) a stupně 3 (0,6 %). Adrenální insuficience vedla k vysazení dostarlimabu u 1 (0,2 %) pacientky a u 2 (28,6 %) pacientek ustoupila.

Imunitně podmíněná nefritida

Nefritida, včetně tubulointersticiální nefritidy, se vyskytla u 3 (0,6 %) pacientek a u všech se jednalo o nefritidu stupně 2. U 2 (66,7 %) pacientek s nefritidou bylo nutné nasadit systémové kortikosteroidy (prednison \geq 40 mg denně nebo ekvivalent). Nefritida vedla k vysazení dostarlimabu u 1 (0,2 %) pacientky a u 2 (66,7 %) pacientek ustoupila.

Imunitně podmíněná vyrážka

Imunitně podmíněná vyrážka (vyrážka, makulopapulózní vyrážka, makulózní vyrážka, svědivá vyrážka, pemfigoid) se vyskytla u 17 (3,3 %) pacientek; údaj zahrnuje vyrážku stupně 3 u 6 (1,2 %)

pacientek dostávajících dostarlimab. Medián doby do nástupu vyrážky byl 41 dnů (rozpětí: 2 dny až 407 dnů). U 5 (29 %) pacientek s vyrážkou bylo nutné nasadit systémové kortikosteroidy (prednison \geq 40 mg denně nebo ekvivalent). Vyrážka nevedla k vysazení dostarlimabu a u 13 (76,5 %) pacientek ustoupila.

Imunitně podmíněná artralgie

Imunitně podmíněná artralgie se vyskytla u 21 (4,1 %) pacientek. Imunitně podmíněná artralgie stupně 3 byla hlášena u 3 (0,6 %) pacientek dostávajících dostarlimab. Medián doby do nástupu artralgie byl 87 dnů (rozpětí: 1 den až 783 dnů). U 2 (9,5 %) pacientek s artralgií bylo nutné nasadit systémové kortikosteroidy (prednison \geq 40 mg denně nebo ekvivalent). Artralgie nevedla k vysazení dostarlimabu a u 8 (38 %) pacientek ustoupila.

Reakce související s infuzí

Reakce související s infuzí včetně hypersenzitivity se vyskytly u 7 (1,4 %) pacientek; údaj zahrnuje reakce stupně 2 (1,2 %) a stupně 3 (0,2 %). Všechny pacientky se z reakcí souvisejících s infuzí zotavily.

Imunogenita

Na protilátky proti léčivému přípravku (ADA) bylo testováno 315 pacientek, které dostávaly dostarlimab; protilátky proti dostarlimabu vznikající v průběhu léčby byly zjištěny ve 2,5 % případů. Neutralizační protilátky byly detekovány u 1,3 % pacientek. U pacientek, u nichž se vyvinuly protilátky proti dostarlimabu, nebyly prokázány žádné změny účinnosti ani bezpečnosti přípravku.

Starší populace

Z 515 pacientek léčených monoterapií dostarlimabem bylo 50,7 % mladších 65 let, 37,9 % bylo ve věku 65 – 75 let a 11,5 % bylo ve věku 75 let a více. Mezi staršími pacientkami (\geq 65 let) a mladšími pacientkami (< 65 let) nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě podezření na předávkování je třeba sledovat, zda pacientka nevykazuje známky nebo příznaky vzniku nežádoucích reakcí nebo účinků, a zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01XC40

Mechanismus účinku

Dostarlimab je humanizovaná monoklonální protilátka (mAb) izotypu IgG4, která se váže na receptory PD-1 a blokuje tak jejich vazebné interakce s ligandy PD-L1 a PD-L2. Výsledkem inhibice imunitní odpovědi zprostředkované dráhou PD-1 je inhibice funkce T-lymfocytů, jako je např. inhibice proliferace, produkce cytokinů a cytotoxické aktivity. Dostarlimab zesiluje reakce T-lymfocytů, včetně protinádorové imunitní odpovědi, blokováním vazby PD-1 na PD-L1 a PD-L2. Na modelech syngenních nádorových buněk u myši vedlo blokování aktivity PD-1 ke zpomalení růstu nádoru.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku JEMPERLI byla hodnocena ve studii GARNET. Jednalo se o multicentrickou, nekontrolovanou, otevřenou studii s více paralelními kohortami. Studie GARNET zahrnovala expanzní kohorty pacientek s rekurentními nebo pokročilými solidními nádory, které mají omezené možnosti léčby. Kohorta A1 zahrnovala pacientky s MMR deficientním (dMMR) karcinomem endometria či karcinomem s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H), které progredovaly na chemoterapii na bázi platiny nebo podstoupily léčebný režim obsahující platinu a po jeho ukončení progredovaly.

Pacientky dostávaly 500 mg dostarlimabu každé 3 týdny, a to ve 4 cyklech, poté následovalo 1 000 mg dostarlimabu každých 6 týdnů. Léčba pokračovala až do nepřijatelné toxicity nebo progresse onemocnění po dobu až 2 let.

Hlavními kritérii hodnocení účinnosti byly výskyt objektivní léčebné odpovědi (ORR) a trvání odpovědi (DOR) stanovené na základě zaslepeného nezávislého centrálního radiologického hodnocení (BICR) za využití kritérií pro hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST) v 1.1. Pro stanovení účinnosti byla populace definována jako pacientky, které měly před zahájením léčby měřitelné onemocnění dle BICR a byly sledovány po dobu alespoň 24 týdnů nebo byly sledovány po dobu kratší než 24 týdnů a léčbu ukončily kvůli nežádoucím účinkům nebo progresi onemocnění.

Účinnost byla ve studii GARNET hodnocena celkem u 108 pacientek s karcinomem endometria s dMMR/MSI-H.

Výchozí charakteristiky těchto 108 pacientek: medián věku 64 let (50,0 % pacientek bylo 65 let a více); 77,8 % bělošky, 4,6 % Asiatky, 1,9 % černošky; a celkové skóre fyzické aktivity (PS) na škále dle Východní kooperativní onkologické skupiny (performance status dle ECOG) 0 (38,9 %) nebo 1 (61,1 %). V době stanovení diagnózy byl u 18,5 % pacientek s dMMR/MSI-H karcinomem endometria nádor klasifikován jako nádor ve IV. stádiu dle klasifikace Mezinárodní federace gynekologů a porodníků (FIGO). Při vstupu do studie (poslední známé stádium nádoru dle klasifikace FIGO) byl u 65,7 % pacientek nádor klasifikován jako nádor ve IV. stádiu dle klasifikace FIGO. Medián počtu předchozích terapií v indikaci rekurentního nebo pokročilého karcinomu endometria byl 1 a všechny pacientky absolvovaly léčebný režim obsahující platinu. Třicet šest procent pacientek absolvovalo alespoň 2 předchozí linie léčby.

Identifikace stavu nádoru ohledně dMMR/MSI-H byla určena prospektivně na základě lokálního testování.

K detekci exprese dMMR/MSI-H v nádorové tkáni byly využity diagnostické testy dostupné na příslušném pracovišti (IHC, PCR nebo NGS). Většina pracovišť využila IHC, neboť se jedná o nejběžněji dostupný test.

Tabulka 4 shrnuje údaje o účinnosti u 108 pacientek (medián follow-up 16,3 měsíce). Celkově byl medián trvání léčby 26,0 týdnů. Dvanáct pacientek (9,3 %) bylo léčeno po dobu \geq 96 týdnů (22 měsíců).

Z těchto 108 pacientek vykazovalo 78,3 % trvalou odpověď po dobu 6 nebo více měsíců.

Výsledky hodnocení účinnosti jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Výsledky hodnocení účinnosti v rámci studie GARNET u pacientek s karcinomem endometria s dMMR/MSI-H	
Cílový parametr	JEMPERLI (n = 108)
Výskyt objektivní léčebné odpovědi (ORR)	
ORR n (%) (95% CI)	47 (43,5 %) ¹ (34,0; 53,4)
Kompletní odpověď n (%)	11 (10,2 %)
Částečná odpověď n (%)	36 (33,3 %)
Výskyt kontroly onemocnění (DCR) % (95% CI)	55,6 % (45,7; 65,1)
Stabilizace onemocnění % (95% CI)	12 % (6,6; 19,7)
Trvání léčebné odpovědi (DOR)	
Medián v měsících (rozmezí)	Nedosažen ² (2,6; 28,1+)
Pravděpodobnost zachování odpovědi po 6 měsících dle K-M (95% CI)	97,9 % (85,8; 99,7)
Pravděpodobnost zachování odpovědi po 12 měsících dle K-M (95% CI)	90,9 % (73,7; 97,1)

¹ K datu ukončení sběru údajů (1. březen 2020)

² K datu ukončení sběru údajů nebylo mediánu DOR dosaženo.

K-M: Kaplan-Meierův odhad

Účinnost a stav PD-L1

Klinická aktivita byla pozorována bez ohledu na kombinované pozitivní skóre (CPS) PD-L1 tumoru stanovené testem IHC. Souvislost mezi stavem PD-L1 a účinností byla analyzována post-hoc u pacientek z populace pro stanovení účinnosti, a to z kohorty A1, u pacientek, od kterých byly k dispozici tkáňové vzorky (n = 81). Využily se údaje k datu ukončení sběru údajů 1. března 2020. Ve skupině 23 pacientek s PD-L1 CPS < 1 % byla ORR 30,4 % (7/23, 95% CI 13,2; 52,9) a ve skupině 58 pacientek s PD-L1 CPS ≥ 1 % byla ORR 55,2 % (32/58, 95% CI 41,5; 68,3).

Starší pacientky

Ze 108 pacientek léčených dostarlimabem, u nichž se sbírala data o účinnosti, bylo 50,0 % starších 65 let.

U starších pacientek ve věku ≥ 65 let byly pozorovány konzistentní výsledky, ORR dle BICR (95% CI) byl 42,6 % (29,2 %; 56,8 %).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s dostarlimabem u všech podskupin pediatrické populace při léčbě všech stavů zařazených do kategorie maligních neoplazií vyjma hematopoetické a lymfoidní tkáně (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Charakteristika dostarlimabu je založena na populační farmakokinetické analýze 546 pacientů s různými solidními nádory včetně 150 pacientek s karcinomem endometria. Při dávkování v doporučené terapeutické dávce (500 mg podáváno intravenózně každé 3 týdny ve 4 cyklech, poté 1 000 mg každých 6 týdnů) vykazoval dostarlimab přibližně dvojnásobnou akumulaci (C_{min}), a to od 4. do 12. cyklu, což odpovídá eliminačnímu poločasu ($t_{1/2}$).

Absorpce

Dostarlimab se podává intravenózně a odhady absorpce proto nejsou relevantní.

Distribuce

Průměrný distribuční objem dostarlimabu v ustáleném stavu je přibližně 5,3 l (variační koeficient 12,3 %).

Biotransformace

Dostarlimab je terapeutická monoklonální protilátka izotypu IgG4, u níž se očekává, že bude procesem endocytózy (pinocytózy nebo endocytózy zprostředkované receptorem) katabolizována lyzozomy na oligopeptidy, aminokyseliny a oligosacharidy. Produkty rozpadu jsou eliminovány renální exkrecí nebo vráceny do zásobárny živin, aniž by vykazovaly biologické účinky.

Eliminace

Průměrná clearance je 0,007 l/h (variační koeficient 31,3 %) v ustáleném stavu. Hodnota $t_{1/2}$ v ustáleném stavu je 25,4 dne (variační koeficient 24,0 %).

Linearita/nelinearita

Expozice (jak maximální koncentrace (C_{max}), tak plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase, (AUC_{0-tau}) a (AUC_{0-inf})) byla přibližně úměrná dávce.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Na základě vztahů mezi účinností a bezpečností při expozici nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v účinnosti a bezpečnosti při dvojnásobné expozici dostarlimabu. Při doporučeném terapeutickém dávkování vydržela úplná obsazenost receptoru, měřená přímou vazbou na PD-1 a funkčním testem produkce interleukinu 2 (IL-2), během celého dávkovacího intervalu.

Zvláštní skupiny pacientů

Populační farmakokinetická analýza údajů pacientek ukazuje, že věk (rozmezí: 24 až 86 let), pohlaví nebo rasa, etnický původ nebo typ nádoru nemají žádné klinicky významné účinky na clearance dostarlimabu.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin byla hodnocena na základě odhadované clearance kreatininu (Cl_{Cr} ml/min) (normální: $Cl_{Cr} \geq 90$ ml/min, $n = 173$; lehká: $Cl_{Cr} = 60-89$ ml/min, $n = 210$; středně těžká: $Cl_{Cr} = 30-59$ ml/min, $n = 90$; těžká: $Cl_{Cr} = 15-29$ ml/min, $n = 3$; terminální stádium onemocnění ledvin: $Cl_{Cr} < 15$ ml/min, $n = 1$). Vliv poruchy funkce ledvin na clearance dostarlimabu byl hodnocen populačními farmakokinetickými analýzami u pacientek s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání s pacientkami s normální funkcí ledvin. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v clearance dostarlimabu mezi pacientkami s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin

a pacientkami s normální funkcí ledvin. U pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici pouze omezené údaje.

Porucha funkce jater

Porucha funkce jater byla hodnocena za použití kritérií pro hodnocení jaterní dysfunkce dle US National Cancer Institute na základě celkové hladiny bilirubinu a AST (normální: celková hladina bilirubinu (TB) a AST \leq horní hranice normálu (ULN), n = 425; lehká: TB > ULN až 1,5 ULN nebo AST > ULN, n = 48; a středně těžká: TB > 1,5 – 3 ULN, libovolná AST, n = 4). Vliv poruchy funkce jater na clearance dostarlimabu byl hodnocen populačními farmakokinetickými analýzami u pacientek s lehkou poruchou funkce jater ve srovnání s pacientkami s normální funkcí jater. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v clearance dostarlimabu mezi pacientkami s lehkou poruchou funkce jater a pacientkami s normální funkcí jater. U pacientek se středně těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici pouze omezené údaje a u pacientek s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity při opakovaném podání prováděných po dobu až 3 měsíců u makaků neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nebyly provedeny žádné studie hodnotící kancerogenní nebo genotoxický potenciál dostarlimabu. Studie reprodukční a vývojové toxicity dostarlimabu u zvířat nebyly provedeny. Ukázalo se, že blokáda signalizace PD–L1 u březích myší narušuje toleranci vůči plodu a vede ve vyšší míře ke ztrátě plodu. Tyto výsledky ukazují potenciální riziko, že podávání dostarlimabu během těhotenství může způsobit poškození plodu, včetně zvýšeného počtu potratů nebo mrtvě narozených dětí.

V měsíčních a tříměsíčních studiích toxicity při opakovaném podávání nebyly u opic pozorovány žádné významné účinky na samčí a samičí reprodukční orgány; tyto výsledky však z důvodu nezralosti reprodukčního systému zvířat použitých ve studiích nemohou být z hlediska potenciálního klinického rizika reprezentativní. Reprodukční toxicita proto zůstává neznámá.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu
Monohydrát kyseliny citronové
Arginin-hydrochlorid
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

30 měsíců

Po naředení

Není-li přípravek použit okamžitě, byla chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a 6 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) od okamžiku přípravy/naředení do konce podávání.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po naředení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička třídy I o objemu 10 ml z čirého skla z borosilikátu se šedou chlorbutylovou elastomerovou zátkou laminovanou fluoropolymerem a zapečetěnou hliníkovým odtrhovacím (flip-off) víčkem obsahující 500 mg dostarlimabu.

Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava/ředění

Parenterální léčivé přípravky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda se v nich nenacházejí částice nebo nedošlo ke změně zabarvení. JEMPERLI je mírně opalizující bezbarvý až žlutý roztok. Pokud zjistíte přítomnost viditelných částic, injekční lahvičku zlikvidujte.

JEMPERLI je kompatibilní s intravenózním vakem vyrobeným z polyvinylchloridu (PVC) s příměsí bis(2-ethylhexyl)-ftalátu (DEHP) nebo bez ní, ethylenvinylacetátu, polyethylenu (PE), polypropylenu (PP) nebo směsi polyolefinů (PP+PE) a injekční stříkačkou z PP.

U dávky 500 mg natáhněte 10 ml přípravku JEMPERLI z injekční lahvičky a přeneste do intravenózního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Výsledná koncentrace zředěného roztoku má být v rozmezí 2 mg/ml až 10 mg/ml. Může být zapotřebí nejprve odebrat část ředícího roztoku z intravenózního vaku před přidáním stanoveného objemu přípravku JEMPERLI do téhož intravenózního vaku.

- například příprava dávky 500 mg v 250ml intravenózním vaku s ředícím roztokem by pro dosažení koncentrace 2 mg/ml vyžadovala odebrání 10 ml ředícího roztoku z 250ml intravenózního vaku. Poté by se natáhlo 10 ml přípravku JEMPERLI z injekční lahvičky a přeneslo do intravenózního vaku.

U dávky 1 000 mg natáhněte 10 ml přípravku JEMPERLI z každé ze dvou injekčních lahviček (celkem 20 ml) a přeneste je do intravenózního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Konečná koncentrace zředěného roztoku má být v rozmezí 2 mg/ml až 10 mg/ml. Může být zapotřebí nejprve odebrat část ředícího roztoku z intravenózního vaku před přidáním stanoveného objemu přípravku JEMPERLI do téhož intravenózního vaku.

- například příprava dávky 1 000 mg v 500ml intravenózním vaku s ředícím roztokem by pro dosažení koncentrace 2 mg/ml vyžadovala odebrání 20 ml ředícího roztoku z 500ml intravenózního vaku. Poté by se natáhlo 10 ml přípravku JEMPERLI z každé ze dvou injekčních lahviček a těchto celkem 20 ml by se přeneslo do intravenózního vaku.

Zředěný roztok promíchejte jemným převrácením. Přípraveným infuzním vakem netřepejte. Nevyužitý přípravek, který zůstal v injekční lahvičce, zlikvidujte.

Uchovávání

Až do přípravy uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravenou dávku lze uchovávat:

- při pokojové teplotě do 25 °C, přičemž od naředění do ukončení infuze nesmí uplynout více než 6 hodin.
- v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu nejvýše 24 hodin od naředění do ukončení infuze. Pokud byl zředěný roztok uchováván v chladničce, musí být jeho teplota před podáním vyrovnána na pokojovou teplotu.

Podání

Přípravek JEMPERLI musí aplikovat zdravotník intravenózní infuzí podávanou intravenózní infuzní pumpou po dobu 30 minut. Hadičky mají být vyrobeny z PVC, silikonu ošetřeného platinou nebo polypropylenu, příslušenství z PVC nebo polykarbonátu a jehly z nerezavějící oceli. Při podávání přípravku JEMPERLI se musí použít 0,2 nebo 0,22mikronový vložený polyethersulfonový (PES) filtr.

Přípravek JEMPERLI se nesmí podávat jako intravenózní injekce technikou push ani ve formě bolusu.

Stejnou infuzní linkou nepodávejte žádné další léčivé přípravky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1538/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. dubna 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU (PRP)**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku JEMPERLI (dostarlimab) na trh v každém členském státě si držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí nechat odsouhlasit obsah a formát edukačního programu příslušným národním regulačním orgánem.

Edukační program je zaměřen na zvyšování povědomí pacientek o známkách a příznacích potenciálních imunitně podmíněných nežádoucích účinků spojených s léčbou dostarlimabem.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek JEMPERLI uveden na trh, byl všem zdravotnickým pracovníkům, u nichž se očekává, že budou přípravek JEMPERLI předepisovat, poskytnut balíček následujících edukačních materiálů:

- Karta pacienta.

Karta pacienta má obsahovat následující klíčová sdělení:

- Popis hlavních známek a příznaků imunitně podmíněných nežádoucích účinků.
- Důležitost okamžitě informovat svého ošetřujícího lékaře/zdravotní sestru, pokud se objeví nebo zhorší dotčené příznaky, a nepokoušet se o samoléčbu.
- Důležitost mít Kartu pacienta neustále u sebe a předkládat ji při všech lékařských návštěvách zdravotnickým pracovníkům vyjma předepisujícího lékaře (např. na pohotovosti).
- Kontaktní údaje lékaře předepisujícího přípravek JEMPERLI a sdělení určené zdravotnickým pracovníkům, které je má vždy, a to i v naléhavých případech, upozornit, že pacientka podstupuje léčbu přípravkem JEMPERLI.

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU (PRP)

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci přijme v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti dostarlimabu u dospělých pacientek s recidivujícím nebo pokročilým karcinomem endometria s deficitní opravou chybného párování bází (dMMR) či vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H), u kterého došlo k progresi v průběhu léčby režimem obsahujícím platinu nebo po jejím skončení, je držitel rozhodnutí o registraci povinen předložit aktualizované výsledky studie GARNET, kohorty A1, se zahrnutím nejméně 131 pacientek s měřitelným onemocněním sledovaných po dobu nejméně 12 měsíců od nástupu odpovědi na léčbu. Report z klinické studie má být předložen do:	31. prosince 2022
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti dostarlimabu u dospělých pacientek s recidivujícím nebo pokročilým karcinomem endometria s deficitní opravou chybného párování bází (dMMR) či vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H), u kterého došlo k progresi v průběhu léčby režimem obsahujícím platinu nebo po jejím skončení, je držitel rozhodnutí o registraci povinen předložit výsledky studie RUBY, randomizované dvojité zaslepené studie fáze III porovnávající podávání dostarlimabu v kombinaci s chemoterapií oproti samotné chemoterapii u pacientek s recidivujícím nebo pokročilým karcinomem endometria, které dříve nepodstoupily systémovou onkologickou léčbu recidivujícího nebo pokročilého onemocnění. Report z klinické studie má být předložen do:	31. prosince 2022

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

JEMPERLI 500 mg koncentrát pro infuzní roztok
dostarlimabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s 10 ml sterilního koncentrátu obsahuje dostarlimabum 500 mg.
Jeden ml sterilního koncentrátu obsahuje dostarlimabum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, arginin-hydrochlorid, chlorid sodný, polysorbát 80, voda pro injekci.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 lahvička o objemu 10 ml (500 mg)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Údaj o době použitelnosti rekonstituovaného léčivého přípravku najdete v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Dublin 24
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1538/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

JEMPERLI 500 mg sterilní koncentrát
dostarlimabum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 ml (500 mg)

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacientku

JEMPERLI 500 mg koncentrát pro infuzní roztok dostarlimabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Pokyny pro hlášení nežádoucích účinků jsou uvedeny na konci bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Lékař Vám poskytne kartu pacienta. Během léčby přípravkem JEMPERLI noste tuto kartu neustále u sebe.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek JEMPERLI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravkem JEMPERLI používat
3. Jak se přípravek JEMPERLI používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek JEMPERLI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek JEMPERLI a k čemu se používá

Přípravek JEMPERLI obsahuje léčivou látku dostarlimab, což je *monoklonální protilátka*, druh bílkoviny, která dokáže v těle rozpoznat konkrétní cílovou látku a navázat se na ni.

Přípravek JEMPERLI působí tak, že Vašemu imunitnímu systému pomáhá bojovat s rakovinou.

Přípravek JEMPERLI se používá u dospělých k léčbě *karcinomu endometria* (rakoviny děložní sliznice). Podává se v případě, že se rakovina rozšířila nebo ji nelze odstranit chirurgickým zákrokem, a v případě její progresy v průběhu předchozí léčby nebo po jejím skončení.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravkem JEMPERLI používat

Přípravek JEMPERLI Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergická na dostarlimab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku JEMPERLI se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže máte:

- problémy s imunitním systémem;
- problémy s plícemi nebo dýcháním;
- problémy s játry nebo ledvinami;
- silnou vyrážku;
- jakékoli další zdravotní problémy.

Příznaky, které musíte sledovat

Přípravek JEMPERLI může mít závažné nežádoucí účinky, které mohou být někdy život ohrožující a mohou vést k úmrtí. Tyto nežádoucí účinky se mohou objevit kdykoli v průběhu léčby nebo dokonce po jejím ukončení. Může se u Vás projevit více než jeden nežádoucí účinek současně.

Musíte si být vědoma možných příznaků, aby u Vás mohl lékař v případě potřeby zahájit léčbu nežádoucích účinků.

➔ **Přečtěte si informace** v části „Příznaky závažných nežádoucích účinků“ v bodě 4. V případě jakýchkoli dotazů nebo obav se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Děti a dospívající

Přípravek JEMPERLI nesmějí užívat děti a dospívající do 18 let věku.

Další léčivé přípravky a přípravek JEMPERLI

Informujte **svého lékaře nebo zdravotní sestru** o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat.

Některé léky mohou účinek přípravku JEMPERLI ovlivňovat:

- přípravky, které oslabují imunitní systém – například *kortikosteroidy*, jako je prednison.

➔ Pokud některý z těchto přípravků užíváte, **sdělte to svému lékaři**.

V průběhu léčby přípravkem JEMPERLI Vám však může lékař předepsat kortikosteroidy k potlačení nežádoucích účinků, které se u Vás mohou vyskytnout.

Těhotenství

- **Pokud jste těhotná, nesmí Vám být přípravek JEMPERLI podán**, pokud Vám to lékař výslovně nedoporučí.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.
- Přípravek JEMPERLI může mít škodlivé účinky na plod nebo dokonce způsobit úmrtí nenarozeného dítěte.
- Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, musíte v průběhu léčby přípravkem JEMPERLI a nejméně 4 měsíce po poslední dávce používat účinnou **antikoncepci**.

Kojení

- Pokud kojíte, **poraďte se se svým lékařem** dříve, než Vám bude tento přípravek podán.
- V průběhu léčby a minimálně další 4 měsíce po poslední dávce přípravku JEMPERLI **nesmíte kojit**.
- Není známo, zda léčivá látka přípravku JEMPERLI přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek JEMPERLI měl vliv na Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud však budete pociťovat nežádoucí účinky, které mají vliv na Vaši schopnost soustředit se a reagovat, měla byste při řízení nebo obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti.

Přípravek JEMPERLI obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 2 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce. Polysorbáty mohou vzácně způsobit závažné alergické reakce. Pokud máte potíže s dýcháním nebo otoky nebo máte pocit na omdlení, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Přípravek JEMPERLI obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Před podáním se však přípravek JEMPERLI míchá s roztokem, který může sodík obsahovat. Pokud dodržujete dietu s nízkým obsahem soli, sdělte to svému lékaři.

3. Jak se přípravek JEMPERLI používá

Přípravek JEMPERLI Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou rakoviny.

Doporučená dávka přípravku JEMPERLI je 500 mg každé 3 týdny ve 4 dávkách (cyklech), poté 1 000 mg každých 6 týdnů ve všech následujících cyklech.

Lékař Vám bude přípravek JEMPERLI podávat jako kapačku do žíly (*nitrožilní infuzi*) po dobu asi 30 minut.

Lékař rozhodne, kolik infuzí budete potřebovat.

Pokud se zapomenete dostavit na infuzi přípravku JEMPERLI

➔ **Okamžitě kontaktujte lékaře nebo nemocnici** a domluvte si návštěvu na jiný termín.

Je velmi důležité nevynechat žádnou dávku tohoto léku.

Pokud přestanete dostávat přípravek JEMPERLI

Přerušení léčby může zastavit účinek léku. Léčbu přípravkem JEMPERLI nepřerušujte, aniž byste se napřed poradila se svým lékařem.

Karta pacienta

Důležité informace z této příbalové informace naleznete na kartě pacienta, kterou jste obdržela od svého lékaře. Je důležité, abyste si tuto kartu dobře uschovala a ukázala ji svému partnerovi nebo ošetřující osobě.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, obraťte se na svého lékaře nebo zdravotní sestru.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a musíte vědět, na jaké příznaky je třeba dávat pozor.

Příznaky závažných nežádoucích účinků

Přípravek JEMPERLI může vyvolat závažné nežádoucí účinky způsobené zánětem. Pokud se u Vás objeví příznaky zánětu, **musíte o tom co nejdříve informovat svého lékaře nebo zdravotní sestru.** Lékař Vám může podat další léky, které zabrání závažnějším komplikacím a zmírní příznaky. Lékař může rozhodnout, že byste měla dávku přípravku JEMPERLI vynechat, nebo léčbu úplně ukončit.

Zánět	Možné příznaky
Plíce	<ul style="list-style-type: none">• dušnost• bolest na hrudi• nástup nebo zhoršení kašle (<i>pneumonitida</i>)
Střeva (<i>kolitida</i>)	<ul style="list-style-type: none">• průjem nebo větší počet stolic než obvykle• černá, dehtovitá, lepkavá stolice; krev nebo hlen ve stolici• silná bolest nebo citlivost břicha• nevolnost (pocit na zvracení), zvracení

Zánět	Možné příznaky
Játra (<i>hepatitida</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • nevolnost (pocit na zvracení), zvracení • ztráta chuti k jídlu • bolest na pravé straně břicha • zežloutnutí kůže nebo očního bělma • tmavě zbarvená moč • krvácení nebo častější výskyt modřin než obvykle
Žlázy s vnitřní sekrecí (zejména štítná žláza, hypofýza, nadledviny, slinivka břišní)	<ul style="list-style-type: none"> • zrychlená srdeční činnost • pokles nebo nárůst tělesné hmotnosti • zvýšené pocení • vypadávání vlasů • pocit chladu • zácpa • bolest břicha • hlubší hlas • bolest svalů • závratě nebo mdloby • bolest hlavy, která neustupuje, nebo neobvyklá bolest hlavy
Ledviny (<i>nefritida</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • změny množství nebo barvy moči • otoky kotníků • ztráta chuti k jídlu • krev v moči
Kůže	<ul style="list-style-type: none"> • vyrážka, svědění, olupování kůže nebo boláky na kůži • vředy v ústech, nose, krku nebo oblasti genitálií
Oči	<ul style="list-style-type: none"> • změny vidění
Jiné orgány	<ul style="list-style-type: none"> • silné nebo trvalé bolesti svalů nebo kloubů • závažná svalová slabost • oteklé nebo studené ruce nebo nohy • pocit únavy

Reakce související s infuzí

U některých osob, které dostávají infuzi, se může vyskytnout reakce podobná alergické reakci. Tyto reakce se obvykle objeví během několika minut či hodin, ale mohou se objevit až za 24 hodin po podání léku.

Mezi příznaky patří:

- dušnost nebo sípání;
- svědění nebo vyrážka;
- zrudnutí;
- závrať;
- zimnice nebo třes;
- horečka;
- pokles krevního tlaku (pocit na omdlení).

Odmítnutí transplantovaného orgánu a další komplikace včetně reakce štěpu proti hostiteli (anglická zkratka GvHD) u osob, kterým byla provedena transplantace kostní dřeně (kmenových buněk), při níž byly použity dárcovské kmenové buňky (alogenní). Tyto komplikace mohou být závažné a mohou vést k úmrtí. Tyto komplikace se mohou objevit, pokud jste podstoupila transplantaci před léčbou přípravkem JEMPERLI nebo po ní. Poskytovatel zdravotní péče Vás bude s ohledem na tyto komplikace sledovat.

➔ Pokud se domníváte, že se u Vás taková reakce vyskytuje, **vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc.**

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u samotného dostarlimabu.

Velmi časté nežádoucí účinky – (mohou postihnout **více než 1 z 10** osob):

- snížení počtu červených krvinek (*anémie*);
 - snížená funkce štítné žlázy;
 - průjem, nevolnost (pocit na zvracení), zvracení;
 - zarudnutí kůže nebo vyrážka, puchýře na kůži nebo sliznicích, svědění kůže;
 - vysoká teplota, horečka;
 - zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi.
- ➔ Příznaky možných závažných nežádoucích účinků **jsou uvedeny v tabulce** výše.

Časté nežádoucí účinky – (mohou postihnout **až 1 z 10** osob):

- zvýšená funkce štítné žlázy;
 - snížená sekrece hormonů nadledvin (*adrenální insuficience*);
 - zánět plic;
 - zánět sliznice tlustého střeva;
 - zánět slinivky břišní;
 - bolest svalů nebo kloubů;
 - zimnice;
 - reakce na infuzi;
 - reakce přecitlivělosti na infuzi.
- ➔ Příznaky možných závažných nežádoucích účinků **jsou uvedeny v tabulce** výše.

Méně časté nežádoucí účinky – (mohou postihnout **až 1 ze 100** osob):

- zánět hypofýzy (podvěsku mozkového, umístěného na spodní části mozku);
 - zánět štítné žlázy;
 - diabetes mellitus (cukrovka) 1. typu nebo diabetické komplikace (*diabetická ketoacidóza*);
 - zánět oka – duhovky (barevná část oka) a řasnatého tělíska (oblast kolem duhovky);
 - zánět ledvin.
- ➔ Příznaky možných závažných nežádoucích účinků **jsou uvedeny v tabulce** výše.

➔ Pokud se u Vás některý z těchto příznaků objeví, **kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo zdravotní sestru.**

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systemu hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek JEMPERLI uchovávat

Dostarlimab Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice a za jeho uchovávání jsou odpovědní zdravotničtí pracovníci.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené za EXP na krabičce a na injekční lahvičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Není-li připravená infuze použita okamžitě, může být uchovávána po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 6 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) od okamžiku přípravy/naředění až do konce podávání.

Pokud tento přípravek obsahuje viditelné částice, nepoužívejte ho.

Nevyužitou část léčivého přípravku neuchovávejte k opětovnému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek JEMPERLI obsahuje

Léčivou látkou je dostarlimabum.

Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu pro infuzní roztok (sterilního koncentrátu) obsahuje dostarlimabum 500 mg.

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje dostarlimabum 50 mg.

Dalšími složkami jsou dihydrát natrium-citrátu, monohydrát kyseliny citronové, arginin-hydrochlorid, chlorid sodný, polysorbát 80 a voda pro injekci (viz bod 2).

Jak přípravek JEMPERLI vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek JEMPERLI je čirý až mírně opalizující bezbarvý až žlutý roztok v podstatě bez viditelných částic.

Dodává se v krabičkách obsahujících jednu skleněnou injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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
Finland.tuoteinfo@gsk.com

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava/ředění, uchovávání a podání infuzního roztoku:

- Parenterální léčivé přípravky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda se v nich nenacházejí částice nebo nedošlo ke změně zbarvení. JEMPERLI je mírně opalizující bezbarvý až žlutý roztok. Pokud zjistíte přítomnost viditelných částic, injekční lahvičku zlikvidujte.
- JEMPERLI je kompatibilní s intravenózním vakem vyrobeným z polyvinylchloridu (PVC) s příměsí bis(2-ethylhexyl)-ftalátu (DEHP) nebo bez ní, ethylenvinylacetátu, polyethylenu (PE), polypropylenu (PP) nebo směsi polyolefinů (PP+PE) a injekční stříkačkou z PP.
- U dávky 500 mg natáhněte 10 ml JEMPERLI z injekční lahvičky a přeneste do intravenózního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Výsledná koncentrace zředěného roztoku musí být v rozmezí 2 mg/ml až 10 mg/ml. Může být zapotřebí nejprve odebrat část ředícího roztoku z intravenózního vaku před přidáním stanoveného objemu přípravku JEMPERLI do téhož intravenózního vaku.
 - například příprava dávky 500 mg v 250ml intravenózním vaku s ředícím roztokem by pro dosažení koncentrace 2 mg/ml vyžadovala odebrání 10 ml ředícího roztoku z 250ml intravenózního vaku. Poté by se natáhlo 10 ml přípravku JEMPERLI z injekční lahvičky a přeneslo do intravenózního vaku.
- U dávky 1 000 mg natáhněte 10 ml JEMPERLI z každé ze dvou injekčních lahviček (celkem 20 ml) a přeneste je do intravenózního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%). Výsledná koncentrace zředěného roztoku musí být v rozmezí 2 mg/ml až 10 mg/ml. Může být zapotřebí nejprve odebrat část ředícího roztoku z intravenózního vaku před přidáním stanoveného objemu přípravku JEMPERLI do téhož intravenózního vaku.
 - například příprava dávky 1 000 mg v 500ml intravenózním vaku s ředícím roztokem by pro dosažení koncentrace 2 mg/ml vyžadovala odebrání 20 ml ředícího roztoku z 500ml intravenózního vaku. Poté by se natáhlo 10 ml přípravku JEMPERLI z každé ze dvou injekčních lahviček a těchto celkem 20 ml by se přeneslo do intravenózního vaku.
- Zředěný roztok promíchejte jemným převrácením. Konečným infuzním vakem netřeptejte. Nevyužitý přípravek, který zůstal v injekční lahvičce, zlikvidujte.
- Až do přípravy uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravenou dávku lze uchovávat:
 - Při pokojové teplotě do 25 °C, přičemž od naředění do ukončení infuze nesmí uplynout více než 6 hodin.

- V chladniče při teplotě 2 °C až 8 °C, přičemž od naředění do ukončení infuze nesmí uplynout více než 24 hodin. Pokud byl zředěný roztok uchovávan v chladniče, musí být jeho teplota před podáním vyrovnána na pokojovou teplotu.
- Přípravek JEMPERLI musí aplikovat zdravotník, a to prostřednictvím intravenózní infuze podávané intravenózní infuzní pumpou po dobu 30 minut.
- Hadičky mají být vyrobeny z PVC, silikonu ošetřeného platinou nebo polypropylenu, příslušenství z PVC nebo polykarbonátu a jehly z nerezavějící oceli.
- Při podávání přípravku JEMPERLI se musí použít 0,2 nebo 0,22mikronový vložený polyethersulfonový (PES) filtr.
- Přípravek JEMPERLI se nesmí podávat prostřednictvím intravenózní injekce technikou push ani ve formě bolusu.
- Stejnou infuzní linkou nepodávejte žádné další léčivé přípravky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.