

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

JEMPERLI 500 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een injectieflacon met 10 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 500 mg dostarlimab.

Iedere ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg dostarlimab.

Dostarlimab is een gehumaniseerd, monoklonaal anti-*programmed cell death protein-1* (PD-1)-antilichaam (mAb) van het type immunoglobuline G4 (IgG4), geproduceerd door recombinant-DNA-technologie in zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster, CHO).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot gele oplossing, in wezen vrij van zichtbare deeltjes.

Het concentraat voor oplossing voor infusie heeft een pH van ongeveer 6,0 en een osmolaliteit van ongeveer 300 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

JEMPERLI is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met mismatch-reparatiedeficiënt (dMMR)/microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H), gerecidiveerd of gevorderd endometriumcarcinoom (EC) met ziekteprogressie tijdens of na een eerdere platinabevattende behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld en gecontroleerd door specialisten met ervaring in de behandeling van kanker.

De identificatie van de dMMR/MSI-H-tumorstatus moet plaatsvinden aan de hand van een gevalideerde testmethode zoals IHC, PCR of NGS* (zie rubriek 5.1 voor informatie over testen die tijdens de onderzoeken zijn gebruikt).

*IHC = immunohistochemie; PCR = polymerasekettingreactie; NGS = *next-generation sequencing*

Dosering

De aanbevolen dosis als monotherapie is 500 mg dostarlimab elke 3 weken voor 4 cycli, gevolgd door 1000 mg elke 6 weken voor alle cycli daarna.

Het doseringsschema staat in tabel 1.

Tabel 1. Doseringsschema voor patiënten die behandeld worden met JEMPERLI

	500 mg eenmaal per 3 weken (1 cyclus = 3 weken)					1000 mg eenmaal per 6 weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit (1 cyclus = 6 weken)			
Cyclus	Cyclus 1	Cyclus 2	Cyclus 3	Cyclus 4		Cyclus 5	Cyclus 6	Cyclus 7	Ga verder met de toediening elke 6 weken
Week	1	4	7	10		13	19	25	

3 weken tussen cyclus 4 en cyclus 5

De toediening van dostarlimab moet voortgezet worden volgens het aanbevolen schema tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit (zie rubriek 5.1).

Dosisaanpassingen

Een dosisverlaging wordt niet aanbevolen. Uitstel of stopzetting van de toediening kan nodig zijn op basis van individuele veiligheid en verdraagbaarheid. Aanbevolen dosisaanpassingen voor de behandeling van bijwerkingen staan in tabel 2.

Gedetailleerde richtlijnen voor de behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen en infusiegerelateerde reacties staan in rubriek 4.4.

Tabel 2. Aanbevolen dosisaanpassingen voor JEMPERLI

Immuungerelateerde bijwerkingen	Ernstgraad ^a	Dosisaanpassing
Colitis	2 of 3	Onderbreek toediening. Hervat toediening wanneer de toxiciteit afneemt naar graad 0 of 1.
	4	Staak definitief.
Hepatitis	Graad 2 met ASAT ^b of ALAT ^c > 3 en maximaal 5 × ULN ^d of totaal bilirubine > 1,5 en maximaal 3 × ULN	Onderbreek toediening. Hervat toediening wanneer de toxiciteit afneemt naar graad 0 of 1.
	Graad ≥ 3 met ASAT of ALAT > 5 × ULN of totaal bilirubine > 3 × ULN	Staak definitief (zie uitzondering hieronder) ^e .

Tabel 2. Aanbevolen dosisaanpassingen voor JEMPERLI		
Immuungerelateerde bijwerkingen	Ernstgraad^a	Dosisaanpassing
Diabetes mellitus type 1	3 of 4 (hyperglykemie)	Onderbreek toediening. Hervat toediening bij afdoende behandelde en klinisch en metabolisch stabiele patiënten.
Hypofysitis of bijnierinsufficiëntie	2, 3 of 4	Onderbreek toediening. Hervat toediening wanneer de toxiciteit afneemt naar graad 0 of 1. Staak definitief bij recidief of verslechtering terwijl een adequate hormoontherapie wordt gebruikt.
Hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie	3 of 4	Onderbreek toediening. Hervat toediening wanneer de toxiciteit afneemt naar graad 0 of 1.
Pneumonitis	2	Onderbreek toediening. Hervat toediening wanneer de toxiciteit afneemt naar graad 0 of 1. Staak definitief bij terugkeer naar graad 2.
	3 of 4	Staak definitief.

Tabel 2. Aanbevolen dosisaanpassingen voor JEMPERLI			
Immuungerelateerde bijwerkingen	Ernstgraad ^a	Dosisaanpassing	
Nefritis	2	Onderbreek toediening. Hervat toediening wanneer de toxiciteit afneemt naar graad 0 of 1.	
	3 of 4	Staak definitief.	
Exfoliatieve dermatologische aandoeningen (bijv. SJS, TEN, DRESS)	Vermoed	Onderbreek toediening voor alle graden. Hervat toediening indien niet bevestigd en wanneer de toxiciteit afneemt naar graad 0 of 1.	
	Bevestigd	Staak definitief.	
	Myocarditis	2, 3 of 4	Staak definitief.
	Ernstige neurologische toxiciteiten (myasthenisch syndroom/myasthenia gravis, syndroom van Guillain-Barré, encefalitis, myelitis transversa)	2, 3 of 4	Staak definitief.
Andere immuungerelateerde bijwerkingen (waaronder maar niet beperkt tot myositis, sarcoïdose, auto-immuunhemolytische anemie, pancreatitis, iridocyclitis, uveïtis, diabetische ketoacidose, artralgie, transplantataafstoting van een solide orgaan, graft-versus-hostziekte)	3	Onderbreek toediening. Hervat toediening wanneer de toxiciteit afneemt naar graad 0 of 1.	
	4	Staak definitief.	

Tabel 2. Aanbevolen dosisaanpassingen voor JEMPERLI		
Immuungerelateerde bijwerkingen	Ernstgraad^a	Dosisaanpassing
Terugkeer van immuungerelateerde bijwerkingen na afname naar \leq graad 1 (met uitzondering van pneumonitis, zie hierboven)	3 of 4	Staak definitief.
Andere bijwerkingen	Ernstgraad^a	Dosisaanpassing
Infusiegerelateerde reacties	2	Onderbreek toediening. Wanneer de reacties binnen 1 uur na onderbreking verdwijnen, kan de toediening hervat worden op 50% van de oorspronkelijke infusiesnelheid, of de toediening kan hervat worden wanneer de symptomen verdwijnen met premedicatie. Staak definitief bij terugkeer van graad 2 met geschikte premedicatie.
	3 of 4	Staak definitief.

^a Toxiciteit ingedeeld in graad volgens de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* versie 5.0.

^b ASAT = aspartaataminotransferase

^c ALAT = alanineaminotransferase

^d ULN = bovengrens van de normaalwaarde

^e Voor patiënten met levermetastasen die de behandeling beginnen met een toename in ASAT of ALAT van graad 2, moet de behandeling gestaakt worden als de ASAT of ALAT toeneemt met \geq 50% ten opzichte van baseline en ten minste 1 week aanhoudt.

Patiëntenkaart

Alle voorschrijvers van JEMPERLI moeten patiënten informeren over de patiëntenkaart waarop wordt uitgelegd wat ze moeten doen als ze last krijgen van een symptoom van een immuungerelateerde bijwerking. De arts geeft de patiëntenkaart aan iedere patiënt.

Bijzondere populaties

Ouderen

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten die 65 jaar of ouder zijn.

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over dostarlimab bij patiënten van 75 jaar of ouder (zie rubriek 5.1).

Verminderde nierfunctie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie of met eindstadium nierfalen die gedialyseerd worden (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met een matig verminderde leverfunctie en geen gegevens over patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van JEMPERLI bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

JEMPERLI is uitsluitend bedoeld voor intraveneuze infusie. JEMPERLI moet met behulp van een intraveneuze infuuspomp worden toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

JEMPERLI mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinjectie.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de handelsnaam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Immuungerelateerde bijwerkingen

Immuungerelateerde bijwerkingen, die ernstig of fataal kunnen zijn, kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met antilichamen die de *programmed cell death protein-1/programmed death-ligand 1* (PD-1/PD-L1)-route blokkeren, waaronder dostarlimab. Hoewel immuungerelateerde bijwerkingen doorgaans optreden tijdens de behandeling met PD-1/PD-L1-blokkerende antilichamen, kunnen symptomen ook optreden na stopzetting van de behandeling. Immuungerelateerde bijwerkingen kunnen voorkomen in alle organen of weefsels en kunnen tegelijk meer dan één lichaamssysteem aantasten. De belangrijkste immuungerelateerde bijwerkingen in deze rubriek omvatten niet alle mogelijke ernstige en fatale immuungerelateerde reacties.

De vroege opsporing en behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen zijn essentieel voor het veilige gebruik van PD-1/PD-L1-blokkerende antilichamen. Patiënten moeten gecontroleerd worden op symptomen en tekenen van immuungerelateerde bijwerkingen. Hematologische en klinische chemie, waaronder lever-, nier- en schildklierfunctietesten, moet worden beoordeeld op baseline en

periodiek tijdens de behandeling. In het geval van vermoede immuungerelateerde bijwerkingen moet gezorgd worden voor adequate evaluatie waaronder consulten bij een specialist.

Op basis van de ernst van de bijwerking moet de behandeling met dostarlimab worden onderbroken of definitief gestaakt en moeten corticosteroiden (1 tot 2 mg/kg/dag prednison of gelijkwaardig) of een andere passende therapie worden toegediend (zie hieronder en rubriek 4.2). Bij verbetering naar graad ≤ 1 moet het afbouwen van de corticosteroiden worden gestart en dit moet 1 maand of langer voortgezet worden. Op basis van beperkte gegevens uit klinische onderzoeken bij patiënten van wie de immuungerelateerde bijwerkingen niet onder controle konden worden gebracht met het gebruik van corticosteroiden, kan toediening van andere systemische immunosuppressieve middelen overwogen worden. Hormoonsubstitutie therapie voor endocrinopathieën moet gestart worden op indicatie.

De behandeling met dostarlimab moet definitief worden gestaakt voor immuungerelateerde bijwerkingen van graad 3 die terugkomen en voor toxiciteit door immuungerelateerde bijwerkingen van graad 4, met uitzondering van endocrinopathieën die onder controle zijn met hormoonsubstitutie en tenzij anders aangegeven in tabel 2.

Immuungerelateerde pneumonitis

Pneumonitis is gemeld bij patiënten die dostarlimab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van pneumonitis. Een vermoede pneumonitis moet bevestigd worden met röntgenologische beeldvorming en andere oorzaken moeten uitgesloten worden. Patiënten moeten behandeld worden met aanpassingen in de toediening van dostarlimab en met corticosteroiden (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde colitis

Dostarlimab kan immuungerelateerde colitis veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van colitis en behandeld worden met aanpassingen in de toediening van dostarlimab en met middelen tegen diarree en corticosteroiden (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde hepatitis

Dostarlimab kan immuungerelateerde hepatitis veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten zoals aangegeven periodiek gecontroleerd worden op veranderingen in de leverfunctie, op basis van klinische beoordeling, en behandeld worden met aanpassingen in de toediening van dostarlimab en met corticosteroiden (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Immuungerelateerde endocrinopathieën, waaronder hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, thyreoïditis, hypofysitis, diabetes mellitus type 1, diabetische ketoacidose en bijnierinsufficiëntie, zijn gemeld bij patiënten die dostarlimab kregen (zie rubriek 4.8).

Hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie

Immuungerelateerde hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie (met inbegrip van thyreoïditis) traden op bij patiënten die dostarlimab kregen, en hypothyreoïdie kan volgen op hyperthyreoïdie. Patiënten moeten gecontroleerd worden op afwijkende schildklierfunctietesten, voorafgaand aan en periodiek tijdens de behandeling en zoals geïndiceerd op basis van klinische beoordeling. Immuungerelateerde hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie (met inbegrip van thyreoïditis) moeten behandeld worden zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Bijnierinsufficiëntie

Immuungerelateerde bijnierinsufficiëntie trad op bij patiënten die dostarlimab kregen. Patiënten moeten gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van bijnierinsufficiëntie. Patiënten met symptomatische bijnierinsufficiëntie moeten behandeld worden zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

Immuungerelateerde nefritis

Dostarlimab kan immuungerelateerde nefritis veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op veranderingen in de nierfunctie en worden behandeld door aanpassing van de toediening van dostarlimab en met corticosteroiden (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde rash

Immuungerelateerde rash, waaronder pemfigoïd, is gemeld bij patiënten die dostarlimab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van rash. Exfoliatieve dermatologische aandoeningen moeten behandeld worden zoals aanbevolen in rubriek 4.2. Gevallen van Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse zijn gemeld bij patiënten die zijn behandeld met PD-1-remmers.

Voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van dostarlimab wordt overwogen bij een patiënt die eerder een ernstige of levensbedreigende bijwerking van de huid heeft gehad tijdens een voorafgaande behandeling met andere immuunstimulerende middelen tegen kanker.

Immuungerelateerde artralgie

Immuungerelateerde artralgie is gemeld bij patiënten die dostarlimab kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van artralgie. Vermoede immuungerelateerde artralgie moet bevestigd worden en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Patiënten moeten behandeld worden met aanpassingen in de toediening van dostarlimab en met corticosteroiden (zie rubriek 4.2).

Andere immuungerelateerde bijwerkingen

Gezien het werkingsmechanisme van dostarlimab kunnen andere mogelijke immuungerelateerde bijwerkingen optreden, waaronder mogelijk ernstige bijwerkingen (bijv. myositis, myocarditis, encefalitis, demyeliniserende neuropathie [waaronder syndroom van Guillain-Barré], sarcoïdose). Klinisch significante immuungerelateerde bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken zijn gemeld bij minder dan 1% van de patiënten die behandeld werden met dostarlimab als monotherapie, zijn onder meer encefalitis, auto-immuunhemolytische anemie, pancreatitis, iridocyclitis en uveïtis. Patiënten moeten gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van immuungerelateerde bijwerkingen en behandeld worden zoals beschreven in rubriek 4.2. Transplantaatafstoting van een solide orgaan is na het op de markt brengen gemeld bij patiënten die behandeld werden met PD-1-remmers. De behandeling met dostarlimab kan het risico op afstoting vergroten bij ontvangers van een solide orgaantransplantaat. Bij deze patiënten moet het voordeel van de behandeling met dostarlimab worden afgewogen versus het risico van een mogelijke orgaanafstoting.

Fatale en andere ernstige complicaties kunnen optreden bij patiënten die een allogeen hematopoëtischestamceltransplantaat (HSCT) krijgen voor of nadat ze behandeld zijn met een PD-1/PD-L1-blokkerend antilichaam. Complicaties in verband met een transplantaat zijn onder meer hyperacute graft-versus-hostziekte (GvHD), acute GvHD, chronische GvHD, hepatische veno-occlusieve ziekte na *reduced intensity conditioning* en febriel syndroom waarvoor steroïden nodig zijn (zonder een aantoonbare infectieuze oorzaak). Deze complicaties kunnen optreden ondanks tussenkomende therapie tussen PD-1/PD-L1-blokkade en allogene HSCT. Volg patiënten nauwgezet op bewijs van transplantaatgerelateerde complicaties en grijp direct in. Overweeg het voordeel versus de risico's van de behandeling met een PD-1/PD-L1-blokkerend antilichaam voorafgaand of na een allogene HSCT.

Infusiegerelateerde reacties

Dostarlimab kan infusiegerelateerde reacties veroorzaken die ernstig kunnen zijn (zie rubriek 4.8). In het geval van ernstige (graad 3) of levensbedreigende (graad 4) infusiegerelateerde reacties moet het infuus gestopt worden en moet de behandeling permanent worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Patiënten die werden uitgesloten van klinische onderzoeken

Patiënten met de volgende klinische statussen werden uitgesloten van het GARNET-onderzoek: ECOG-prestatiescore op baseline van ≥ 2 ; metastasen van het centrale zenuwstelsel die niet onder controle zijn of carcinoomateuze meningitis; andere maligniteiten in de afgelopen 2 jaar; immunodeficiëntie of het krijgen van immunosuppressietherapie binnen 7 dagen; actieve hiv-, hepatitis B- of hepatitis C-infectie; actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling nodig was met uitzondering van substitutietherapie; voorgeschiedenis van interstitiële longziekte; of het krijgen van een levend vaccin binnen 14 dagen.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Monoklonale antilichamen (mAb) zoals dostarlimab zijn geen substraten van cytochroom P450 of transporteiwitten van het werkzame bestanddeel. Dostarlimab is geen cytokine en het is onwaarschijnlijk dat het een cytokinemodulator is. Daarnaast wordt farmacokinetische (PK-) interactie van dostarlimab met werkzame stoffen van kleine moleculen niet verwacht. Er is geen bewijs van interactie die gemedieerd wordt door niet-specifieke klaring van lysosoomafbraak voor antilichamen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie

Er is een risico verbonden aan de toediening van dostarlimab aan vrouwen die zwanger kunnen worden. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met dostarlimab en tot 4 maanden na de laatste dosis dostarlimab.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dostarlimab bij zwangere vrouwen. Op basis van het werkingsmechanisme kan dostarlimab farmacologische effecten hebben die schadelijk zijn voor de foetus wanneer het wordt toegediend tijdens de zwangerschap.

Er zijn geen reproductie- of ontwikkelingsonderzoeken uitgevoerd met dostarlimab bij dieren; remming van de PD-1/PD-L1-route kan echter leiden tot een verhoogd risico op immuungemedieerde afstoting van de zich ontwikkelende foetus, wat foetale dood tot gevolg kan hebben (zie rubriek 5.3). Van humane immunoglobulinen (IgG4) is bekend dat ze de placenta passeren en daarom kan dostarlimab, omdat het een IgG4 is, overgedragen worden van de moeder op de zich ontwikkelende foetus.

JEMPERLI wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dostarlimab/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

JEMPERLI mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven en borstvoeding moet ook vermeden worden gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis dostarlimab.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd met dostarlimab (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

JEMPERLI heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van dostarlimab is beoordeeld bij 605 patiënten met endometriumkanker of andere gevorderde solide tumoren. Deze patiënten kregen dostarlimab als monotherapie in het GARNET-onderzoek. Onder hen waren 153 patiënten met gevorderde of gerecidiveerde dMMR/MSI-H-endometriumkanker. Patiënten kregen gedurende 4 cycli elke 3 weken doses van 500 mg gevolgd door doses van 1000 mg elke 6 weken tijdens alle cycli daarna.

Dostarlimab gaat vooral gepaard met immuungerelateerde bijwerkingen. De meeste hiervan, waaronder ernstige bijwerkingen, verdwenen na het starten van passende medische behandeling of stopzetting van dostarlimab (zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder).

Bij patiënten met gevorderde of gerecidiveerde solide tumoren (n = 605) waren de vaakst voorkomende bijwerkingen (> 10%) anemie (28,6%), diarree (26,0%), nausea (25,8%), braken (19,0%), artralgie (17,0%), pruritus (14,2%), rash (13,2%), pyrexie (12,4%), aspartaataminotransferasen verhoogd (11,2%) en hypothyreoïdie (11,2%). JEMPERLI werd permanent gestaakt vanwege bijwerkingen bij 38 patiënten (6,3%); het ging hierbij vooral om immuungerelateerde bijwerkingen. Bijwerkingen waren ernstig bij 11,2% van de patiënten; de ernstigste bijwerkingen waren immuungerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Het veiligheidsprofiel voor patiënten met dMMR/MSI-H-endometriumkanker in het GARNET-onderzoek (n = 153) verschilde niet van dat van de gehele monotherapiepopulatie uit Tabel 3.

Samenvattende tabel van bijwerkingen

In klinische onderzoeken gemelde bijwerkingen worden vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. Tenzij anders vermeld zijn de frequenties van de bijwerkingen gebaseerd op de frequentie van bijwerkingen van alle oorzaken die zijn vastgesteld bij 605 patiënten met gevorderde of gerecidiveerde solide tumoren uit het GARNET-onderzoek die zijn blootgesteld aan monotherapie met dostarlimab gedurende een mediane behandelduur van 24 weken (spreiding: 1 week tot 229 weken).

Deze bijwerkingen worden getoond per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Bijwerkingen bij patiënten die behandeld werden met dostarlimab

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van alle graden	Frequentie van graden 3-4
Bloed-lymfestelselaandoeningen en	Zeer vaak Anemie ^a	Vaak Anemie ^a
Endocriene aandoeningen	Zeer vaak Hypothyreoïdie* ^b Vaak Hyperthyreoïdie*, bijnierinsufficiëntie Soms Thyreoïditis ^c , hypofysitis ^d	Soms Bijnierinsufficiëntie, hyperthyreoïdie
Voedings-stofwisselingsstoornissen en	Soms Diabetes mellitus type 1, diabetische ketoacidose	Soms Diabetes mellitus type 1, diabetische ketoacidose
	Zenuwstelselaandoeningen	Soms Encefalitis, myasthenia gravis, myasthenisch syndroom ^e

Oogaandoeningen	Soms Uveïtis ^f	
	Hartaandoeningen	Soms Myocarditis ^{e, g}
		Soms Myocarditis ^{e, g}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak Pneumonitis* ^h	Vaak Pneumonitis ⁱ
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak Diarree, nausea, braken Vaak Colitis* ^j , pancreatitis ^k , gastritis ^l Soms Oesofagitis	Vaak Nausea, braken, diarree Soms Pancreatitis ^k , colitis ^m , gastritis ^l , oesofagitis
Lever- en galaandoeningen	Vaak Hepatitis ⁿ	Soms Hepatitis ⁿ
Huid- onderhuidaandoeningen	Zeer vaak rash ^o , pruritus	Vaak Rash ^p Soms Pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak Artralgie Vaak Myalgie Soms Immuungemedieerde artritis, polymyalgia rheumatica, myositis ^q	Soms Artralgie, immuungemedieerde artritis, myositis ^q
Nier- urine-wegaandoeningen	Soms Nefritis* ^r	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak Pyrexie Vaak Koude rillingen Soms Systemische ontstekingsreactiesyndroom ^s	Soms Pyrexie, koude rillingen, systemische ontstekingsreactiesyndroom ^s
Onderzoeken	Zeer vaak Transaminasen verhoogd ^t	Vaak Transaminasen verhoogd ^u
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak Infusiegerelateerde reactie ^v	Soms Infusiegerelateerde reactie

* Zie rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'

^a Omvat anemie en auto-immuunhemolytische anemie

^b Omvat hypothyroïdie en auto-immunitaire hypothyroïdie

^c Omvat thyreoïditis en auto-immuunthyreoïditis

^d Omvat hypofysitis en lymfocyttaire hypofysitis

^e Gemeld tijdens nog lopende geblindeerde onderzoeken naar dostarlimab in combinatie; geschatte frequentie categorie

^f Omvat uveïtis en iridocyclitis

^g Omvat myocarditis en immuungemedieerde myocarditis

^h Omvat pneumonitis, interstitiële longziekte en immuungemedieerde longziekte

ⁱ Omvat pneumonitis en interstitiële longziekte

^j Omvat colitis, enterocolitis en immuungemedieerde enterocolitis (monotherapiegroep) en enteritis gemeld tijdens een nog lopend geblindeerd onderzoek naar dostarlimab in combinatie; geschatte frequentie categorie

^k Omvat pancreatitis en acute pancreatitis

^l Omvat gastritis (monotherapiegroep) en immuungemedieerde gastritis en gastro-intestinale vasculitis gemeld tijdens een nog lopend geblindeerd onderzoek naar dostarlimab in combinatie; geschatte frequentie categorie

^m Omvat colitis en immuungemedieerde enterocolitis (monotherapiegroep) en enteritis gemeld tijdens een nog lopend geblindeerd onderzoek naar dostarlimab in combinatie; geschatte frequentie categorie

ⁿ Omvat hepatitis, auto-immuunhepatitis en hepatische cytolyse

^o Omvat rash, maculopapulaire rash, erytheem, vlekkerige rash, jeukende rash, erythemateuze rash, papulaire rash, erythema multiforme, huidtoxiciteit, geneesmiddeleneruptie, toxische huidruptie, exfoliatieve rash en pemfigoïd

^p Omvat rash, maculopapulaire rash en geneesmiddeleneruptie

^q Omvat myositis gemeld tijdens een nog lopend geblindeerd onderzoek naar dostarlimab in combinatie, en immuungemedieerde myositis (monotherapiegroep); geschatte frequentie categorie

^r Omvat nefritis en tubulo-interstitiële nefritis

^s Gemeld tijdens een nog lopend geblindeerd onderzoek naar dostarlimab in combinatie; geschatte frequentie categorie

^t Omvat transaminasen verhoogd, alanineaminotransferasen verhoogd, aspartaataminotransferasen verhoogd en hypertransaminasemie

^u Omvat alanineaminotransferasen verhoogd, aspartaataminotransferasen verhoogd en transaminasen verhoogd

^v Omvat infusiegerelateerde reactie en overgevoeligheid

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De hieronder beschreven geselecteerde bijwerkingen zijn gebaseerd op de veiligheid van dostarlimab in een gecombineerde monotherapie-veiligheidsdatabase van 605 patiënten in het GARNET-onderzoek bij patiënten met endometriumkanker of andere gevorderde solide tumoren. Immuungerelateerde bijwerkingen werden gedefinieerd als bijwerkingen van graad 2 en hoger; de frequenties hieronder omvatten geen bijwerkingen van graad 1. De richtlijnen voor de behandeling van deze bijwerkingen staan in rubriek 4.2.

Immuungerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4)

Immuungerelateerde pneumonitis

Immuungerelateerde pneumonitis trad op bij 14 van de patiënten (2,3%), waaronder pneumonitis van graad 2 (1,3%), graad 3 (0,8%) en graad 4 (0,2%). Pneumonitis leidde bij 8 patiënten (1,3%) tot staking van dostarlimab.

Systemische corticosteroïden (prednison \geq 40 mg per dag of gelijkwaardig) waren nodig bij 11 patiënten (78,6%) met pneumonitis. Pneumonitis verdween bij 11 patiënten (78,6%).

Immuungerelateerde colitis

Colitis trad op bij 8 patiënten (1,3%), waaronder colitis van graad 2 (0,7%) en graad 3 (0,7%). Colitis leidde bij geen van de patiënten tot staking van dostarlimab.

Systemische corticosteroïden (prednison \geq 40 mg per dag of gelijkwaardig) waren nodig bij 5 patiënten (62,5%). Bij 5 patiënten met colitis (62,5%) verdween colitis.

Immuungerelateerde hepatitis

Hepatitis trad op bij 3 patiënten (0,5%) en was bij allen graad 3. Systemische corticosteroïden (prednison \geq 40 mg per dag of gelijkwaardig) waren nodig bij 2 patiënten (66,7%). Hepatitis leidde tot staking van dostarlimab bij 1 patiënt (0,2%) en verdween bij 2 van de 3 patiënten.

Immuungemedieerde endocrinopathieën

Hypothyreoïdie trad op bij 46 patiënten (7,6%) en was bij allemaal van graad 2. Hypothyreoïdie leidde niet tot staking van dostarlimab en verdween bij 17 patiënten (37,0%).

Hyperthyreoïdie trad op bij 14 patiënten (2,3%), waaronder van graad 2 (2,1%) en graad 3 (0,2%). Hyperthyreoïdie leidde niet tot staking van dostarlimab en verdween bij 10 patiënten (71,4%).

Thyreoïditis trad op bij 3 patiënten (0,5%) en was bij allen graad 2. Geen van de gevallen van thyreoïditis verdween; dostarlimab werd niet gestaakt vanwege thyreoïditis.

Bijnierinsufficiëntie trad op bij 7 patiënten (1,2%), waaronder van graad 2 (0,5%) en graad 3 (0,7%). Bijnierinsufficiëntie leidde tot staking van dostarlimab bij 1 patiënt (0,2%) en verdween bij 4 patiënten (57,1%).

Immuungemedieerde nefritis

Nefritis, waaronder tubulo-interstitiële nefritis, trad op bij 3 patiënten (0,5%) en was in alle gevallen van graad 2. Systemische corticosteroïden (prednison \geq 40 mg per dag of gelijkwaardig) waren nodig bij 2 patiënten (66,7%) met nefritis. Nefritis leidde tot staking van dostarlimab bij 1 patiënt (0,2%) en verdween bij alle 3 patiënten.

Immuungerelateerde rash

Immuungerelateerde rash (rash, maculopapulaire rash, vlekkerige rash, jeukende rash, pemfigoïd, geneesmiddeleneruptie, huidtoxiciteit en toxische huidruptie) trad op bij 31 patiënten (5,1%), waaronder van graad 3 bij 9 patiënten (1,5%) die dostarlimab kregen. De mediane tijd tot eerste begin van rash was 57 dagen (spreiding: 2 dagen tot 1485 dagen). Systemische corticosteroïden (prednison \geq 40 mg per dag of gelijkwaardig) waren nodig bij 9 patiënten (29,0%) met rash. Rash leidde tot staking van dostarlimab bij 1 patiënt (0,2%) en verdween bij 24 patiënten (77,4%).

Immuungerelateerde artralgie

Immuungerelateerde artralgie trad op bij 34 patiënten (5,6%). Immuungerelateerde artralgie van graad 3 werd gemeld bij 5 patiënten (0,8%) die dostarlimab kregen. De mediane tijd tot eerste begin van artralgie was 94,5 dagen (spreiding: 1 dag tot 840 dagen). Systemische corticosteroïden (prednison \geq 40 mg per dag of gelijkwaardig) waren nodig bij 3 patiënten (8,8%) met artralgie. Artralgie leidde tot staking van dostarlimab bij 1 patiënt (0,2%) en verdween bij 19 patiënten met artralgie (55,9%).

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties waaronder overgevoeligheid traden op bij 6 patiënten (1,0%), waaronder infusiegerelateerde reacties van graad 2 (0,3%) en graad 3 (0,2%). Alle patiënten herstelden van de immuungerelateerde reactie.

Immunogeniciteit

Er werd getest op antilichamen tegen geneesmiddelen (*anti-drug antibodies*, ADA's) bij 315 patiënten die dostarlimab kregen en de incidentie van de tijdens de behandeling met dostarlimab optredende ADA's was 2,5%. Neutraliserende antilichamen werden aangetoond bij 1,3% van de patiënten. Bij de patiënten die antilichamen tegen dostarlimab ontwikkelden, was er geen bewijs van een veranderde werkzaamheid of veiligheid van dostarlimab.

Oudere patiënten

Van de 605 patiënten die werden behandeld met dostarlimab als monotherapie, was 51,6% jonger dan 65 jaar, 36,9% was 65-75 jaar en 11,5% was 75 jaar of ouder. Er werden geen algemene verschillen in veiligheid gemeld tussen oudere (\geq 65 jaar) en jongere patiënten ($<$ 65 jaar).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Als een overdosering wordt vermoed, moet de patiënt gecontroleerd worden op tekenen of symptomen van bijwerkingen of ongewenste effecten en moet een passende symptomatische behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, ATC-code: L01FF07

Werkingsmechanisme

Dostarlimab is een gehumaniseerd mAb van het IgG4-isotype dat bindt aan PD-1-receptoren en de interacties blokkeert van binding met zijn liganden PD-L1 en PD-L2. De remming van de door de PD-1-route gemedieerde immuunrespons leidt tot remming van de T-celfunctie, zoals proliferatie, cytokineproductie en cytotoxische activiteit. Dostarlimab versterkt T-celresponsen, waaronder immuunresponsen tegen de tumor door de binding van PD-1 aan PD-L1 en PD-L2 te blokkeren. In syngene tumormodellen bij muizen leidde het blokkeren van PD-1-activiteit tot verminderde tumorgroei.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van JEMPERLI werden bestudeerd in het GARNET-onderzoek, een multicenter, niet-gecontroleerd, open-labelonderzoek met meerdere parallele cohorten. Aan het GARNET-onderzoek deden uitbreidingscohorten mee met proefpersonen met gecidineerde of gevorderde solide tumoren voor wie de beschikbare behandelopties beperkt zijn. In cohort A1 zaten patiënten met mismatch-reparatiedeficiënt (dMMR)/microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) EC met ziekteprogressie tijdens of na een platinabevattende behandeling.

Patiënten kregen gedurende 4 cycli elke 3 weken 500 mg dostarlimab gevolgd door 1000 mg elke 6 weken. De behandeling werd gedurende maximaal twee jaar voortgezet tot onaanvaardbare toxiciteit of ziekteprogressie.

De belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten waren objectief responspercentage (ORR) en duur van respons (DOR), zoals vastgesteld aan de hand van beoordeling door geblindeerde, onafhankelijke centrale radiologen (BICR) volgens de *response evaluation criteria in solid tumours* (RECIST) v 1.1. De werkzaamheidspopulatie werd gedefinieerd als patiënten die een meetbare ziekte hadden volgens BICR op baseline en bij wie de follow-up minimaal 24 weken duurde of bij wie de follow-up minder dan 24 weken duurde en werd gestaakt vanwege bijwerkingen en ziekteprogressie.

In totaal werden 143 patiënten met dMMR/MSI-H-EC beoordeeld op werkzaamheid tijdens het GARNET-onderzoek. Van deze 143 patiënten waren de uitgangskennmerken: mediane leeftijd van 65 jaar (52% was 65 jaar of ouder); 77% blank, 3,5% Aziatisch, 2,8% zwart; en performancestatus (PS) volgens de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 (39%) of 1 (61%). Op het moment van de diagnose zat 21% van de patiënten met dMMR/MSI-H-EC in stadium IV volgens de *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). Bij het starten van het onderzoek (het recentste FIGO-stadium) had 67% van de patiënten stadium IV volgens FIGO. Het mediane aantal eerdere behandellijnen was 1: 63% van de patiënten had één eerdere lijn, 37% had twee of meer eerdere lijnen. Negenenveertig patiënten (34%) kregen de behandeling alleen in de neoadjuvante of adjuvante setting voordat ze deelnamen aan het onderzoek.

De identificatie van de dMMR/MSI-H-tumorstatus vond prospectief plaats aan de hand van lokale testen. Lokale diagnostische testen (IHC, PCR of NGS) die beschikbaar waren op de locaties werden gebruikt voor het vaststellen van de dMMR/MSI-H-expressie in tumormateriaal. De meeste locaties gebruikten IHC, omdat dit de gebruikelijkste beschikbare test was.

In tabel 4 staan de werkzaamheidsgegevens voor de 143 patiënten. De totale mediane behandelduur in weken was 34 (spreiding 2 tot 220). Vierentwintig procent van de proefpersonen die enige hoeveelheid dostarlimab kregen, kreeg een behandeling van > 102 weken (2 jaar).

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten in GARNET voor patiënten met dMMR/MSI-H endometriumcarcinoom

Eindpunt	Resultaten (n = 143) ^a
Objectief responspercentage (ORR)	
ORR n (%) (95%-BI)	65 (45,5) (37,1, 54,0)
Percentage volledige respons, n (%)	23 (16,1)
Percentage partiële respons, n (%)	42 (29,4)
Duur van de respons (DOR)^b	
Mediaan in maanden	Niet bereikt
Patiënten met een duur van ≥ 12 maanden, n (%)	52 (80,0)
Patiënten met een duur van ≥ 24 maanden, n (%)	29 (44,6)
Ziektecontrolepercentage (DCR)^c	
DCR n (%) (95%-BI)	86 (60,1) (51,6, 68,2)

BI: Betrouwbaarheidsinterval

^a Werkzaamheidsgegevens met een mediane follow-up van 27,6 maanden (*cut-off* datum 01 november 2021)

^b Voor patiënten met een partiële of volledige respons.

^c omvat patiënten met een volledige respons, partiële respons en stabiele ziekte gedurende ten minste 12 weken.

Werkzaamheid en PD-L1-status

De klinische activiteit werd gezien onafhankelijk van gecombineerde positieve score (CPS) van de PD-L1 van de tumor volgens IHC. Het verband tussen PD-L1-status en de werkzaamheid werd post-hoc geanalyseerd bij patiënten met beschikbare weefselmonsters (n = 81) in de werkzaamheidspopulatie uit cohort A1 met een *data cut-off*-datum van 1 maart 2020. Van de 23 patiënten met een CPS van PD-L1 < 1% was het ORR 30,4% (7/23, 95%-BI: 13,2; 52,9) en van de 58 patiënten met een CPS van PD-L1 $\geq 1\%$ was het ORR 55,2% (32/58, 95%-BI: 41,5; 68,3).

Oudere patiënten

Van de 108 patiënten die met dostarlimab werden behandeld in de werkzaamheidspopulatie, was 50,0% ouder dan 65 jaar.

Consistente resultaten werden waargenomen bij de oudere patiënten, waar het ORR volgens BICR 42,6% (95%-BI: 29,2%, 56,8%) was bij patiënten ≥ 65 jaar.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met dostarlimab in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van alle aandoeningen in de categorie van maligne neoplasma's, met uitzondering van hematopoëtisch en lymfatisch weefsel (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Dostarlimab is beschreven aan de hand van een populatiefarmacokinetische analyse van 477 patiënten met verschillende solide tumoren, waaronder 267 patiënten met EC. Wanneer toegediend in de aanbevolen therapeutische dosis (500 mg intraveneus toegediend elke 3 weken gedurende 4 cycli, gevolgd door 1000 mg elke 6 weken) toont dostarlimab een geschatte tweevoudige accumulatie (C_{min}) vanaf cyclus 4 tot en met cyclus 12. Dit komt overeen met de terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$).

Absorptie

Dostarlimab wordt intraveneus toegediend en daarom zijn schattingen van de absorptie niet van toepassing.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume van dostarlimab in *steady state* is ongeveer 5,3 l (CV% van 12,3%).

Biotransformatie

Dostarlimab is een therapeutisch IgG4-mAb waarvan wordt verwacht dat het door lysosomen wordt gekataboliseerd in kleine peptiden, aminozuren en kleine koolhydraten middels vloeibare fase- of receptorgemedieerde endocytose. De afbraakproducten worden verwijderd door renale excretie of teruggebracht naar de nutriëntenpool zonder biologische effecten.

Eliminatie

De gemiddelde klaring is ongeveer 0,007 l/u (CV% van 31,3%) in *steady state*. De $t_{1/2}$ in *steady state* is 25,4 dagen (CV% van 24,0%).

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling (zowel de maximale concentratie [C_{max}] als het oppervlak onder de concentratie-tijdcurve [AUC_{0-tau}] en [AUC_{0-inf}]) was ongeveer dosisproportioneel.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Op basis van de relaties tussen werkzaamheid en veiligheid bij blootstelling zijn er geen klinisch significante verschillen in de werkzaamheid en veiligheid wanneer de blootstelling aan dostarlimab wordt verdubbeld. Volledige bezetting van de receptor, zoals gemeten aan de hand van zowel de functionele directe PD-1-bindings- als de interleukine 2 (IL-2)-productietesten, werd behouden gedurende het toedieningsinterval in het aanbevolen therapeutische toedieningsschema.

Speciale populaties

Een populatiefarmacokinetische analyse van de patiëntgegevens wijst erop dat leeftijd (spreiding: 24 tot 86 jaar), geslacht of ras, etnische afkomst of tumortype geen klinisch belangrijke effecten heeft op de klaring van dostarlimab.

Verminderde nierfunctie

Verminderde nierfunctie werd beoordeeld op basis van de geschatte creatinineklaring [CL_{CR} ml/min] (normaal: $CL_{CR} \geq 90$ ml/min, n = 173; licht: $CL_{CR} = 60-89$ ml/min, n = 210; matig: $CL_{CR} = 30-59$ ml/min, n = 90; ernstig: $CL_{CR} = 15-29$ ml/min, n = 3 en met eindstadium nierfalen (ESRD): $CL_{CR} < 15$ ml/min, n = 1). Het effect van een verminderde nierfunctie op de klaring van dostarlimab werd beoordeeld aan de hand van populatiefarmacokinetische analyses bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie.

Er werden geen klinisch belangrijke verschillen gevonden in de klaring van dostarlimab tussen patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie en patiënten met een normale nierfunctie. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

Verminderde leverfunctie werd beoordeeld zoals gedefinieerd aan de hand van de criteria van het Amerikaanse *National Cancer Institute* voor leverdisfunctie volgens totaal bilirubine en ASAT (normaal: totaal bilirubine (TB) & ASAT \leq bovengrens van de normaalwaarde (ULN), n = 425; licht: TB > ULN tot 1,5 ULN of ASAT > ULN, n = 48; en matig: TB > 1,5-3 ULN, alle ASAT, n = 4). Het effect van een verminderde leverfunctie op de klaring van dostarlimab werd beoordeeld aan de hand van populatiefarmacokinetische analyses bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. Er werden geen klinisch belangrijke verschillen gevonden in de klaring van dostarlimab tussen patiënten met een licht verminderde leverfunctie en patiënten met een normale leverfunctie. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met een matig verminderde leverfunctie en geen gegevens over patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig uit onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering gedurende maximaal 3 maanden bij cynomolgusapen. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van het effect van dostarlimab met betrekking tot carcinogeen potentieel of genotoxiciteit. Dieronderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit is niet uitgevoerd met dostarlimab. In diermodellen met drachtige muizen is gebleken dat een blokkade van PD-L1-signalering de tolerantie voor de foetus verstoort en leidt tot een verhoogd foetaal verlies. Deze resultaten duiden op het mogelijke risico dat toediening van dostarlimab tijdens de zwangerschap schadelijk kan zijn voor de foetus, zoals verhoogde kans op abortus of doodgeboorte.

Er werden geen opmerkelijke effecten gezien op de mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen van apen in de onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering gedurende 1 maand en 3 maanden; deze resultaten zijn echter mogelijk helemaal niet representatief voor het mogelijke klinische risico vanwege de onrijpheid van het voortplantingssysteem van de dieren die in de onderzoeken zijn gebruikt. Daarom blijft de vruchtbaarheidstoxiciteit onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Trinatriumcitraatdihydraat
Citroenzuurmonohydraat
L-argininehydrochloride
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Na verdunning

Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C – 8 °C en gedurende 6 uur bij kamertemperatuur (tot 25 °C) vanaf het moment van bereiding/verdunning tot het eind van de toediening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere injectieflacon van 10 ml van type I-borosilicaatglas met een grijze stop van chloorbutylelastomeer gelamineerd met fluorpolymeer, afgesloten met een flip-off-dop van aluminium met 500 mg dostarlimab.

Elke doos bevat één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding/verdunning

Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring worden gecontroleerd. JEMPERLI is een licht opaalachtige, kleurloze tot gele oplossing. Gooi de injectieflacon weg als zichtbare deeltjes worden waargenomen.

JEMPERLI is verenigbaar met een infuuszak van polyvinylchloride (PVC) met of zonder di-(2-ethylhexyl)-ftalaat (DEHP), ethyleenvinylacetaat, polyethyleen (PE), polypropyleen (PP) of een polyolefinemengsel (PP+PE), en een spuit van PP.

Trek voor de dosis van 500 mg 10 ml JEMPERLI op uit een injectieflacon en breng over naar een infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), oplossing voor injectie, of glucose 50 mg/ml (5%), oplossing voor injectie. De uiteindelijke concentratie van de verdunde oplossing moet tussen 2 mg/ml en 10 mg/ml liggen. Hiervoor moet wellicht een volume van het oplosmiddel worden opgetrokken uit de infuuszak voordat een volume JEMPERLI kan worden toegevoegd aan de infuuszak.

- Bij het bereiden van een dosis van 500 mg in een infuuszak met 250 ml oplosmiddel moet bijvoorbeeld 10 ml oplosmiddel uit de infuuszak van 250 ml worden opgetrokken om te komen tot een concentratie van 2 mg/ml. Daarna moet 10 ml JEMPERLI worden opgetrokken uit de injectieflacon en worden overgebracht naar de infuuszak.

Trek voor de dosis van 1000 mg 10 ml JEMPERLI op uit twee injectieflacons (trek in totaal 20 ml op) en breng over naar een infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), oplossing voor injectie, of glucose 50 mg/ml (5%), oplossing voor injectie. De uiteindelijke concentratie van de verdunde oplossing moet tussen 2 mg/ml en 10 mg/ml liggen. Hiervoor moet wellicht een volume van het oplosmiddel worden opgetrokken uit de infuuszak voordat een volume JEMPERLI kan worden toegevoegd aan de infuuszak.

- Bij het bereiden van een dosis van 1000 mg in een infuuszak met 500 ml oplosmiddel moet bijvoorbeeld 20 ml oplosmiddel uit de infuuszak van 500 ml worden opgetrokken om te komen tot een concentratie van 2 mg/ml. Daarna moet 10 ml JEMPERLI worden

opgetrokken uit twee injectieflacons (trek in totaal 20 ml op) en worden overgebracht naar de infuuszak.

Meng de verdunde oplossing door deze voorzichtig om te keren. Schud de infuuszak met de uiteindelijke oplossing niet. Gooi het eventuele ongebruikte deel uit de injectieflacon weg.

Bewaren

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking tot het moment van bereiding, ter bescherming tegen licht. De bereide dosis kan op de volgende manieren worden bewaard:

- Bij kamertemperatuur tot maximaal 25°C gedurende niet langer dan 6 uur vanaf het tijdstip van verdunning tot het eind van het infuus.
- In de koelkast bij 2°C tot 8°C gedurende niet langer dan 24 uur vanaf het tijdstip van verdunning tot het eind van het infuus. Laat de verdunde oplossing vóór toediening op kamertemperatuur komen als die werd bewaard in de koelkast.

Toediening

JEMPERLI moet met behulp van een intraveneuze infuuspomp worden toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. De slang moet gemaakt zijn van PVC, met platina uitgehard siliconenmateriaal of PP, de aansluitingen van PVC of polycarbonaat en de naalden van roestvrij staal. Een inlinefilter van polyethersulfon (PES) van 0,2 of 0,22 micron moet worden gebruikt bij de toediening van JEMPERLI.

JEMPERLI mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinjectie.

Dien niet gelijktijdig andere geneesmiddelen toe via dezelfde infuuslijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1538/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 april 2021

Datum van laatste verlenging: 16 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgave

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan het in de handel brengen van JEMPERLI (dostarlimab) in elke lidstaat, dient de vergunninghouder de inhoud en opzet van het voorlichtingsprogramma overeen te komen met de nationale bevoegde instantie.

Het voorlichtingsprogramma is erop gericht het bewustzijn van patiënten te vergroten over de tekenen en symptomen van mogelijke immuungerelateerde bijwerkingen die gepaard gaan met de behandeling met dostarlimab.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar JEMPERLI op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg van wie verwacht wordt dat ze JEMPERLI voorschrijven, toegang hebben tot het volgende voorlichtingspakket:

- Patiëntenkaart.

De **patiëntenkaart** bevat de volgende belangrijke informatie:

- Beschrijving van de belangrijkste tekenen en symptomen van immuungerelateerde bijwerkingen.
- Het belang van het direct op de hoogte brengen van hun behandelend arts/verpleegkundige als symptomen optreden of erger worden en het belang dat patiënten niet proberen zichzelf te behandelen.
- Het belang dat patiënten de patiëntenkaart altijd bij zich dragen en die laten zien bij alle medische bezoeken aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, met uitzondering van de voorschrijver (bijv. zorgverleners op de spoedeisende hulp).
- Contactgegevens van de voorschrijver van JEMPERLI en een waarschuwing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt op enig moment behandelen, waaronder in spoedeisende situaties, dat de patiënt JEMPERLI gebruikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van dostarlimab te bevestigen bij volwassen patiënten met mismatch-reparatiedeficiënt (dMMR)/microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H), gerecidiveerd of gevorderd endometriumcarcinoom (EC) met ziekteprogressie tijdens of na een eerdere platinabevattende behandeling, moet de vergunninghouder de resultaten indienen van het gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-onderzoek RUBY, waarin de werkzaamheid en veiligheid van dostarlimab in combinatie met chemotherapie worden vergeleken met alleen chemotherapie bij patiënten met gerecidiveerde of gevorderde endometriumkanker die niet eerder systemische antikankertherapie voor gerecidiveerde of gevorderde ziekte kregen. Het klinische studierapport moet worden ingediend voor	31 augustus 2023

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

JEMPERLI 500 mg concentraat voor oplossing voor infusie
dostarlimab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon met 10 ml steriel concentraat bevat 500 mg dostarlimab.
Iedere ml steriel concentraat bevat 50 mg dostarlimab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: trinitriumcitraatdihydraat, citroenzuurmonohydraat, L-argininehydrochloride, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injecties.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon van 10 ml (500 mg)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde geneesmiddel.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Dublin 24
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1538/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

JEMPERLI 500 mg steriel concentraat
dostarlimab
i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 ml (500 mg)

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

JEMPERLI 500 mg concentraat voor oplossing voor infusie dostarlimab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- U krijgt een patiëntenkaart van uw arts. Zorg ervoor dat u deze kaart altijd bij u heeft tijdens uw behandeling met JEMPERLI.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is JEMPERLI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is JEMPERLI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

JEMPERLI bevat de werkzame stof dostarlimab. Dit is een *monoklonaal antilichaam*, een type eiwit dat is gemaakt om een specifieke doelstof in het lichaam te herkennen en zich aan die stof te hechten.

JEMPERLI werkt door het immuunsysteem te helpen de kanker te bestrijden.

JEMPERLI wordt bij volwassenen gebruikt voor de behandeling van een vorm van kanker die *endometriumkanker* (kanker van het baarmoederslijmvlies) wordt genoemd. Het wordt toegediend als de kanker zich heeft verspreid of niet kan worden weggehaald met een operatie en als de kanker erger is geworden tijdens of na een eerdere behandeling.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt als u last heeft van:

- problemen met uw immuunsysteem;
- problemen met uw longen of ademhaling;
- problemen met uw lever of nieren;
- ernstige huiduitslag;
- andere medische problemen.

Symptomen waar u op moet letten

JEMPERLI kan ernstige bijwerkingen hebben. Deze kunnen soms levensbedreigend worden en tot de dood leiden. Deze bijwerkingen kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden en zelfs nadat uw behandeling afgelopen is. Misschien krijgt u op hetzelfde moment meer dan één bijwerking.

U moet zich bewust zijn van mogelijke symptomen, zodat uw arts u indien nodig een behandeling kan geven voor bijwerkingen.

➔ **Lees de informatie** onder ‘Symptomen van ernstige bijwerkingen’ in rubriek 4. Bespreek het met uw arts of verpleegkundige als u vragen heeft of zich zorgen maakt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

JEMPERLI mag niet worden gebruikt bij kinderen of jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast JEMPERLI nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.**

Sommige geneesmiddelen kunnen de werking van JEMPERLI verstoren:

- geneesmiddelen die uw immuunsysteem verzwakken — bijvoorbeeld *corticosteroiden*, zoals prednison.

➔ **Vertel het uw arts** als u een van deze geneesmiddelen gebruikt.

Maar wanneer u eenmaal behandeld wordt met JEMPERLI, kan uw arts u wél corticosteroiden geven, om bijwerkingen te verminderen waar u misschien last van heeft.

Zwangerschap

- **U mag geen JEMPERLI toegediend krijgen als u zwanger bent** tenzij uw arts dit specifiek aanraadt.
- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat dit geneesmiddel aan u wordt gegeven.
- JEMPERLI kan schadelijk of dodelijk zijn voor uw ongeboren baby.
- Als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u effectieve **anticonceptie** gebruiken tijdens uw behandeling met JEMPERLI en gedurende ten minste 4 maanden na uw laatste dosis.

Borstvoeding

- Geeft u borstvoeding? **Neem dan contact op met uw arts** voordat dit geneesmiddel aan u wordt gegeven.
- **U mag geen borstvoeding geven** tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na uw laatste dosis JEMPERLI.
- Het is niet bekend of de werkzame stof van JEMPERLI in uw moedermelk terechtkomt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat JEMPERLI uw vermogen om auto te rijden en machines te bedienen beïnvloedt. Maar als u bijwerkingen krijgt die uw concentratie- en reactievermogen beïnvloeden, moet u voorzichtig zijn als u rijdt of machines bedient.

JEMPERLI bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is. Voordat JEMPERLI aan u wordt toegediend, wordt het wel gemengd met een oplossing die misschien natrium bevat. Bespreek het met uw arts als u een zoutarm dieet volgt.

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

JEMPERLI wordt aan u toegediend in een ziekenhuis of kliniek, onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van kanker.

De aanbevolen dosis JEMPERLI is 500 mg eenmaal per 3 weken gedurende 4 cycli, gevolgd door 1000 mg eenmaal per 6 weken tijdens alle cycli daarna.

Uw arts dient JEMPERLI aan u toe als een druppelinfuus in een ader (*intraveneus infuus*). Dit duurt ongeveer 30 minuten.

Uw arts bepaalt hoeveel behandelingen u nodig heeft.

Als u een afspraak voor het krijgen van JEMPERLI vergeet

→ **Neem direct contact op met uw arts of ziekenhuis** om een nieuwe afspraak te maken.

Het is heel belangrijk dat u geen dosis van dit middel overslaat.

Als u stopt met de behandeling met dit middel

Het stoppen van uw behandeling kan het effect van dit middel stoppen. Stop niet met de behandeling met JEMPERLI tenzij u dit heeft besproken met uw arts.

Patiëntenkaart

Belangrijke informatie uit deze bijsluiter staat op de patiëntenkaart die u van uw arts heeft gekregen. Het is belangrijk dat u deze patiëntenkaart bij u houdt en aan uw partner of zorgverleners laat zien.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Een aantal van de bijwerkingen kan ernstig zijn en u moet weten op welke symptomen u moet letten.

Symptomen van ernstige bijwerkingen

JEMPERLI kan ernstige bijwerkingen veroorzaken. Als u symptomen ontwikkelt, **moet u dit zo snel mogelijk aan uw arts of verpleegkundige vertellen**. Uw arts kan u andere middelen geven om ernstigere complicaties te voorkomen en uw klachten te verlichten. Uw arts kan besluiten dat u een dosis JEMPERLI moet overslaan of dat u helemaal moet stoppen met uw behandeling.

Aandoeningen	Mogelijke symptomen
Ontsteking van de longen (<i>pneumonitis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • kortademigheid • pijn op de borst • nieuwe of erger wordende hoest
Ontsteking van de darmen (<i>colitis, enteritis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • diarree of vaker ontlasting dan normaal • zwarte, teerachtige, kleverige ontlasting; bloed of slijm in de ontlasting • ernstige buikpijn of gevoeligheid • misselijkheid (<i>nausea</i>), overgeven (<i>braken</i>)
Ontsteking van de slokdarm en de maag (<i>oesofagitis, gastritis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • moeite met slikken • verminderde eetlust • brandend gevoel in de borst (brandend maagzuur) • pijn in de borst of de bovenbuik • misselijkheid (<i>nausea</i>), overgeven (<i>braken</i>)
Ontsteking van de lever (<i>hepatitis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • misselijkheid (<i>nausea</i>), overgeven (<i>braken</i>) • verlies van eetlust • pijn aan de rechterkant van de buik (bovenbuik) • geel worden van de huid of het oogwit • donkere urine • makkelijker een bloeding of blauwe plek krijgen dan normaal
Ontsteking van de hormoonklieren (<i>vooral schildklier, hypofyse, bijniere, alvleesklier</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • snelle hartslag • gewichtsverlies of gewichtstoename • meer zweten • haarverlies • het koud hebben • verstopping (<i>obstipatie</i>) • buikpijn • lagere stem • spierpijn • duizeligheid of flauwvallen • hoofdpijn die niet overgaat of ongewone hoofdpijn
Diabetes mellitus type 1, waaronder diabetische ketoacidose (zuur in het bloed dat wordt aangemaakt vanwege diabetes)	<ul style="list-style-type: none"> • meer trek of dorst hebben dan normaal • vaker moeten plassen, ook 's nachts • gewichtsverlies • misselijkheid (<i>nausea</i>), overgeven (<i>braken</i>) • maagpijn • moe gevoel • ongewone slaperigheid • moeite met helder denken • adem die zoet of naar fruit ruikt • diep of snel ademen
Ontsteking van de nieren (<i>nefritis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • veranderingen in de hoeveelheid of kleur van de urine • zwelling van de enkels • verlies van eetlust • bloed in de urine
Ontsteking van de huid	<ul style="list-style-type: none"> • huiduitslag, jeuk, vervelling of huidzweren • zweren in de mond, neus, keel of schaamstreek
Ontsteking van de hartspier (<i>myocarditis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • moeite met ademen • duizeligheid of flauwvallen • koorts • pijn op de borst of beklemd gevoel in de borst • griepachtige klachten

Aandoeningen	Mogelijke symptomen
Ontsteking van de hersenen en het zenuwstelsel (<i>myasthenisch syndroom/myasthenia gravis, syndroom van Guillain-Barré, encefalitis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • stijve nek • hoofdpijn • koorts, koude rillingen • overgeven (<i>braken</i>) • gevoeligheid van de ogen voor licht • zwakte van de oogspieren, hangende oogleden • droge ogen en wazig zien • moeite met slikken, droge mond • verstoorde spraak • verwarring en slaperigheid • duizeligheid • prikkend of tintelend gevoel in de handen en voeten • pijnlijke spieren • moeite met lopen of voorwerpen optillen • afwijkende hartslag of bloeddruk
Ontsteking van het ruggenmerg (<i>myelitis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • pijn • gevoelloosheid • tintelingen of zwakte in de armen of benen • problemen met de blaas of darmen, waaronder behoefte om vaker te plassen, plas niet kunnen ophouden (<i>incontinentie</i>), moeite met plassen en verstopping
Ontsteking van de ogen	<ul style="list-style-type: none"> • veranderingen in het gezichtsvermogen
Ontsteking van andere organen	<ul style="list-style-type: none"> • ernstige of aanhoudende spier- of gewrichtspijn • ernstige spierzwakte • gezwollen of koude handen of voeten • moe gevoel

Infusiegerelateerde reacties

Sommige mensen kunnen allergieachtige reacties krijgen als ze een infuus krijgen. Deze ontwikkelen zich meestal binnen enkele minuten of uren, maar kunnen tot 24 uur na de behandeling optreden.

Symptomen zijn onder andere:

- kortademigheid of piepende ademhaling;
- jeuk of huiduitslag;
- overmatig blozen;
- duizeligheid;
- koude rillingen of beven;
- koorts;
- bloeddruk die opeens veel lager wordt (het gevoel dat u flauwvalt).

Afstoting van niet-hol orgaantransplantaat en andere complicaties, waaronder graft-versus-host-ziekte (GvHD) bij mensen die een beenmergtransplantaat (stamceltransplantaat) hebben gekregen waarin stamcellen van een donor (allogene stamcellen) zijn gebruikt. Deze complicaties kunnen ernstig zijn en tot de dood leiden. Deze complicaties kunnen optreden als u een transplantatie heeft ondergaan voordat of nadat u bent behandeld met JEMPERLI. Uw zorgverlener controleert u op deze complicaties.

➔ **Roep direct medische hulp in** als u denkt dat u een reactie heeft.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij alleen dostarlimab.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen - (komen voor bij **meer dan 1 op de 10** gebruikers):

- verlaging van het aantal rode bloedcellen (*anemie*);
- verminderde activiteit van de schildklier;

- diarree; misselijkheid (*nausea*); overgeven (*braken*);
- rode huid of huiduitslag; blaarvorming van de huid of slijmvlies; jeukende huid;
- gewrichtspijn;
- hoge temperatuur; koorts;
- verhoogde concentraties leverenzym in het bloed.

→ **Controleer de tabel** hierboven voor symptomen van mogelijk ernstige bijwerkingen.

Vaak voorkomende bijwerkingen - (komen voor bij **minder dan 1 op de 10** gebruikers):

- overactieve schildklier;
- verminderde afscheiding van bijnierhormonen (*bijnierinsufficiëntie*);
- longontsteking;
- ontsteking van de wand van de darmen (*colon*);
- ontsteking van de alvleesklier (*pancreas*);
- ontsteking van de maag;
- ontsteking van de lever;
- spierpijn;
- koude rillingen;
- reactie op het infuus;
- overgevoeligheidsreactie op het infuus.

→ **Controleer de tabel** hierboven voor symptomen van mogelijk ernstige bijwerkingen.

Soms voorkomende bijwerkingen - (komen voor bij **minder dan 1 op de 100** gebruikers):

- ontsteking van de hersenen;
- afbraak van rode bloedcellen (*auto-immuunhemolytische anemie*);
- ontsteking van de hypofyse, in de hersenbasis;
- ontsteking van de schildklier;
- diabetes mellitus type 1 of complicaties van diabetes (*diabetische ketoacidose*);
- ontsteking van de slokdarm;
- een aandoening waarbij de spieren zwak worden en de spieren snel moe worden (*myasthenia gravis of myasthenisch syndroom*);
- ontsteking van de hartspier;
- ontsteking van de gewrichten;
- ontsteking van de spieren;
- ontsteking van het oog — de iris (het gekleurde deel van het oog) en het straallichaam (gebied rond de iris);
- ontsteking van de nieren;
- ontsteking in het hele lichaam.

→ **Controleer de tabel** hierboven voor symptomen van mogelijk ernstige bijwerkingen.

→ **Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts of verpleegkundige** als u een van deze symptomen ontwikkelt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Dostarlimab wordt aan u toegediend in een ziekenhuis of kliniek en de zorgverleners zijn verantwoordelijk voor het bewaren van het middel.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan het bereide infuus maximaal 24 uur bewaard worden bij 2 °C – 8 °C, of gedurende 6 uur op kamertemperatuur (maximaal 25 °C) vanaf het moment van bereiding/verdunding tot het eind van de toediening.

Gebruik dit geneesmiddel niet als het zichtbare deeltjes bevat.

Bewaar ongebruikt, klaargemaakt geneesmiddel niet om later alsnog te gebruiken. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden vernietigd in overeenstemming met lokale voorschriften. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is dostarlimab.
- Een injectieflacon met 10 ml concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) bevat 500 mg dostarlimab.
- Iedere ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg dostarlimab.
- De andere stoffen in dit middel zijn trinitriumcitraatdihydraat, citroenzuurmonohydraat, L-argininehydrochloride, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injecties (zie rubriek 2).

Hoe ziet JEMPERLI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

JEMPERLI is een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot gele oplossing, in wezen vrij van zichtbare deeltjes.

Het middel is beschikbaar in dozen met één glazen injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal op zijn minst ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bereiding/verduunning, bewaren en toediening van de oplossing voor infusie:

- Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring worden gecontroleerd. JEMPERLI is een licht opaalachtige, kleurloze tot gele oplossing. Gooi de injectieflacon weg als zichtbare deeltjes worden waargenomen.
- JEMPERLI is verenigbaar met een infuuszak van polyvinylchloride (PVC) met of zonder di-(2-ethylhexyl)-ftalaat (DEHP), ethyleenvinylacetaat, polyethyleen (PE), polypropyleen (PP) of een polyolefinemengsel (PP+PE), en een spuit van PP.
- Trek voor de dosis van 500 mg 10 ml JEMPERLI op uit een injectieflacon en breng over naar een infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), oplossing voor injectie, of glucose 50 mg/ml (5%), oplossing voor injectie. De uiteindelijke concentratie van de verdunde oplossing moet tussen 2 mg/ml en 10 mg/ml liggen. Hiervoor moet wellicht een volume van het oplosmiddel worden opgetrokken uit de infuuszak voordat een volume JEMPERLI kan worden toegevoegd aan de infuuszak.
 - Bij het bereiden van een dosis van 500 mg in een infuuszak met 250 ml oplosmiddel moet bijvoorbeeld 10 ml oplosmiddel uit de infuuszak van 250 ml worden opgetrokken om te komen tot een concentratie van 2 mg/ml. Daarna moet 10 ml JEMPERLI worden opgetrokken uit de injectieflacon en worden overgebracht naar de infuuszak.
- Trek voor de dosis van 1000 mg 10 ml JEMPERLI op uit twee injectieflacons (trek in totaal 20 ml op) en breng over naar een infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), oplossing voor injectie, of glucose 50 mg/ml (5%), oplossing voor injectie. De uiteindelijke concentratie van de verdunde oplossing moet tussen 2 mg/ml en 10 mg/ml liggen. Hiervoor moet wellicht een volume van het oplosmiddel worden opgetrokken uit de infuuszak voordat een volume JEMPERLI kan worden toegevoegd aan de infuuszak.
 - Bij het bereiden van een dosis van 1000 mg in een infuuszak met 500 ml oplosmiddel moet bijvoorbeeld 20 ml oplosmiddel uit de infuuszak van 500 ml worden opgetrokken om te komen tot een concentratie van 2 mg/ml. Daarna moet 10 ml JEMPERLI worden

opgetrokken uit twee injectieflacons (trek in totaal 20 ml op) en worden overgebracht naar de infuuszak.

- Meng de verdunde oplossing door deze voorzichtig om te keren. Schud de infuuszak met de uiteindelijke oplossing niet. Gooi het eventuele ongebruikte deel uit de injectieflacon weg.
- Bewaar in de oorspronkelijke verpakking tot het moment van bereiding, ter bescherming tegen licht. De bereide dosis kan op de volgende manieren worden bewaard:
 - Bij kamertemperatuur tot maximaal 25 °C gedurende niet langer dan 6 uur vanaf het tijdstip van verdunning tot het eind van het infuus.
 - In de koelkast bij 2 °C – 8 °C gedurende niet langer dan 24 uur vanaf het tijdstip van verdunning tot het eind van het infuus. Laat de verdunde oplossing vóór toediening op kamertemperatuur komen als die werd bewaard in de koelkast.
- JEMPERLI moet met behulp van een intraveneuze infuuspomp worden toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.
- De slang moet gemaakt zijn van PVC, met platina uitgehard siliconenmateriaal of PP, de aansluitingen van PVC of polycarbonaat en de naalden van roestvrij staal.
- Een inlinefilter van polyethersulfon (PES) van 0,2 of 0,22 micron moet worden gebruikt bij de toediening van JEMPERLI.
- JEMPERLI mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinjectie.
- Dien niet gelijktijdig andere geneesmiddelen toe via dezelfde infuuslijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.